

ФАРМАЦИЯ



КАЗАХСТАНА



2014





М.Е. КУЛМАНОВ

Доктор медицинских наук, академик Казахстанской национальной академии естественных наук. Обладатель патента «Антибактериальный агент для лечения инфекционных заболеваний бактериальной природы и способ его получения» (2014), предпатента «Бактерицидное и вирулицидное фармацевтическое средство для профилактики и лечения моно- и микстинфекций, способ профилактики и/или лечения бактериальных, вирусных и микстинфекций» (2004). Оформлены заявки на патенты «Ветеринарный препарат» (2007), «Биологически активная кормовая добавка» (2007).

С 1996 года занимается созданием нового лекарственного средства в борьбе против вирусных и бактериальных инфекций, с 2002 года — проектом по переработке шуйской конопли в лекарственные препараты.

Уважаемые читатели!

*Т*ак получилось, что материалы сентябрьского номера журнала так или иначе связаны с проблемой антибиотикорезистентности либо вопросами эффективно применения антибиотиков. В последние годы Всемирная организация здравоохранения разрабатывает стратегии по борьбе с антимикробной резистентностью. Не остались в стороне и казахстанские врачи и ученые.

В статье «Антибиотикорезистентность: проблемы и пути решения» наши авторы – И.Р. Кулмагамбетов, Ф.Н. Нурманбетова, С.С. Сарсенбаева – не только делают системный анализ данных, полученных учеными разных стран мира, но и предлагают ряд мер по решению проблемы антибиотикорезистенции в нашей стране.

В продолжение темы рекомендуем ознакомиться со статьями Е. Брусиловской и Н. Тодоровой, в которых рассказывается о создании казахстанского инновационного лекарственного препарата ФС-1, который поможет сделать антибиотикотерапию более эффективной и безопасной, а также о проблемах лабораторных исследований.

О том, как жить полноценно при сахарном диабете и добиваться больших успехов в профессиональном спорте – в рубрике «Событие».

Также рекомендуем ознакомиться с обзором литературы, посвященным доказательной медицине, и мнением практикующих врачей о новых лекарственных средствах, предназначенных для лечения остеоартроза и острого простатита.

В рубрике «Поиск. Исследования. Эксперимент» украинские коллеги делятся результатами своих научных исследований, которые будут интересны представителям науки и фармацевтической промышленности.

Вместе с учениками, коллегами и родными коллектив редакции сердечно поздравляет Серика Хамитовича КОБИКОВА с днем рождения! О патриархе казахстанской детской онкологии читайте в рубрике «Юбилей».

Пусть трудовая деятельность каждого из нас будет столь же плодотворной, как у Серика Хамитовича, многие годы отдавшего борьбе за жизнь каждого своего маленького пациента!

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Б.К. Султанбаева

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Ф.Э. Сулеева

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

КОРРЕСПОНДЕНТ

Н.В. Тодорова

СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА РЕДАКЦИИ

Н. Нусипкожаева

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

Г. Албаева



АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ

ТОО «VEDA PRESS»
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74
тел.: +7 (727) 266 55 87
Подписано к печати 25.09.2014 г.
Тираж — 1500 экз. Заказ №

ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЕ

Н. ТОДОРОВА. Девиз велогонки – «Жить, побеждая диабет».....4

ФАРМАКОНАДЗОР И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ, Ф.Н. НУРМАНБЕТОВА, С.С. САРСЕНБАЕВА. Антибиотикорезистентность: проблемы и пути решения (обзор литературы).....6

Р.С. КУЗДЕНБАЕВА. Биологические препараты и фармаконадзор.....18

ПРОГРАММА «САЛАМАТТЫ ҚАЗАҚСТАН» В ДЕЙСТВИИ»

Е. БРУСИЛОВСКАЯ. Мы работаем на наш Казахстан!.....20

ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА

Ш.А. БАЙМАГАМБЕТОВ, Е.К. РАЙМАГАМБЕТОВ, Р.Н. АЖИКУЛОВ. Применение внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов.....22

С.А. КАБАНОВА. Применение препарата «Пантокальцин» в терапии детей с тикозными гиперкинезами...25

Б.Б. АЛГОЖИН. Лечение острого простатита препаратом «Левобакт-750®».....29

ОТЕЧЕСТВЕННОЕ ФАРМПРОИЗВОДСТВО

«Зерде-Фито» это гармоничный путь к здоровью.....32

АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ

З.А. ДАТХАЕВА, С.Ш. ИСЕНОВА, Д.О. КАРИБАЕВА, У.Б. БУГИБАЕВА, С. ШОРМАНОВА, А. ДУМЫШЕВА. Принципы доказательной медицины (обзор литературы).....34

А.Г. ШАЙДУЛЛИНА. Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптеки.....39

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

.....45

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

Н. ТОДОРОВА. Вирусология и лабораторная медицина – сфера научных интересов Рамазана Токсанбаева.....46

ЮБИЛЕИ

К. НУРГАЗИЕВ. Серик Хамитович КОБИКОВ: 47 лет борьбы с детской онкологией (к 65-летию со дня рождения).....49

ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ.

В.В.ПУЛЬ-ЛУЗАН, И.И.БАРАНОВА, С.А. МАМЕДОВА. Разработка технологии геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.....50

К.Yu. KULIKOVSKA, S.S. KOVALENKO, O.G. DRUSHLYAK, I.O. ZHURAVEL, S.M. KOVALENKO. Determination of biological activity of derivatives *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo [4,3-*a*]-pyrazin-3-yl)carboxylic acids.....55

Е.В. КОВАЛЬСКАЯ, Е.Я. ЛЕВИТИН, Е.А. МАМИНА. Анализ альфузозина гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии.....58

ДЕВИЗ ВЕЛОГОНКИ – «ЖИТЬ, ПОБЕЖДАЯ ДИАБЕТ»

Международная велогонка «Тур Алматы – 2014», которая прошла 5 октября в южной столице, привлекла к себе внимание всего спортивного мира.

В ней приняли участие 20 команд из 17 стран мира. Общая протяженность трассы составила 186 км (6 кругов по 31 км каждый). Прямую трансляцию вели крупнейший спортивный телеканал Eurosport и отечественные телеканалы Kazsport и «Алматы». Впервые Казахстан принимал у себя велогонщиков столь высокого уровня.

А за день до этого знаменательного события, в целях поддержки «Тур Алматы-2014», была проведена первая в Казахстане спринтерская велогонка с участием профессиональных команд AstanaProTeam (Казахстан), KatushaTeam (Россия), TeamLaPomme Marseille13 (Франция), Bardiani (Италия), RusVelo (Россия), TeamNovoNordisk (США), Vino 4-ever (Казахстан) и Национальной сборной Казахстана. В ней приняли участие 20 команд мирового уровня. Гонка не входила в официальные рейтинги и была, скорее, показательной. В ней участвовали те, кто не рассчитывал на хороший результат в Туре Алматы, а также спортсмены-дублеры и молодежный состав команд.

Победителем алматинских велостартов стал казахстанский велогонщик из команды AstanaProTeam, чемпион мира среди молодежи Алексей ЛУЦЕНКО. Второе место занял россиянин Сергей ЧЕРНЕЦКИЙ, представляющий команду «Катюша», третьим финишировал гонщик российской команды «РусВело» Эльнур ЗАКАРИН, который по итогам гонки был признан лучшим спринтером.

Уникальность алматинской велогонки еще и в том, что в ней приняла участие первая в мире команда профессиональных велосипедистов из разных стран мира – TeamNovoNordisk, все члены которой больны сахарным диабетом первого типа.



На «Туре Алматы-2014» в составе команды TeamNovoNordisk участвовали Paolo CRAVANZOLA (Италия), Benjamin DILLEY (США), Joe ELDRIDGE (США), Nicolas LEFRANCOIS (Франция), Javier MEGIASLEAL (Испания), Justin Stuart MORRIS (Австралия), Aaron PERRY (Новая Зеландия), Charles PLANET (Франция), Martijn VERSCHOOR (Нидерланды), Christopher WILLIAMS (Австралия).

Велопробег команды TeamNovoNordisk в рамках «Тур Алматы – 2014» посвящён каждому больному сахарным диабетом. Команда велосипедистов – уникальный, единственный в мире спортивный коллектив. Это 10 человек из Австралии, Испании, Италии, Нидерландов, Новой Зеландии, США, Франции. Все они профессиональные велосипедисты, и все больны сахарным диабетом первого типа. От этой команды ждут не только спортивных побед. Вернее сказать, их высокие баллы, почетные места на пьедестале почета призваны показать всему миру, что люди с сахарным диабетом способны жить полноценной жизнью и болезнь не может стать для них препятствием в достижении поставленных целей.

Когда человек впервые слышит вердикт «сахарный диабет», то воспринимает болезнь как крах всей жизни: придется распрощаться с мечтами и планами. Спортсмены TeamNovoNordisk доказывают наглядно и убедительно, что это далеко не так. Если сложить годы, прожитые с диагнозом «сахарный диабет», всех членов команды, то в итоге получится тысячелетие активной жизни без осложнений!

Спортсмены постоянно работают над собой, чтобы контролировать свой недуг, держать в норме уровень сахара в крови, не допускать осложнений. Ведь перед ними стоит очень ответственная задача – вдох-

новлять и поддерживать людей, страдающих тем же заболеванием, показать им, как можно жить полноценной яркой жизнью, не смотря на диабет. Эти знания нужны всем жителям планеты. По последней информации Международной диабетической федерации (IDF), 382 млн человек сегодня живут с диабетом, а через 25 лет их количество возрастет до 592 млн. Число казахстанцев с диабетом в настоящее время приближается к четверти миллиона! На 1 января 2014 года в республике официально зарегистрирован 244 541 пациент с сахарным диабетом, из них 1 489 детей и 524 подростка.

Зрителей и участников алматинской велогонки интересовал вопрос, как появилась идея создания необычной команды? История такова. Филу САУТЕРЛЭНДУ, организатору и вдохновителю уникального спортивного коллектива, еще в младенчестве поставили диагноз – сахарный диабет 1 типа. Врачи сказали матери, что мальчик вряд ли доживет до 12-ти лет. Это был 1982 г., и приблизительно в то же время датская фармацевтическая компания «Ново Нордиск» выпустила первый в мире инсулин, идентичный человеческому. Этот инсулин дал надежду Филу и миллионам его «друзей по несчастью». В последующие 30 лет и Фил, и компания «Ново Нордиск» проделали большой путь противостояния болезни. Учились сами и учили других, как управлять сахарным диабетом.

С раннего детства Филу Саутерленду помогли преодолевать последствия диабета занятия велосипедным спортом. Учась в колледже, он понял, что может помочь своим друзьям, также страдающим сахарным диабетом, контролировать уровень глюкозы в крови, не допускать развития осложнений, если приобщит их к занятиям велосипедным спортом. Юноша разработал собственную теорию о диабете, собрав информацию о том, насколько осведомлены о СД его сверстники, и решил поделиться накопленными знаниями с широкой аудиторией.

В 2005 году по его инициативе формируется команда велогонщиков TeamTуре первого образца, выигравшая велопробег по Америке. В том же году фармацевтическая компания «Ново Нордиск» выступила с глобальной инициативой «Changing Diabetes®» («Жить, побеждая диабет!»). Ее целью является достижение лучшего качества жизни, больших возможностей для миллионов людей, у которых уже есть диабет, а также для людей с риском развития этого заболевания. 4 декабря 2012 года компания объявила о создании TeamNovoNordisk – спортивной команды профессиональных велосипедистов из разных стран мира, больных сахарным диабетом. Цель этого необычного партнерства – образование и поддержка людей с диабетом путём демонстрации возможности полноценной жизни и достижения своих жизненных целей.

Команда велогонщиков TeamNovoNordisk официально зарегистрирована в Международном союзе велосипедистов (UCI) в качестве профессиональной континентальной команды и участвует в различ-

ных велогонках мира. Амбициозной целью является участие в Tour de France.

«Каждая велогонка – это возможность для нас стать сильнее и показать всему миру, что диабет это не причина отказываться от своей мечты, – говорит Фил Саузерлэнд, организатор и управляющий команды TeamNovoNordisk. – Мы надеемся, что наши выступления вдохновят людей с диабетом контролировать свое заболевание, ставить перед собой высокие цели и побеждать».

Девизом для своей деятельности команда TeamNovoNordisk выбрала слова, адресованные каждому человеку с сахарным диабетом: «Ты не можешь вернуться назад и изменить свой старт, но ты можешь стартовать сейчас и изменить свой финиш». В их чудодейственную силу сейчас, после завершения алматинской велогонки 2014 года, наглядно продемонстрировавшей, как можно изменить качество жизни и добиться успеха благодаря спорту вообще и велоспорту в частности, поверили сотни алматинцев, живущих с сахарным диабетом.

Такому прорыву в сознании во многом способствовала работа во время велогонки «Тур Алматы – 2014» дружного коллектива Диабетической ассоциации Республики Казахстан.

В разбитой ею палатке №9 на площадке возле БЦ «Нурлытау» в Алматы в день заезда необычных велосипедистов побывало много людей, желающих узнать о том, как подружиться со спортом человеку с диабетом. На все вопросы отвечали высококвалифицированные специалисты.

По мнению президента Диабетической ассоциации РК Лейлы ЖУБАНДЫКОВОЙ, команда TeamNovoNordisk является воодушевляющим примером для пациентов с сахарным диабетом в Казахстане. Руководитель ДАРК уверена, что после проведения «Тур Алматы – 2014» и участия в ней спортсменов с диабетом велосипедный спорт для казахстанцев, больных СД, станет еще привлекательнее. Заняться им для улучшения здоровья и психологического состояния захотят многие соотечественники, живущие с диабетом. ■

Наталья ТОДОРОВА



И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ, Ф.Н. НУРМАНБЕТОВА, С.С. САРСЕНБАЕВА,
 академик НАН РК, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической фармакологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова;
 доктор медицинских наук, проректор по последипломному образованию и межрегиональному сотрудничеству Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова;
 доктор медицинских наук, заместитель директора Института развития Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Наступление эры антибиотиков в сочетании с улучшением санитарных условий, плановой вакцинацией, асептикой и антисептикой способствовало уменьшению заболеваемости и сокращению смертности от инфекционных болезней. Однако на смену успеху в применении антибиотиков пришла новая проблема – антибиотикорезистентность, то есть появление устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий.

АННОТАЦИЯ

Антибиотикорезистентность – актуальная проблема современной медицины. Широкое применение антибактериальных препаратов во всех отраслях медицины, наряду со снижением частоты осложнений и летальных исходов заболеваний, привело к развитию устойчивости микроорганизмов к целому ряду антибиотиков. В настоящее время резистентность бактерий, являющихся этиологическим фактором инфекционных и воспалительных заболеваний, определяется к наиболее часто применяемым антибиотикам из группы синтетических пенициллинов, цефалоспоринов 1 и 2 поколения, некоторым макролидам и фторхинолонам. Определены причины развития антибиотикорезистентности. Снижение чувствительности также обусловлено ростом распространенности β-лактамазопродуцирующих штаммов микроорганизмов. ВОЗ уделяет большое внимание учету устойчивости к антибиотикам во многих регионах мира, ока-

зывает разным странам поддержку по внедрению эпидемиологического надзора за устойчивостью к антибиотикам, разрабатывает стратегии по борьбе с антимикробной резистентностью. Поэтому целесообразность создания в Республике Казахстан научно-методического центра по мониторингу и контролю антибиотикорезистентности вполне обоснована.

Ключевые слова: антибиотики, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, чувствительность бактерий, микроорганизмы, инфекционные заболевания, ВОЗ.

В течение нескольких десятилетий микроорганизмы вырабатывали резистентность к каждому новому антибиотику, и в настоящее время антибиотикорезистентность приобрела статус проблемы мирового масштаба.

Факт появления у микроорганизмов устойчивости к антибиотикам был признан большинством специалистов ещё в середине 20 века. Начиная с этого времени, проводились научные исследования, направленные на изучение данного явления и борьбу с его распространением. Резистентность бактерий к одному из классов антимикробных препаратов – дезинфектантам – впервые была описана еще в 1936 г. Л.С. НИТМЕНОМ с соавторами на примере устойчивых к хлорсодержащим веществам штаммов *Salmonella typhi* и *Enterobacter aerogenes*. [1]

«В связи с отсутствием оперативных и согласованных действий многих заинтересованных сторон наш мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность, и обычные инфекции и небольшие травмы, которые можно было излечивать в течение многих десятилетий, сейчас могут снова убивать. Эффективные антибиотики были одними из важнейших элементов, которые позволяли нам жить дольше, быть более здоровыми и пользоваться преимуществами современной медицины. Если мы не примем существенных мер для улучшения профилактики инфекций и не изменим методы изготовления, назначения и испол-

зования антибиотиков, наш мир будет всё больше и больше утрачивать эти достижения общественного здравоохранения, и последствия этого бездействия будут опустошительны», – говорит помощник Генерального директора ВОЗ по безопасности здравоохранения доктор Кейджи ФУКУДА [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2011 год только в европейских странах от инфекционных заболеваний, вызванных устойчивыми к антибактериальным препаратам бактериями, погибает около 25 тысяч человек в год [3]. С одной стороны, это связано с неконтролируемым применением антибиотиков при различных инфекционных и воспалительных заболеваниях, самолечением, принявшим характер эпидемии, а с другой – применением в течение 50 лет антибиотиков в животноводстве и птицеводстве. ВОЗ давно признала антибиотикорезистентность растущей угрозой для здравоохранения мирового масштаба, а Всемирная ассамблея здравоохранения в нескольких резолюциях, принятых в течение 20 лет, призвала своих членов и международное сообщество реализовать меры против появления и распространения этого явления.

Существует изначальный конфликт интересов между обоснованными целями бизнеса производителей с одной стороны, и социальными, медицинскими и экономическими потребностями медиков и населения выбирать и использовать лекарства наиболее рациональным образом – с другой [4].

Из доклада ВОЗ

Устойчивость к антибиотикам приводит к увеличению расходов на медицинскую помощь в результате более длительного пребывания в стационарах и предполагает необходимость более интенсивного лечения. Поэтому антибиотикорезистентность в настоящее время выходит за рамки чисто медицинской проблемы, имеет социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности [5]. Инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами бактерий, имеют тяжелое течение. Больные, как правило, нуждаются в длительном стационарном лечении и назначении комбинированной антибиотикотерапии с использованием резервных препаратов.

Открытие английским микробиологом А. ФЛЕМИНГОМ в 1929 г. пенициллина стало одним из самых выдающихся открытий 20 века [6]. В настоящее время антибиотики – многочисленная группа лекарственных средств. В мире используется более 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета дженериков) приближается к 200. Включение антибиотиков в схемы лечения различных заболеваний,

начиная с 50-х годов 20 века, позволило резко сократить и даже полностью ликвидировать смертность от инфекционных, диарейных, септических заболеваний, ревматизма, пневмонии, менингита, гнойной хирургической патологии и прочего. В течение длительного времени антибиотики были рецептурными препаратами, назначение их оставалось прерогативой врача.

Первые случаи устойчивости бактерий к антибиотикам обнаружены через 15-20 лет после старта антибиотикотерапии и, с одной стороны, связаны с появлением устойчивых штаммов микроорганизмов, с другой – обусловлены широким доступом к антибиотикам населения и необоснованно частым применением антибиотиков [7]. В качестве примера приводим этапы формирования устойчивости стафилококков к пенициллину:

1928 г. – открытие пенициллина;

1942 г. – внедрение в практику;

1945 г. – предупреждение Я. Флеминга о возможности формирования антибиотикорезистентности;

1946 г. – антибиотикорезистентность у 14% госпитальных штаммов;

1950 г. – устойчивость у 59% госпитальных штаммов;

1960-1970 гг. – появление устойчивости у внегоспитальных штаммов стафилококка;

1980-1990 гг. – устойчивость превысила 80% у госпитальных и 95% у внегоспитальных штаммов стафилококка.

Резистентность *Strep.pneumoniae* к пенициллину также росла с 1940 г. до 2002 г. до 18% (Д. БАРТЛЕТТ, IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»).

Анализ применения антибиотиков и формирования резистентности к ним показал, что лишь в 50% клинических случаев назначение антибиотиков в педиатрии адекватно, рационально и обоснованно, в остальных 50% случаев от применения данных препаратов можно было воздержаться [8]. Например, более 40% детей в Монголии принимают антибиотики для лечения инфекций дыхательных путей при отсутствии медицинских предписаний [9]. Более половины всех назначений антибиотиков на амбулаторно-поликлиническом уровне являются необоснованными, что способствует распространению антибиотикорезистентности. В отличие от большинства других лекарственных средств мишень-рецептор антибиотиков находится не в тканях человека, а в клетке бактерии, где угнетает метаболические процессы. Другой особенностью является отсутствие постоянной активности антибиотиков, обусловленной формированием лекарственной устойчивости (резистентности) [10].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. Природная устойчивость является постоянным видовым признаком микроорганизмов и характеризуется отсутствием у них мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемо-

« сти или ферментативной инактивации. В этом случае антибиотики будут клинически неэффективны.

При приобретённой устойчивости проявляется свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Появление у бактерий приобретённой резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика [11].

Различают устойчивость к антибиотикам (АБ) в виде монорезистентности (к 1 АБ), полирезистентности (к 2 и более группам АБ или к 5 различным АБ одной группы), перекрестной резистентности (к различным АБ одной группы) и ассоциированной (к различным группам АБ).

В настоящее время известны разные причины развития устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, к которым относят [12]:

- необоснованное назначение антибактериальных средств;
- назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях;
- ошибки в выборе антибактериального препарата;
- ошибки в выборе режима дозирования антибактериального препарата;
- ошибки комбинированного назначения антибиотиков и ошибки, связанные с длительностью антибактериальной терапии.

Заслуживает внимания предположение о возможной связи между резистентностью к биоцидам и антибиотикам [13]. Около 70% антибиотиков используется ежегодно при кормлении крупного рогатого скота и домашней птицы для стимуляции роста и профилактики заболеваний. Более половины антибиотиков относятся или близки к тем же классам препаратов, которые используются у человека. Устойчивые микроорганизмы могут передаваться от животных к человеку. Например, в США в 2008 г. было использовано около 15 млн кг антибиотиков (в мировом масштабе – 50%). Из них 70% – в животноводстве (порядка 12 млн кг). Во избежание роста антибиотикорезистентности Американская ассоциация общественного здоровья призвала Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) запретить применение семи классов антибиотиков в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов роста и лечения животных [14]. По частоте обнаружения в продуктах животного происхождения остаточного количества антибиотика распределились так: тетрациклин (74,5%), стрептомицин (14,9%), левомецетин (5,2%), пенициллин (4%).

Для клиницистов и исследователей актуальным вопросом является определение чувствительности отдельных видов микроорганизмов к тем или иным группам антибиотиков. Учитывая, что устойчивость к антибиотикам впервые зафиксирована в условиях больниц, последние проводят более агрессивную политику по мониторингу и изучению этой проблемы и

предупреждению необоснованного применения антибиотиков. В то же время в исследованиях ученых из Орегонского университета (Oregon State University) и Университета здравоохранения и науки Орегона (Oregon Health and Science University, USA) проблема устойчивости к антибиотикотерапии у амбулаторных больных показана как не менее значимая и требующая более глубокого изучения [15]. Успех антибиотикотерапии зависит от чувствительности микроорганизма к антибиотику, поэтому в большинстве медицинских организаций исследуется антибиотикограмма или суммарная информация с локальными данными по антибиотикорезистентности. При ее отсутствии врач оценивает терапевтический эффект антибиотика на 2-3-й день от начала применения. Наряду с ростом устойчивости к антибиотикам происходит изменение микробного пейзажа, появление резистентных микробных ассоциаций. Скорость развития и степень выраженности антибиотикорезистентности зависят как от вида антибиотика, так и от микроорганизмов. Появление антибиотикорезистентности привело к тому, что клинические рекомендации и протоколы лечения нуждаются в пересмотре в связи с необходимостью внесения изменений в план лечения, особенно там, где обосновано применение антибиотиков [16]. Существуют различные подходы к решению данной проблемы для амбулаторного и стационарного уровней, требующие дополнительного изучения для обеспечения врачей первичного звена лучшими возможностями в терапии инфекционных заболеваний, а также профилактики дальнейшей эскалации распространения антибиотикорезистентности.

Тактика антибактериального лечения базируется на результатах научных клинических исследований при различных заболеваниях и прогностическую модель, направленную на помощь в рациональном выборе антибиотика до проведения микробиологических исследований и установления чувствительности к нему. В структуре бактериальных заболеваний у детей и взрослых наиболее часто диагностируются инфекции респираторного тракта и мочевыделительной системы. В связи с этим многими учеными изучалась антибиотикорезистентность при вышеназванных патологиях. С 2003 г. по 2006 г. в 74 медицинских центрах 10 стран мира (в Германии, Италии, Франции, Испании, России, Бразилии, Польше, Венгрии, Австралии, Голландии) проводилось международное многоцентровое проспективное исследование распространённости и антибиотикорезистентности возбудителей неосложненного цистита у 4 264 женщин [17]. У большинства пациентов (76,7%) возбудителем цистита стала *Escherichia coli* (*E.coli*). В стандартном протоколе лечения инфекций мочевыводящих путей особое место занимает стартовый антибиотик ампициллин и различные уросептики. Однако в исследовании обнаружили, что 10,3% штаммов *E.coli* резистентны к ампициллину (48,3%), триметоприму/сульфаметоксазолу (29,4%) и налидиксовой кислоте (18,6%). Наиболее чувстви-

тельными к *E.coli* оказались фосфомицин, мециллин-ам и нитрофурантоин (98,1%, 95,8% и 95,2% соответственно), а также цiproфлоксацин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим (91,7%, 82,5% и 82,4% соответственно). В Бразилии, России, Испании и Италии уровень резистентности бактерий к цiproфлоксацину превышал 10%. *Proteus mirabilis* оказался менее чувствительным к не-β-лактамам антибиотикам, штаммы *Klebsiella pneumoniae* резистентны к ампициллину, мециллину (88,8%), фосфомицину (87,9%), цефуроксиму (78,6%) и нитрофурантоину (17,7%). У штаммов *Staphylococcus saprophyticus* отмечалась резистентность к ампициллину (36,4%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (10,2%).

Аналогичное исследование проведено в 2009-2010 гг. в рамках мониторинга антибиотикорезистентности патогенов SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends program). Выделено 1 643 изолята *E.coli* из образцов мочи пациентов с инфекцией мочевыводящих путей. Определена клиническая неэффективность цiproфлоксацина и левофлоксацина [18]. В одном из исследований установлено, что только у четверти (26,9%) здоровых обследованных людей штаммы *E.coli*, выделенные из кала, были чувствительны ко всем наиболее часто используемым антибиотикам. Остальные штаммы резистентны к одному или более препаратам, включая тетрациклин (64%), ампициллин (58%), триметоприм-сульфаметоксазол (50%) и хлорамфеникол (41%). 34% изолятов оказались резистентны ко всем 4 препаратам [19]. Анализ 695 эпизодов инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, показал их устойчивость к цефазолину и цефтриаксону у пациентов, получавших антибиотики менее 1 месяца назад. Согласно данным, представленным на Ежегодной конференции по антибиотикорезистентности в 2008 г., уровень устойчивости *E.coli* при неосложнённой инфекции мочевыводящих путей к цiproфлоксацину вырос за 10 лет в 2 раза [20]. При этом устойчивость к более чем одному антибиотику выявлена у 37% штаммов. Уровень устойчивости к амоксициллину составил 32%, тетрациклин – 19%, гентамицину – 17%, пиперациллину – 11%, цефазолину и цiproфлоксацину – 3%, гентамицину, левофлоксацину и амоксициллину/клавуланату – 2%, т.е. ко всем час-то применяемым антибактериальным препаратам.

Ретроспективное когортное исследование среди 533 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, выполненное канадскими исследователями [21], показало, что взаимосвязь между антибиотикорезистентностью к штаммам бактерий, вызвавших инфекцию мочевых путей, и применением антибиотиков (амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефдинира, триметоприма/сульфаметоксазола и азитромицина) проявилась в течение 4 месяцев до возникновения болезни. Установлено, что применение амоксициллина в течение 30 дней до эпизода инфекции в 3 и 3,9 раза увеличивает риск развития резистентности уропатогенов

к ампициллину и амоксициллину/клавуланату соответственно. В то же время применение амоксициллина за более чем 60 дней до текущего эпизода инфекции не приводит к развитию резистентности бактерий к антибиотику. Эти результаты должны учитываться клиницистами при эмпирическом выборе антибиотика во избежание развития резистентности [22]. Резистентность уропатогенов к цефалоспорином 1 и 2 поколения обнаружена и при гонорейной инфекции.

В опубликованном в 2011 г. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report приведены результаты проекта Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP), которые содержали в себе показатели динамики резистентности к цефалоспорином штаммов *N.gonorrhoeae* у пациентов в США за 2000-2010 гг. Каждое десятилетие появляется устойчивость гонококков к разным группам антибиотиков. Если в 70-х годах 20 века это были пенициллин и тетрациклин, то в 90-х отмечен рост резистентности к фторхинолонам, и этот класс антибиотиков более не рекомендован в качестве препаратов первого выбора. В настоящее время единственным эффективным препаратом первого ряда для лечения гонореи остаются цефалоспорины третьего поколения. Центры контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control, CDC) рекомендуют применять двойную терапию, сочетающую цефалоспорины и азитромицин либо доксициклин [23,51]. В 2004 г. в России инициирована аналогичная исследовательская программа, в результате выполнения которой с 2005 по 2008 гг. отмечен рост доли изолятов *N.gonorrhoeae*, резистентных к спектиномицину (с 0 до 7,2%), резистентность к цiproфлоксацину оставалась стабильно высокой (49%). Резистентность к азитромицину в 2007 г. составила 2,3%, а в 2008 г. уменьшилась до 0,4%. Все штаммы, протестированные за период 2005-2008 гг., сохраняли чувствительность к цефтриаксону [24]. Резистентность микроорганизмов к макролидам актуализировалась после уменьшения доли пенициллинов и увеличения доли первых в программах лечения респираторных заболеваний и гастроэнтерологии.

Медицинские работники и фармацевты могут помочь в противодействии развитию устойчивости к антибиотикам посредством укрепления системы профилактики инфекции и борьбы с ней; назначения и отпуска антибиотиков только в том случае, когда они действительно нужны; назначения и отпуска правильных антибиотиков для лечения данной болезни.

Из доклада ВОЗ «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору»

« В 2001 г. россиянами проведено исследование, в результате которого установлена резистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae* к эритромицину, кларитромицину, азитромицину – 6,8 %, мидекамицину – 4,8 % [25]. Многоцентровое исследование, проведенное в 2001 г. в Германии, установило резистентность *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* к макролидам у детей в возрасте до 16 лет с инфекцией дыхательных путей. Частота резистентности *S.pyogenes* и *S.pneumoniae* к эритромицину составила 13,7% и 17,4% соответственно. Не было выявлено штаммов с высоким уровнем резистентности к пенициллину, левофлоксацину и телитромицину. Результаты исследования продемонстрировали тенденцию к росту устойчивости к макролидам [26]. В последующие годы изучение 1 817 штаммов *Streptococcus pneumoniae* выявило у 75% резистентность к макролидам. При этом чаще резистентность формировалась при наличии макролидного анамнеза в течение предшествовавших 6 недель [27]. В течение 4-летнего периода 17 педиатрических центров из 14 европейских стран проспективно выявляли пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* [28]. В исследование вошли данные 1 233 детей. Общая частота выявления резистентности к кларитромицину составляла 24%. Один из основных факторов риска развития устойчивости данного микроорганизма до проведения эрадикационной терапии – предшествующее использование антибиотиков по другим показаниям. Исследователями из Великобритании был выполнен систематический обзор 19 обсервационных и 5 рандомизированных исследований. При этом установлено, что каждый случай применения антибиотиков приводит к достоверному повышению риска антибиотикорезистентности микроорганизмов и распространению носительства резистентных бактерий в популяции, что требует в последующем терапии антибиотиками «второй линии» при лечении инфекций в амбулаторной практике [29].

Таким образом, за последние 15-20 лет традиционные схемы этиологического лечения инфекций мочеполовой системы претерпели значительные изменения. В настоящее время применение амоксициллина, ампициллина, гентамицина, ко-тримоксазола, некоторых уросептиков и цефалоспоринов у более трети пациентов даже при неосложненном течении заболевания не даёт ожидаемого клинического эффекта, что требует обязательной антибиотикограммы и пересмотра перечня стартовых антибиотиков. Резистентность к антибиотикам, часто включаемым в схемы терапии, росла на протяжении 2003-2010 гг., развиваясь чаще при отягощенном антибактериальном анамнезе.

Результаты исследований этиологических факторов респираторной патологии показали, что за последние 20 лет увеличилось число микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы. Это, в свою очередь, приводит к трудностям при лечении ин-

фекционных заболеваний, вызванных энтеробактериями и стафилококками. Распространенность β-лактамазопродуцирующих штаммов *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* – 17% и 85% соответственно. Устойчивость к антибиотикам приводит к тому, что люди болеют дольше и тяжелее, а вероятность летального исхода повышается. Например, вероятность смерти людей, инфицированных метициллин-устойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), на 64% выше [30]. Назначение неадекватной стартовой терапии является фактором риска летального исхода при инфекциях, вызванных штаммами *E.coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующими β-лактамазы. В частности, полирезистентные ESBL-продуцирующие штаммы *E.coli* и *Klebsiella spp.* резистентны к триметоприму/сульфаметоксазолу, аминогликозидам и фторхинолонам [31]. По данным исследований, проведенных в 2007 г. в 31 стране Европы, септические инфекции, вызванные MRSA и устойчивыми штаммами *E.coli*, стали причиной 8 215 случаев смерти (соответственно 5 503 и 2 702). Общее число случаев таких септических инфекций составило свыше 260 000, что привело к экономическому ущербу в 62 млн евро [32]. При реализации в 2006 г. Alexander Project установлено увеличение за 10 лет резистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину и эритромицину в 4,5 раза. Отмечен также устойчивый рост частоты выявления полирезистентных пневмококков на территории США [33]. В 2008 г. украинскими учеными начат проект ПАРУС, цели которого – определение карты резистентности в отношении респираторных патогенов и мониторинг ситуации в Украине [34]. Первые результаты 4 микробиологических лабораторий страны подтвердили резистентность *Streptococcus pyogenes* к тетрациклину (45,6%), эритромицину, кларитромицину, азитромицину (11,7%), клиндамицину (3,5%), а к пенициллину и левофлоксацину – 0%. Резистентность *H.influenzae* к ко-тримоксазолу составила 15,7%, тетрациклину – 5,2%, ампициллину, хлорамфениколу – 4,5%, амоксициллину/клавуланату и цефуросиму – 0,5%, цефотаксиму, азитромицину и ципрофлоксацину – 0%. Результаты многочисленных клинических исследований демонстрируют возможность с помощью назначения β-лактамов антибиотиков достигать высокой клинической эффективности за счет обеспечения высокой антибактериальной активности и стабильных концентраций в очаге инфекции. Особый интерес представляют исследования, проводимые в условиях клиник. Это изучение антибиотикорезистентности при инфекциях, связанных с длительным пребыванием пациента в стационаре и при оказании медицинской помощи.

По данным Национальной системы надзора за нозокомиальными инфекциями (National Nosocomial Infections Surveillance system, NNIS), уровень резистентности к антибиотикам у микроорганизмов, выде-

ленных у пациентов в учреждениях длительного ухода, составляет 90%. В настоящее время отчетливо прослеживается тенденция увеличения этиологической значимости MRSA в развитии нозокомиальных инфекций, которые особенно опасны у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). Распространённость MRSA и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококка составляет почти 84% [35]. У пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными резистентными к фторхинолонам штаммами *E.coli* и *K.pneumoniae*, отмечается более высокая летальность [36]. В рамках проспективного когортного исследования у 1 201 пациента изучались причины возникновения антибиотикорезистентности у ранее чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Оказалось, что применение меропенема, ципрофлоксацина и цефтазидима статистически достоверно связано с риском развития устойчивости у *Pseudomonas aeruginosa*. При применении цефтриаксона и ципрофлоксацина высок риск формирования резистентности у энтерококков [37].

В результате ретроспективного когортного исследования, включавшего 236 пациентов, у которых выделялись полирезистентные штаммы *Acinetobacter spp.*, летальность составила 36%, тогда как при инфицировании неполирезистентным штаммом летальность составила 21% [38]. По данным European Centre for Diseases Prevention and Control, доля инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам бактериями, резко выросла за последние 4 года, особенно в Европе. Это касается распространения карбапенеморезистентных изолятов *Acinetobacter spp.*, которые ответственны за более чем 25% инфекций [39]. Ученые Колумбийского университета в течение 2005-2008 гг. протестировали 3 639 штаммов микроорганизмов, выделенных у 1 041 пациента ОИТ с нозокомиальными инфекциями дыхательных путей (46%) и мочевыводящей системы (26%). Определялась чувствительность *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* к полимиксину В. В 2005 г. уровень резистентности к полимиксину составлял 2%, а в 2008 г. уже 9%. Обнаружено, что 74% тестируемых штаммов были резистентны к трём другим группам антибиотиков, а 32% – к 5 группам [40]. Исследователи из Университета при Медицинском центре Небраски (Омаха, США) показали, что, несмотря на разработку более активных антибиотиков, значительного улучшения результатов лечения пациентов с бактериемией, вызванной ванкомицинорезистентными энтерококками, не отмечено. Однако резистентность к ванкомицину достоверно не увеличивает смертность [41]. Изучалась антибиотикорезистентность при менингите, туберкулезе, онкологических болезнях. Случаи резистентности менингококков к ципрофлоксацину описывались в Аргентине, Австралии, Китае, Франции, Индии, Испании, США. В сообщении, опубликованном представителями CDC в 2008 г., приводится информация о

трёх впервые выявленных на территории США случаях инфекции, вызванной фторхинолонорезистентными штаммами *N. meningitidis* серогруппы В [42]. В исследованиях резистентности к антибиотикам анаэробных бактерий группы *Bacteroides fragilis* приняло участие 37 лабораторий из 19 стран Европы. Изучено 1 280 штаммов анаэробных бактерий группы *B.fragilis*, 96% из которых вырабатывали β -лактамазы и 99% были резистентны к ампициллину. Частота резистентности к антианаэробным препаратам различных классов составила: к цефокситину – 6%, клиндамицину – 15%, моксифлоксацину – 9%. Наиболее активными препаратами против анаэробов оказались имипенем, пиперациллин/тазобактам и метронидазол [43]. Изучены микробные изоляты, выделенные из 622 образцов крови онкологических больных с бактериемией. Бактериemia, возникшая на фоне проводимой антибактериальной терапии, часто связана с выделением множественно-резистентных штаммов *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и ванкомицинорезистентных энтерококков; монотерапия фторхинолонами – с выделением полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*, *E.coli* или MRSA. Терапия ванкомицином приводила к повышению риска выделения ванкомицинорезистентных энтерококков. [44]

Директивные органы могут помочь в противодействии развитию устойчивости к антибиотикам посредством укрепления системы отслеживания устойчивости и лабораторных возможностей; регулирования и поощрения надлежащего использования лекарственных средств.

Из доклада ВОЗ «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору»

Учитывая особенности течения заболеваний у пациентов, находящихся в ОИТ, клиницистами внедрена так называемая эмпирическая дезэскалационная терапия, значительно снижающая риск развития инфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов [45]. Такой подход к антибактериальной терапии обусловлен наличием у большинства реанимационных больных микста инфицирования и проблемами в назначении эффективной этиотропной терапии до получения информации об индивидуальной чувствительности микроорганизмов к тому или иному антибиотику.

В рамках дезэскалационного режима в отделениях ОИТ целесообразно использовать фторхинолоны IV поколения с расширенным спектром активности – моксифлоксацин и гатифлоксацин – как в режиме монотерапии, так и в комбинации. В каче-

« стве стартовых эмпирических антибиотиков обособлено применение карбапенемов. После реализации новой политики назначения антибиотиков в отделениях интенсивной терапии произошло статистически значимое снижение частоты развития инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, а именно с 37% до 15% за счет уменьшения распространения MRSA и энтеробактерий, резистентных к цефтриаксону. В то же время не отмечено снижения частоты нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными к цефтазидиму *Pseudomonas* spp. и штаммами *Enterobacteriaceae*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра [46]. Исследователями в ОИТ внедрена новая стратегия по контролю использования антибактериальных препаратов, ограничивающая применение цефалоспоринов. После внедрения программы на 70,3% снизилось использование цефалоспоринов, в то время как применение фторхинолонов (ципрофлоксацина) увеличилось на 46,5%. Исследователи отмечают значительное снижение (на 30%) доли инфекций, вызванных MRSA, а также гетерогенные данные по чувствительности штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [47].

С 2009 по 2010 гг. National Healthcare Safety Network, CDC (США) проводился мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated infections—HAIs) [48]. Зарегистрировано 69 475 случаев HAIs и выделено 81 139 патогенов – *Staphylococcus aureus* (16%), *Enterococcus* spp. (14%), *E.coli* (12%), коагулазо-негативных стафилококков (11%), *Candida* spp. (9%), *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* (8%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%) и *Enterobacter* spp. (5%). Почти 20% патогенов, вызывающих все HAIs, относились к полирезистентным фенотипам: ванкомицинорезистентные штаммы *Enterococcus* spp. (3%), продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия *K.pneumoniae* и *K.oxytoca* (2%), *E.coli* (2%) и *Enterobacter* spp. (2%), карбапенеморезистентные штаммы *P.aeruginosa* (2%), *K.pneumoniae/oxytoca* (<1%), *E.coli* (<1%) и *Enterobacter* spp. (<1%). По прогнозам ВОЗ, с 2011 по 2015 гг. более 2 млн новых случаев туберкулезной инфекции окажутся вызванными полирезистентными штаммами. В 2008 г. в Китае, Индии и России выявлено 440 000 новых случаев туберкулеза, вызванных полирезистентными штаммами, т.е. более 50% всех случаев подтвержденной множественной резистентности *M.tuberculosis* во всем мире [49].

ВОЗ отслеживает устойчивость к антибиотикам в различных регионах мира [50]. 30 апреля 2014 г. опубликован первый глобальный отчет об изучении ситуации антибиотикорезистентности в 144 странах. В американском и европейском регионах, регионах Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии установлена устойчивость *E.coli* к цефалоспорином и фторхинолонам третьего поколения и резистентность

K. pneumoniae к цефалоспорином третьего поколения. В 60-80% случаев проявляется устойчивость *Staphylococcus aureus* к MRSA. Это означает, что лечение с помощью стандартных антибиотиков не даёт клинического эффекта. В 2011 г. министры здравоохранения Юго-Восточной Азии взяли на себя согласованное обязательство по борьбе с лекарственной устойчивостью на основе Джайпурской декларации (Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance, Jaipur, 2011). В регионе Западной части Тихого океана отмечаются высокие уровни устойчивости *E.coli* к фторхинолонам и *K.Pneumoniae* к цефалоспорином третьего поколения. В некоторых местах региона в 80% случаев инфицирования *Staphylococcus aureus* проявляется устойчивость к метициллину. Европейское региональное бюро ВОЗ оказывает развивающимся странам поддержку по внедрению эпидемиологического надзора за устойчивостью к антибиотикам. В 2012 г. создается сеть, направленная на решение этой проблемы в Европе и Центральной Азии (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance, CAESAR). CAESAR предусматривает внедрение стандартизации сбора данных и обеспечения сопоставимости информации [51]. Последнее время внимание экспертов ВОЗ сосредоточилось на появлении суперустойчивой к антибиотикам бактерии, получившей название New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1), фермент которой способен разрушать практически все бета-лактамы антибиотиков, включая карбапенемы.

Исследования бактерии с новым геном NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1), которые провел и опубликовал медицинский журнал *The Lancet*, проводились в Индии, Пакистане, Бангладеш и Великобритании. Как выяснилось, возбудитель заболевания не подвластен ни одному из существующих антибиотиков. Новый микроб может поражать дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему и мягкие ткани, а также вызывать сепсис. Его трудно выявить и тем более убить.

Большинство стран в Европейском союзе полагают хорошо действующими национальными и международными системами отслеживания устойчивости к антибиотикам. Тем не менее, до настоящего времени есть проблема проведения национальных и международных программ мониторинга антибиотикорезистентности. Функционирует Европейская система по надзору за антимикробной резистентностью

(European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) – международная организация, деятельность которой направлена на улучшение национальных систем надзора за антимикробной резистентностью стран ЕС [52]. EARSS сотрудничает с ВОЗ в целях создания Всемирной системы контроля за антимикробной резистентностью. Данные, полученные в лабораториях стан-участниц проекта, включаются в единую базу данных об антимикробной резистентности в Европе. Неотъемлемая часть плана действий – сотрудничество Европейской комиссии, Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA), Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и независимой глобальной сети по борьбе с устойчивостью к антибиотикам (Action on Antibiotic Resistance, ReAct).

В 1993 г. в США (Бостон) профессором Т. О'БРАЙЕНОМ и доктором Дж. СТЕЛЛИНГОМ разработана программа WHONET (WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance). Это международная компьютерная программа для мониторинга антибиотикорезистентности, одобренная ВОЗ и используемая в 80 странах мира [53]. С 1993 г. издается специальный бюллетень WHONET news, позволяющий клиницистам микробиологам всего мира координировать свою деятельность, обмениваться опытом работы с программой и содержащий методические рекомендации. С помощью WHONET в каждой лаборатории создается компьютерная база данных, в которой сохраняется информация о пациенте, исследуемом материале, выделенном микроорганизме и его чувствительности к антимикробным препаратам. В 2004 г. ВОЗ разработала Глобальную стратегию по профилактике и оценке антибиотикорезистентности ВИЧ и основала HIVResNet – сеть, охватывающую более 50 институтов, лабораторий и экспертных групп, задача которой – усиление необходимого потенциала, надзор и анализ данных. [54]

Таким образом, результаты изучения антибиотикорезистентности в течение длительного времени показали необходимость разработки единой стратегии по контролю и сдерживанию устойчивости бактерий к антибиотикам. ВОЗ разработала всеобъемлющий набор стратегий для того, чтобы министерства здравоохранения стран мира могли сотрудничать почти со всеми заинтересованными сторонами. Одним из первых документов стала Декларация по борьбе с антимикробной резистентностью, принятая на Всемирном дне резистентности 16 сентября 2000 г. в Торонто (Канада) [55]. В Декларации определен план действий, который включал в себя следующие задачи:

1) мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре;

2) во всем мире должно быть прекращено применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве;

3) рациональное применение антибиотиков является основным мероприятием по снижению резистентности;

4) создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих антибиотикотерапию;

5) разработка новых антибиотиков.

В Декларации подчеркивалась необходимость создания специализированных институтов для планомерного внедрения новых антибиотиков и осуществления контроля над развитием резистентности. В соответствии с документом должны быть созданы Комитеты по контролю за антибиотиками во всех лечебных учреждениях. В 2001 г. опубликована Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [54]. Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности жизненно важных препаратов – антибиотиков – не только для нынешнего поколения людей, но и в будущем. Стратегия ВОЗ – результат 3-летней работы экспертов ВОЗ и сотрудничающих организаций. Она направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты. Почти через 10 лет ВОЗ объявила эту проблему темой Всемирного дня здоровья в 2011 году [56]. Каждая страна в настоящее время должна руководствоваться шестью направлениями работы по сдерживанию антибиотикорезистентности:

1) наблюдением за резистентностью к антимикробным препаратам;

2) надзором за использованием противомикробных препаратов;

3) рациональным использованием противомикробных препаратов и регулированием их применения;

4) использованием противомикробных препаратов в животноводстве;

5) профилактикой и контролем инфекций, содействием инновациям;

6) политическими обязательствами.

Примерами надзора за антибиотикорезистентностью является деятельность таких организаций как National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS, USA), Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS, Canada), Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP, Denmark). В странах ЕС разработкой единых европейских рекомендаций по определению чувствительности различных микроорганизмов к антимикробным препаратам занимается European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), созданный при содействии European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

В 2011 г. разработаны Европейский план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам и

« Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011-2015 гг. Они содержат ряд ключевых стратегических мер по снижению устойчивости к антибиотикам [56]. Определены 7 видов клинически значимых бактерий в качестве индикаторов развития антимикробной резистентности в Европе: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, 4. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Таким образом, устойчивость к антибактериальным препаратам является серьёзной проблемой современного общества, не ограниченной областями медицины и биологии. Развитие устойчивости является естественной ответной реакцией микроорганизмов, однако её можно контролировать и сдерживать путём обоснованного и надлежащего применения антибиотиков. Многочисленные (ранее проведённые) исследования показали, что в течение 50-60 лет наблюдений выявлялась резистентность микроорганизмов к разным группам антибиотиков, со временем увеличивая пул, пополняя его антибиотиками третьего поколения и препаратами резерва. Наиболее устойчивые к антибиотикам виды микроорганизмов выявляются в условиях длительного пребывания пациента в стационаре и, особенно, в отделениях интенсивной терапии. Результаты изучения антибиотикорезистентности в течение последних 10-12 лет показали увеличение количества антибиотиков практически всех групп, к которым проявлялась устойчивость микроорганизмов.

Люди могут помочь в противодействии развитию устойчивости к антибиотикам посредством использования антибиотиков только в том случае, когда они назначаются врачом, полного соблюдения предписанного режима принятия антибиотиков, даже если самочувствие улучшается, недопущения передачи антибиотиков другим лицам или использования остатков предписанных лекарственных средств.

Из доклада ВОЗ «Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору»

Если в начале 2000-х чаще диагностировалась резистентность к ампициллину, амоксициллину, гентамицину, то с 2005-2006 гг. появилась резистентность бактерий к макролидам и цефалоспорином 1-2 поколений, а еще позже – к фторхинолонам. Регистрировались случаи устойчивости микробов к кабопенемам. Рядом исследований установлено, что ограничение использова-

ния антибактериальных препаратов способствует снижению уровня резистентности микроорганизмов. Кроме того, каждое десятилетие разрабатываются более рациональные пути введения антибиотиков для создания высокой их концентрации в организме больного. Борьба с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам сопровождается созданием новых антибактериальных препаратов. Так, в 1991-1995 гг. создано 26 новых антибиотиков, 1996-2000 гг. – 11, с 2000 по 2010 гг. – 5 [52]. Знание фармакодинамических особенностей антибиотиков позволяет влиять на эффективность антимикробной терапии при многих заболеваниях. С 2000 г. ВОЗ последовательно во многих странах внедрила программы отслеживания устойчивости к антибиотикам. Это позволило существенно уменьшить частоту антибиотикорезистентности и разработать ряд программных документов по сдерживанию устойчивости бактерий к антибиотикам, которые успешно действуют в разных странах. Все международные стратегии объединяют следующие положения:

- антибактериальные препараты должны назначаться при документально подтвержденной или предполагаемой бактериальной инфекции;
- антибиотик должен выбираться с учетом спектра антимикробной активности препарата, регионального уровня резистентности возбудителей к антибиотику, доказанной эффективности в контролируемых клинических исследованиях;
- выбор оптимальной дозы, кратности и длительности антибиотикотерапии является залогом клинической эффективности;
- приоритет в лечении многих инфекций остается за монотерапией, хотя антибиотикорезистентность микроорганизмов может быть преодолена путем комбинированного назначения антибиотиков.

Совместные усилия Европейской системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (EARSS) и Европейской программы эпиднадзора за потреблением противомикробных препаратов (ESAC) продемонстрировали, что комплексный мониторинг устойчивости, использования и расходов может стать решающим фактором, укрепляющим политическую приверженность проведению успешных кампаний по сдерживанию устойчивости [2].

В Казахстане проводятся локальные исследования по антибиотикорезистентности, которые не дают в целом картину по её распространенности в стране, следовательно, не позволяют контролировать это явление и управлять процессом с позиции лучших международных практик. Как показал опрос населения 2013 г., проведенный Республиканским центром развития здравоохранения, 28,6% опрошенных респондентов принимают антибиотики без назначения врача и 41,5% использует при самолечении рекламную информацию о лекарственных средствах (<http://www.mz.gov.kz/index.php>). Это создает определенные предпосылки для роста антибиотикорезистентности, что обосновывает необходимость организации научно-методического цент-

ра по мониторингу и контролю антибиотикорезистентности, деятельность которого должна быть ориентирована на решение концептуальных задач:

- 1) разработку стратегии и тактики мониторинга антибиотикорезистентности;
- 2) внедрению современных методов исследования чувствительности и генетических механизмов резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам;
- 3) актуализации нормативно-методической базы;
- 4) внедрению в работу медицинских организаций принципов применения антибиотиков на основе международных рекомендаций по антибиотикотерапии;
- 5) осуществлению работы с учетом информации о глобальном, национальном и региональном распространении резистентных возбудителей инфекционных заболеваний;
- 6) оценку стратегии и контроль использования антибиотиков в различных медицинских организациях (амбулаторных и стационарных);
- 7) разработку научно обоснованного подхода к формированию перечня антибиотиков с проведением системного анализа и оценкой клинической эффективности и резистентности антибиотиков.

ТҮЙІНДЕМЕ

И.Р. КУЛМАГАМБЕТОВ,

Ф.Н. НУРМАНБЕТОВА, С.С. САРСЕНБАЕВА,

ҚР ҰҒА академигі, медицина ғылымдарының докторы, профессор, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті клиникалық фармакология Институтының директоры; медицина ғылымдарының докторы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің дипломнан кейінгі білім беру және аймақ аралық қызметтестік жөніндегі проректор; медицина ғылымдарының докторы, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті даму Институтының директорының орынбасары, Алматы қаласы

АНТИБИОТИКРЕЗИСТЕНТТІЛІК: МӘСЕЛЕРІ МЕН ШЕШУ ЖОЛДАРЫ (әдебиеттерге шолу)

Антибиотикрезистенттілік – заманауи медицинаның өзекті мәселесі. Бактерияға қарсы препараттардың медицинаның барлық салаларында кең қолданылуы аурудың қайталануы мен өліммен аяқталу жиілігінің төмендеуіне, сонымен қатар бірқатар антибиотиктерге микроағзалардың тұрақтылығының дамуына алып келді.

Бүгінгі таңда жұқпалы және ісіп қызару ауруларының себепті факторына айналған бактериялардың резистенттілігі жиі қолданылатын синтетикалық пенициллин тобының, 1 және 2 буынды цефалоспорин, кейбір макролидтер мен фторхинолондарға да төтеп беретіні дәйектелді.

Антибиотикрезистенттіліктің даму себептері анықталды. Сезімталдықтың төмендеуімен қатар микроағзалардың β -лактомазапродуцирленетін штаммдардың көп таралғандығымен түсіндіріледі. ДДҰ әлемнің көптеген аймақтарында антибиотикке тұрақтылық есебіне үлкен көңіл бөлуде, түрлі мемлекеттерде антибиотикке тұрақтылықтың эпидемиологиялық қадағалауын енгізуде қолдау көрсетуде, микробқа қарсы резистенттілікпен күрес жөнінде стратегия жетілдіруде.

Сол себепті, Қазақстан Республикасында антибиотикрезистенттілікті мониторингілеу және бақылаудың ғылыми-әдістемелік орталығын ашудың мақсаттылығы дәлелденді.

Түйін сөздер: антибиотиктер, бактерияға қарсы терапия, антибиотикрезистенттілік, бактериялардың сезімталдығы, микроағзалар, жұқпалы аурулар, ДДҰ.

SUMMARY

**I.R. KULMAGAMBETOV, F.N. NURMANBETOVA,
S.S. SARSENBAEVA,**

Academician of the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Doctor of Medicine, Professor, Director of the Institute of Clinical Pharmacology of the Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov; Doctor of Medicine, Vice Rector for Postgraduate Education and interregional cooperation Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov; Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of the Institute for Development, Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov, Almaty

ANTIBIOTIC RESISTANCE: PROBLEMS AND SOLUTIONS (literature review)

Antibiotic resistance – the actual problem of modern medicine. The widespread use of antibacterial drugs in all branches of medicine and reductions in complications and deaths of diseases led to the development of microbial resistance to a number of antibiotics. Bacterial resistance, is the etiological factor in infectious and inflammatory diseases, is determined to antibiotics from the group of synthetic penicillins of cephalosporins 1 and 2 generations, to some macrolides and tetracyclones. Determine the cause of antibiotic resistance. Decrease in sensitivity also explained by the growth the prevalence of β -lactamase-producing of microbial strains. WHO pays great attention to accounting of antibiotic resistance in various world regions, provides support to countries in the implementation of epidemiological surveillance of antibiotic resistance, makes the development of strategies to combat antimicrobial resistance. Therefore, is reasonable to create the Republic of Kazakhstan Scientific and Methodological Center for monitoring and control of antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotics, antibiotic therapy, antimicrobial resistance, the sensitivity of bacteria, microorganisms, infectious diseases, WHO. ■

« Литература:

1. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. // *Environmental Health Perspectives*. – 2009; 117(6): A244-250. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public. [Electronic resource]: www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/.
2. [Electronic resource]: <http://who.int/ru/>
3. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *The New England Journal of Medicine*. // 2008, 358(13):1354–61.
4. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный день здоровья 2011 года. Борьба с лекарственной устойчивостью. Заявление д-ра Маргарет Чен, генерального директора ВОЗ. Женева, ВОЗ, 2011. [Электронный ресурс]: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/>. [Дата обращения]: 9 января 2011 г.
5. Биография А. Флеминга на сайте Нобелевского комитета. [Электронный ресурс]: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-facts.html.
6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010. [Electronic resource]: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf, [Date accessed]: January 9, 2012/.
7. Современная стратегия антибиотикотерапии в педиатрической практике. // Журнал «Здоровье ребенка». – 2009, 6(21). [Электронный ресурс]: AGMT/10/UA/08.12.2009/2811.
8. Togoobaatar G, Ikeda N, Ali M, Sonomjamts M, Dashdemberel S, Mori R, et al., et al. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in Mongolia. // *Bull. World Health Organ*. – 2010; 88: 930-936.
9. Сидоренко С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов. // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Изд.: Москва, 2002 г., 150 с.
10. Козлов Р.С. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали. / *Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – М. – 2007. – №3. С. 30-32.
11. Birnbaum D. Resistance CCoA. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. / *Canada Communicable Disease Report*. – 2003, 29(18): 157-164.
12. Russell A.D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? // *Am. J. Infect. Control* – 2002; 30 (8): 495-498.
13. FDA Urged to Curb Overuse of Antibiotics in Animals. [Electronic resource]: <http://communities.washingtontimes.com/neighborhood/world-our-backyard/2013/>.
14. McGregor J.C., Bearden D.T., Townes J.M. et al. (2013). Comparison of antibiograms developed for inpatients and primary care outpatients. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013 [Epub ahead of print]. [Electronic resource]: www.sciencedaily.com/releases/2013/04/130418134119.htm.
15. Kresse H, Belsey MJ, Rovini H. The antibacterial drugs market. // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2007, 6(1):19-20.
16. Schito G.C., Naber K.G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Gualco L., Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. / *Int. J. Antimicrob. Agents* – 2009; 6: 33-42.
17. Hoban D.J., Nicolle L.E., Hawser S., Bouchillon S., Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011; 70(4): 507-511.
18. Bartoloni A., Bartalesi F., Mantella A., Dell'Amico E., Roselli M., Strohmeyer M. et al. High prevalence of acquired antimicrobial resistance unrelated to heavy antimicrobial consumption. // *J Infect. Dis.* – 2004; 89:1291-1294.
19. 2008 Annual Conference on Antimicrobial Resistance: Poster P21. June 23-25, 2008.
20. Paschke A.A., Zaoutis T., Conway P.H., Xie D., Keren R. Previous Antimicrobial Exposure Is Associated With Drug-Resistant Urinary Tract Infections in Children. // *Pediatrics*. – 2010; 3:278-283.
21. Chiang WC, Chen SY, Chien KL, Wu GH, Yen AM, Su CP, Lee CC, Chen YC, Chang SC, Chen SC, Chen WJ, Chen TH. Predictive model of antimicrobial-resistant gram-negative bacteremia at the ED. // *Am J Emerg. Med.* – 2007; 25(6): 597-607.
22. Cephalosporin Susceptibility Among *Neisseria gonorrhoeae* Isolates – United States, 2000-2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2011; 60(26): 873-7.
23. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., Sidorenko S., Lesnaya I., Polevshikova S., Solomka V., Bukanov N., Domeika M., Umeno M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005-2008. // *Euro Surveill.* – 2010; 15 (14): 19533.
24. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Москва, 2007г., 187 с.
25. Reinert RR, Luticken R, Bryskier A, Al-Lahham A. Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the Pediatric Population in Germany during 2000-2001. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003; 47(2): 489-493.
26. Beekmann S.E., Diekema D.J., Heilmann K.P., Richter S.S., Doern G.V. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study. // *Eur.JClin.Microbiol.InfectDis.* – 2006; 25(5): 335-339.
27. Koletzko S., Richey F., Bontems P., Crone J., Kalach N., Monteiro M.L., et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe // *Gut*. – 2006; 55(12): 1711-1716.
28. Costelloe C., et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. // *BMJ* – 2010; 340: c.2096.
29. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. [Electronic resource]: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
30. Hyle E.P., Lipworth A.D., Zaoutis T.E., Nachamkin I., Bilker W.B., Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. // *Arch.Intern. Med.* – 2005; 165(12): 1375-1380.
31. De Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. // *PLoS Medicine*. – 2011; 8(10):100-110. [Electronic resource]: <http://www.euro.who.int>.

32. Mera R.M., Miller L.A., Daniels J.J., Weil J.G., White A.R. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States over 10-year period: Alexander project. // *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* – 2005; 51(3): 195-200.
33. ПАРУС – первое в Украине многоцентровое исследование состояния резистентности респираторных патогенов. // *Український пульмонологічний журнал.* 2008, №4, с.31-33.
34. Gould C.V., Rothenberg R., Steinberg J.P. Antibiotic resistance in long-term acute care hospitals: The perfect storm. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2006; 27(9): 920-925.
35. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. // *Clin. Infect. Dis.* – 2005; 41(7): 923-929.
36. Ong D.S., Jongerden I.P., Buiting A.G., Leverstein-van Hall M.A., Speelberg B., Kesecioglu J., Bonten M.J. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. // *Crit. Care Med.* – 2011; 6:1000-1004.
37. Wisplinghoff H., Hippler C., Bartual S., Rodriguez-Valera F., Haefs C., Stefanik D., Seifert H. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and the U.S. using a new MLST scheme. 45th ICAAC. / Abstract C.2-1428, p. 126.
38. Last-Line Antibiotics Losing Ability to Kill Superbugs/Reuters.
39. Kessler Jason, Kubin Christine, Phyllis Della-Latta, et al. Changes in Susceptibility to Polymyxin B Amongst Clinical Specimens in a New York Hospital, 2005-2008. // *Infectious Diseases Society of America 47th Annual Meeting: Abstract 903.* Presented October 31, 2009.
40. Erlandson K.M., Sun J., Iwen P.C., Rupp M.E. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. / *Clin.Infect.Dis.* – 2008; 46(1): 30-36.
41. Emergence of Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria meningitidis* – Minnesota and North Dakota, 2007-2008. // *MMWR* – 2008; 57:173-175.
42. Hedberg M., Nord C.E. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. // *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2003;9:475-488.
43. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, et al. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. // *Cancer.*–2010; 116(4): 967-973.
44. de Smet A.M., Kluytmans J.A., Blok H.E., Mascini E.M., Benus R.F. et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. [Electronic resource]: *Lancet Infect. Dis.* [Date of publication]: March 21, 2011.
45. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. Geissler A., Gerbeaux P., Granier I., Blanc P., Facon K., Durand-Gasselin J. *Intensive Care.* // *Med.* – 2003; 29(1): 49-54.
46. Bassetti M., Righi E., Ansaldi F., Molinari M.P., Rebesco B., McDermott J.L., Fasce R., Mussap M., Icardi G., Bobbio Palavicini F., Viscoli C. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. // *J Chemother.*– 2009; 21(6): 633-638.
47. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., Patel J., Srinivasan A., Kallen A., Limbago B., Fridkin S. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2013; 34(1): 1-14.
48. Callus A., Kelland K. Drug-Resistant TB to Affect 2 Million by 2015. [Electronic resource]: GENEVA/LONDON//Wed. [Opening date]: Mar. 23, 2011 (7:47pmIST).
49. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. [Electronic resource]: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>.
50. [Electronic resource]: <http://www.euro.who.int/>.
51. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры. // *Всемирная организация здравоохранения, 2013 г., 130 с.*
52. [Electronic resource]: <http://www.who.int/>.
53. Ethan Rubinstein, Chaim-Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel Allan R. Ronald, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada. [Electronic resource]: <http://www.antibiotic.ru/index.php>.
54. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).
55. Krisantha Weerasuriya, John Stelling, Thomas F O'Brien. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения / 2010; 88:878-878. doi: 10.2471/BLT.10.084236.
56. Документационный центр ВОЗ, Информационный бюллетень. – 2007. С.1-2.

Уважаемые читатели!

В №8 журнала на стр. 17 в разделе «Этапы клинических испытаний ФС-1» была допущена фактологическая ошибка. Вместо «В 2013 году началась 3-я фаза клинических испытаний ФС-1 на больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в которой принимали участие около 1 000 больных» следует читать: «В самое ближайшее время планируется 3-я фаза клинических испытаний ФС-1 на больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью».

Р.С. КУЗДЕНБАЕВА,

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

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ФАРМАКОНАДЗОР

Биологические лекарственные средства успешно применяются для лечения многих угрожающих жизни заболеваний и состоят из больших и очень сложных молекул, воспроизвести которые полностью идентичными оригиналу практически невозможно.



Малейшие изменения в процессе производства биологических препаратов могут привести к изменению их эффективности и безопасности, поэтому очень трудно воспроизвести биологический препарат, выпущенный другой компанией. В то же время истечение срока действия патентов или срока защиты информации в отношении первой большой группы оригинальных (инновационных) биопрепаратов явилось стимулом для разработки новых продуктов, «сходных» с ними, которые в Европе получили название биосимиляров, а в США – модифицированных биофармацевтических препаратов.

Таким образом, «Биосимиляр – воспроизведенное биологическое лекарственное средство, заявленное как подобное по качеству, безопасности и эффективности ранее зарегистрированному эталонному биологическому лекарственному средству и имеющее сходное МНН» (Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» 2009 г.). Сегодня уже не обойтись без биотехнологических препаратов, которые обладают огромным потенциалом в лечении тяжелых и сложных заболеваний. Однако ещё не решены все вопросы по регулированию их обращения. В настоящее время в Казахстане как оригинальные препараты, так и биосимиляры регистрируются на основании полного досье, которое включает в себя

результаты аналитических, доклинических и клинических исследований, описание системы фармаконадзора и соответствие производства требованиям надлежащей производственной практики (GMP), как гарантии стабильности качества. При этом для регистрации биосимиляров предоставляются результаты сравнительных исследований с оригинальными препаратами, то есть должно быть доказано подобие воспроизведенного препарата по эффективности, безопасности в такой же лекарственной форме, дозировке, пути введения, как и инновационного.

Два основных момента, вызывающих беспокойство в отношении биосимиляров: изменчивое соотношение «польза/риск» и иммуногенность. Вопросы безопасности и эффективности трудно разделить, поскольку связывание действующего вещества молекулами иммунной системы часто снижает его клиническую эффективность, а изменения формы или структуры белка могут привести к изменениям в прикреплении к рецепторам иммунной системы, а также физиологической функции. Поэтому биосимиляры могут вызывать иммунные реакции, проявления которых или клинически несущественны, или имеют тяжелые и даже летальные последствия. При регистрации биологического препарата заявитель обязан предоставить результаты изучения иммуногенности,

а после регистрации требуется дальнейшее систематическое его изучение. Сегодня на мировом фармацевтическом рынке более 150 биопрепаратов. Лидируют среди них моноклональные антитела, применяемые для лечения онкологических, гематологических и аутоиммунных заболеваний. Но вместе с этим, согласно выводам ВОЗ, при применении биопрепаратов возрастает риск развития серьезных побочных реакций. Следовательно, в пострегистрационный период важнейшую роль будет играть фармакологический надзор, который является государственной системой сбора и научной оценки информации о побочных реакциях на лекарственные средства при их медицинском применении. При этом система фармаконадзора предусматривает возможность раннего выявления риска, связанного с приёмом лекарственного препарата, и содействие специалистам здравоохранения в проведении оптимальной оценки соотношения «польза/риск» с целью принятия соответствующих регуляторных мер.

Лекарственные препараты биологического происхождения – это препараты, содержащие биологические белки (гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, в том числе низкомолекулярные гепарины, инсулины, моноклональные антитела, ферменты, колониестимулирующие факторы, препараты, созданные на базе клеток тканей, полученные с помощью генно-инженерных и гибридных технологий), а также биосимиляры».

(Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» 2009г.).

Существует ещё несколько важных вопросов при применении биологических препаратов – их взаимозаменяемость и замещение. Переход от одного лекарственного средства к другому возможен при условии, что данные лекарственные средства эквивалентны в конкретной клинической ситуации. А замещение обозначает государственную политику, разрешающую замену одного лекарственного средства другим, продемонстрировавшим аналогичное качество, безопасность и эффективность. Замещения, как правило, имеют место в розничных или больничных аптеках. Так как биосимиляры подобны, но не идентичны оригинальным биопрепаратам, то решение о лечении пациента оригинальным препаратом или биосимиляром должно приниматься на основании заключения квалифицированного врача. Следует также отметить, что стоимость оригинальных биопрепаратов зачастую очень высока, что ограничивает их доступ-

ность для пациентов. В этом отношении биосимиляры могут оказаться экономически выгодными для органов здравоохранения по всему миру. Но при этом решения регулирующих органов о разрешении клинического использования биопрепарата должны основываться на строгой и компетентной научной основе. Совершенно очевидно, что регулирование нормативной правовой базы получит дополнительные преимущества от сотрудничества и обмена информацией между различными регулирующими органами на международном уровне. В Казахстане в настоящее время происходит гармонизация законодательства с надлежащими практиками фармацевтического рынка других стран (GxP) в общем и, в частности – с надлежащей практикой фармаконадзора (GVP). Пристального внимания требует безопасность. Ключевым при этом является эффективный мониторинг безопасности до и после поступления биопрепаратов на рынок.

В настоящее время имеются достаточные регулирующие инструменты, позволяющие обеспечить безопасность биосимиляров, но правильное использование этих инструментов может оказаться проблематичным, особенно за пределами хорошо организованной и снабженной необходимыми ресурсами регулирующей среды. Даже в ЕС равноценное осуществление программ фармаконадзора по всему региону остается проблематичным.

Фармаконадзор является обязанностью, которая лежит на работниках фармацевтической промышленности, врачах и фармацевтах, свой вклад в фармаконадзор могут сделать также имеющие соответствующее образование пациенты. Необходимо наладить между ними эффективное сотрудничество для того, чтобы своевременно принимать регуляторные решения по отношению к биопрепаратам. Это, несомненно, приведет к более безопасному использованию и созданию качественно и количественно лучшей отчетности по предполагаемым неблагоприятным реакциям.

Первые биофармацевтические средства были нечеловеческого происхождения (бычий инсулин, стрептокиназа, стафилокиназа). Затем их сменили продукты человеческой природы – гормон роста, фактор свертывания крови VIII. В последнее время стали выпускаться биопрепараты на основе рекомбинантной ДНК, среди них интерферон, эритропоэтин, инсулин и гормон роста.

Оригинальным биологическим препаратам и их биосимилярам, безусловно, принадлежит будущее, но не следует возлагать на пациентов бремя излишних проб и ошибок. ■

МЫ РАБОТАЕМ НА НАШ КАЗАХСТАН!

Исполнилось 10 лет Научному центру противoinфекционных препаратов, который был создан в Алматы по поручению Президента РК в целях развития отечественной фармацевтической промышленности.



М.Е. КУЛМАНОВ

Мы привыкли к тому, что в наших аптеках постоянно появляются все новые и новые препараты. А многие ли из нас задумываются над тем, сколько времени уходит на создание одного лекарственного средства? Оказывается, от 10 до 20 лет. Столько потребовалось и сотрудникам Научного центра противoinфекционных препаратов, чтобы разработать первый отечественный, уникальный по своим свойствам, препарат, который, по словам Марата КУЛМАНОВА – научного руководителя проекта, академика НАЕН РК – пока не имеет названия. Его именуют ФС-1, то есть фармацевтическое средство №1.

«Название препарат получит позже, когда над ним полностью закончится работа», – пояснил Марат Есенгалиевич.

Но прежде, чем более подробно рассказать об этом лекарстве, очень нужном для казахстанского здравоохранения, обратимся к предыстории вопроса.

Много лет назад два крупных ученых – врач Марат Кулманов и химик Александр Ильин – решили объединить усилия для разработки новых отечественных

лекарственных препаратов. Направление им указал Президент страны Нурсултан Абишевич НАЗАРБАЕВ, предложивший во время одной из встреч с Маратом Кулмановым заняться такой «больной» для страны проблемой, как туберкулез, создавая новые лекарства для борьбы с опасным недугом.

– Туберкулез для Казахстана это не только медицинская, но и социальная проблема, – поясняет Марат Есенгалиевич. – Еще с советских времен республика была зоной высокой заболеваемости, особенно ее западные области. Сейчас примерно та же картина: по заболеваемости Казахстан продолжает входить в число 18 приоритетных стран по туберкулезу Европейского региона ВОЗ. В прошлом году, например, под наблюдением фтизиатров находилось более 24 265 больных активным туберкулезом. А в целом заболеваемость составляет, в среднем, 81,9 человека на 100 000 населения, тогда как уровень выше 50 уже расценивается как эпидемия. Поэтому по поручению Главы государства в 2004 году и был создан наш Центр для реализации специальной научно-технической программы

по разработке лекарственных препаратов против туберкулеза. Вскоре нас начали финансировать, мы закупили оборудование, набрали штат специалистов, обучив их в лучших мировых центрах, и начали работать.

За эти годы Научный центр противоинфекционных препаратов стал уникальным научно-производственным комплексом, не имеющим аналогов на всем постсоветском пространстве. Сотрудники занимаются разработками, исследованиями и производством отечественных инновационных лекарственных средств.

В 10 различных высоко технически оснащенных лабораториях и подразделениях ведутся работы над созданием и развитием наукоемких технологий в сфере медицины, ветеринарии, химии и фармакологии, точнее, в области защиты человека и животных от бактериальных, вирусных и бактериально-вирусных инфекций.

Кроме того, Центр занимается разработкой оригинальных, патентно-защищенных противоинфекционных лекарственных средств и ветеринарных препаратов, имеющих существенные преимущества по эффективности, и обеспечением их опытно-промышленного производства.

– Надо сказать, что Нурсултан Абишевич постоянно интересовался нашей работой, – говорит Марат Кулманов. – Однажды, во время очередной встречи, он меня спросил: «Ну что, подготовил отчет о проделанной работе?». Отвечаю: «Нурсултан Абишевич, я буду докладывать об открытии. Оно заключается в том, что мы разработали препарат, который не только эффективно излечивает туберкулез, но и заставляет микробы вновь стать чувствительными к антибиотикам, то есть произошла реверсия – восстановление чувствительности к ранее используемым препаратам».

– Вы даже не представляете, насколько сейчас это важно, – продолжает рассказ Марат Есенгалиевич. – Зафиксированы новые формы туберкулеза с тотальной лекарственной устойчивостью, то есть те, что не поддаются лечению. Подобную ситуацию можно сравнить с чумой в средние века, которая «косила» целые континенты. Не случайно все чаще звучат заявления, что мир вновь оказался в «доантибиотиковой» стадии, когда человечество было бессильным перед многими заболеваниями. Поэтому архиважной становится разработка инновационных лекарственных препаратов нового поколения, которые могли бы воздействовать на этот постоянно меняющийся и мутирующий микромир вирусов и бактерий, приспособившихся ко многим антибиотикам, делая их нечувствительными к болезням.

Испытания нашего препарата, проведенные на людях, показали, что больные стали быстрее выздоравливать. Кроме того, мы получили и колоссальный экономический эффект: примерно на 5 тысяч долларов США в год сокращается стоимость лечения од-

ного больного за счет уменьшения койко-дней, ведь больные туберкулезом находятся в стационаре порой до года.

Наш ФС-1 относится к новому классу веществ, это не антибиотик, а противоинфекционный препарат нового класса. Надеемся, что микробы не смогут выработать к нему устойчивость. Как показали проведенные исследования, уже на первом месяце применения препарата больные перестают выделять палочку Коха, набирают в весе, у них улучшается качество жизни, – поясняет Марат Кулманов.

К этому надо добавить, что все работы по новому препарату Центр проводит в соответствии с положениями международного стандарта GCP, который регламентирует проведение клинических исследований с участием человека в качестве испытуемого. А это значит, что качество работ соответствует мировому уровню.

– Надо отметить и тот факт, что за последние 50 лет в мире не разрабатывались новые антибиотики, а тем более противотуберкулезные для борьбы с патогенами со множественной лекарственной устойчивостью, – уточняет Марат Кулманов. – Поэтому так важно, чтобы наш препарат вовремя попал к больным людям. Мы пригласили к сотрудничеству ряд зарубежных фирм, которые нас сопровождают. В частности, есть такая аудиторская фирма «Д-р Регенольд» из Германии, которая на условиях заключенного с ней договора должна вывести наш ФС-1 на рынок Европейского союза как орфанный препарат, то есть тот, который призван лечить редкие заболевания. И этим уже занимаются, – подчеркнул Марат Кулманов.

Вообще, международное сотрудничество Научного центра противоинфекционных препаратов представлено настолько широко, что охватывает практически все крупнейшие аналогичные центры мира. И это понятно, ведь время одиночек ушло в прошлое, сейчас наука и производство могут активно развиваться только на принципах сотрудничества. Тем более что и в перспективе у центра, как говорится, «планов громадье».

– Работа над ФС-1 выявила новые проблемы, требующие новых разработок, – говорит М.Е. Кулманов. – Скажем, мы выяснили, что препарат вызывает реверсию, что он является мощным иммуномодулятором, обладает спектром антибактериальных и противовирусных свойств и так далее. Кроме того, у нас множество наработок и в смежных областях, например, в ветеринарии. Планируем также начать фармацевтическую переработку растительного сырья дикорастущей конопли. Другими словами, мы работаем на свою страну, чтобы она стала еще сильнее, чтобы выполнить задачи, поставленные Главой государства по вхождению Казахстана в 30 самых развитых стран мира. ■

Е. БРУСИЛОВСКАЯ

УДК 616.728.3-002.

Ш.А. БАЙМАГАМБЕТОВ, Е.К. РАЙМАГАМБЕТОВ, Р.Н. АЖИКУЛОВ,
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по клинической работе; кандидат
медицинских наук, старший научный сотрудник отдела травматологии по разделу «Наука»;
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела травматологии по разделу «Наука»,
Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Республики Казахстан, г. Астана

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Проблему остеоартроза можно считать весьма актуальной в связи с постоянным увеличением количества заболевших, существенным снижением качества их жизни и высокой стоимостью лечения, которая растет при прогрессировании заболевания. Поиск эффективных методов лечения остеоартроза идет постоянно.



АННОТАЦИЯ

Проанализированы отдаленные результаты лечения 20 пациентов с остеоартрозами коленных суставов различных степеней, получивших внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (кенолог, гидрокортизон, преднизолон, дипроспан) до поступления в отделение артроскопии и спортивной травмы НИИТО. Функциональному состоянию суставов оценивали по альгофункциональному индексу Лекена. Отличные и хорошие результаты были отмечены у 11 (55%) больных, удовлетворительные результаты – у 9 (45%) больных.

Ключевые слова: гонартроз, коленный сустав, внутрисуставные инъекции, остеоартроз.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой артрита в западных популяциях. В США этот недуг поражает 46 млн (22%) взрослого населения [1]. ОА коленного сустава приводит к инвалидности у 10% людей в возрасте старше 55 лет, при

этом четверть из них имеет тяжелую степень. Рентгенологические доказательства ОА коленного сустава у мужчин и женщин в возрасте старше 65 лет выявляются у 30% субъектов, при этом у трети указанных людей наблюдаются клинические симптомы. Ежегодная частота выполнения артропластики у европейцев старше 65 лет варьируется в разных странах, но в среднем составляет 0,5-0,7 на 1 000 человек.

ОА ассоциируется с прогрессивным ухудшением качества жизни, экономическими издержками. Кроме того, психическое состояние пациентов, отрицательные эмоции, такие как беспомощность, депрессия, также оказывают негативное влияние на состояние организма [2].

Психологический стресс в предоперационном периоде ведет к более выраженному болевому синдрому и ухудшению функциональных результатов эндопротезирования по сравнению с пациентами, не находившимися в стрессовом состоянии перед операцией. [3]

Исследования большой группы пациентов с ОА с различными степенями утраты трудоспособности показали, что общие годовые затраты составили \$1 750-2 800 ежегодно. [4]

На поздних стадиях заболевания при необходимости тотального эндопротезирования сустава средняя стоимость лечения вместе с реабилитацией возрастает до \$20 700. [5]

НПВС занимают основное место в лечении ОА как в казахстанских протоколах лечения, так и в зарубежных рекомендациях по лечению остеоартроза. Мази, гели, кремы, пероральные и инъекционные формы ЛС представлены широким спектром препаратов с различными международными наименованиями.

Среди инвазивных методов лечения наиболее популярны инъекционные: согласно рекомендациям EULAR разрешены препараты гиалуроновой кислоты и кортикостероиды для внутрисуставного введения. Согласно рекомендациям EULAR, эффективность внутрисуставного введения глюкокортикостероидов длительного действия имеет один самых высоких уровней доказательности IB, особенно при остеоартрозе трапециометакarpального сустава. [8]

Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов стали предметом научных споров, особенно специалистов интересуют вопросы их необходимости и безопасности.

Очевидно преимущество проведения локальной терапии, которое выражается в непосредственном воздействии на основной очаг поражения, то есть на орган-«мишень», каковым при ОА является сустав. Немаловажно достижение оптимальной лечебной концентрации лекарственного препарата в пораженном органе, что уменьшает потребность в системно назначаемых фармакологических средствах [6]. При этом глюкокортикостероиды назначаются в составе комплексной терапии, что позволяет снизить дозировку противовоспалительных препаратов. В некоторых случаях (например, при энтезопатиях) глюкокортикостероиды являются базисной терапией. Глюкокортикостероиды относят к наиболее изученным и эффективным противовоспалительным средствам [7].

Среди глюкокортикостероидов популярность завоевали медленнорастворимые соли глюкокортикостероидов [9]. К ним относят препараты длительного действия «Дипроспан» (комбинированный препарат бетамезона натрия фосфата, бетамезонадипропионата), «Кеналог» (триамсинолона ацетонид), препараты средней длительности действия «Метипред» и «Депо-Медрол» (метилпреднизолона ацетат) и препараты относительно короткого действия, например, «Гидрокортизона ацетат».

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования – изучение отдаленных результатов локальной терапии глюкокортикостероидами

при лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены отдаленные результаты лечения 20 пациентов с остеоартрозами коленных суставов различной степени, получивших внутрисуставные введения глюкокортикостероидов до поступления в отделение артроскопии и спортивной травмы НИИТО. Все 20 (100%) больных были обследованы клинически, лабораторно и рентгенологически. По показаниям, кроме рентгенографии коленного сустава, проводились УЗИ, ЯМРТ коленного сустава.

Причины обращения за медицинской помощью у пациентов явились: боль при ходьбе, скованность, нарастание боли при физических нагрузках, нарушение функции суставов, трудности в приседании и спуске по лестнице, отек мягких тканей в области коленного сустава, снижение уровня жизни.

В анамнезе все пациенты получали внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов («Кеналог», «Гидрокортизон», «Преднизолон», «Дипроспан»). У 9 больных (45%) заболевание связано с травмой коленного сустава, у 11 (55%) в анамнезе травм не отмечалось, однако все пациенты указывали на наличие болевого синдрома, скованность, чувство дискомфорта в области коленного сустава.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 20 пациентов с остеоартрозом коленного сустава в возрасте от 37 до 78 лет, средний возраст – 61,8±4,3 лет.

Среди них мужчин – 4 (20%), женщин – 16 (80%), с двусторонним остеоартрозом коленных суставов – 13 пациентов (65%), односторонним – 7 (35%).

Из 20 пациентов в 25% случаев (у 5 больных) верифицирована 2-3 степень остеоартроза, в 75% случаев (у 15 больных) – 3-4 степень ОА, в связи с чем этим пациентам рекомендовано эндопротезирование коленных суставов.

Среди 20 пациентов у 9 больных (в 45% случаев) отмечалась контрактура сустава. Среди них в 15% случаев (у 3 больных) – разгибательная контрактура, в 10% (у 2 пациентов) – сгибательная контрактура и в 20% случаев (у 4 больных) отмечались смешанные контрактуры коленных суставов,

Всем пациентам были выполнены внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов: кратность введения составила 3-5 раз, интервал между введениями – 2-15 дней, давность терапии до исследования – 4-5 лет.

Внутрисуставное применение у исследуемых пациентов лекарственных препаратов распределились следующим образом:

- 9 пациентов (45%) получили «Кеналог»;
- 3 (15%) – «Дипроспан»;

- «
- 3 (15%) – «Преднизолон»;
 - 2 (10%) – «Гидрокортизон»;
 - 3 (15%) – комбинированные лекарственные средства методом чередования («Преднизолон» и «Кеналог», «Гидрокортизон» и «Дипроспан», «Преднизолон» и «Дипроспан»).

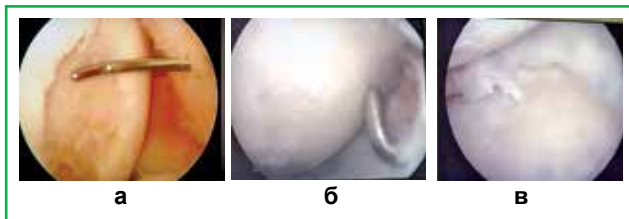


Рисунок – Локальное повреждение хряща (а) и диффузное обнажение субхондральной кости (б,в)

7 из 20 пациентов (35%) произведены артроскопическая ревизия и дебридмент коленного сустава. Во время артроскопической ревизии коленного сустава обнаружены участки изолированного обнажения субхондральной кости диаметром до 2 см, диффузное обнажение субхондральной кости (практически на всей площади мыщелка), вокруг нее – дегенеративно-дистрофические изменения хрящевой ткани, у краев хряща дефекты, часто склерозированные (рисунок).

Функциональное состояние суставов оценивали по альгофункциональному индексу Лекена. Отличные и хорошие результаты были отмечены у 11 (55%) больных, удовлетворительные результаты – у 9 (45%), неудовлетворительные результаты не определены.

ВЫВОДЫ

Можно сделать вывод, что у пациентов с ОА при условии учета показаний (стадии болезни, оценки сопутствующих заболеваний, анализа проведенного предшествующего лечения), соблюдения техники вы-

полнения внутрисуставного введения, количества и кратности процедур, правильного выбора доз вводимых препаратов локальная терапия инъекциями глюкокортикоидов может быть признана эффективной и рекомендована для лечения обострений ОА.

SUMMARY

Sh.A. BAIMAGAMBETOV,
E.K. RAYMAGAMBETOV, R.N. AZHIKULOV,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Director for Clinical Affairs;
candidate of Medical Sciences, Senior
Research Fellow, Department of Traumatology
Section «Science»; *candidate of Medical Sciences,*
Senior Research Fellow, Department
of Traumatology Section «Science», Research
Institute of Traumatology and Orthopedics
of the Republic of Kazakhstan, Astana

USE OF INTRA-ARTICULAR INJECTIONS OF GLUCOCORTICOSTEROIDS FOR TREATING PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS

We analysed long-term results of 20 patients with knee osteoarthritis of varying degrees who received intra-articular injection of corticosteroids (Kenolog, Hydrocortisone, Prednisolone, Diprosan) before admission to the arthroscopy and RITO sports trauma. Joint functional condition was evaluated by Lequesnealgofunctional index. Excellent and good results were seen in 11 (55%) patients, satisfactory results in 9 (45%) patients.

Keywords: gonarthrosis, knee joint, Interarticular injections, osteoarthritis. ■

Литература:

1. Hootman JM, Helmick CG. Projections of U.S. prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* 2006;54:226-9.
2. Creamer P., Lethbridge-Cejku M., Hochberg M.C. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Reumatology (Oxford).* 2000; 39(5): 490-496.
3. Lingard E.A., Riddle D.L. Impact of psychological distress on pain and function following knee arthroplasty // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89(6): 1161-1169.
4. Yelin E. Medical care expenditures and earnings losses among persons with arthritis and other rheumatic conditions in 2003, and comparisons with 1997. // *Arthritis Rheum.* 2007; 56(5): 1397-1407.
5. (Losin E., Walensky R.P., Kessler C.L. et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume // *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(12): 1113-1121).
6. Н. В., Ковалев В. Ю. Локальная терапия глюкокортикоидами. // *Русский медицинский журнал.* 1999. Т. 7. №8. С. 385-391.
7. Бельский А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях: Учеб. пособие / Российская мед. академия последипломного образования. М., 1997. 90 с.
8. Dixon A. Local injection therapy in rheumatic disease. *EULAR bulletin monograph series.*1093, 181p.
9. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикоидных препаратов. МЗ РФ. Методические указания №2001/25. М.:2001;12с.

С.А. КАБАНОВА,

врач Клиники доктора Михайлова, главный внештатный детский невролог
г. Алматы

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПАНТОКАЛЬЦИН» В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ТИКОЗНЫМИ ГИПЕРКИНЕЗАМИ

Проблема тикозных гиперкинезов актуальна с медицинской и социальной точки зрения. В последние годы частота заболевания в детском возрасте значительно повысилась, в связи с этим возрастает интерес к данной патологии. Распространенность тиков составляет от 0,85 до 6 случаев на 100.



АННОТАЦИЯ

С целью оптимизации терапии тикозных гиперкинезов у детей проведено изучение влияния препарата «Пантокальцин» на клиническую картину тиков, снижение проб на гиперкинезы, а также на БЭА головного мозга и спектральную мощность основных ритмов в ЭЭГ. По данным из различных источников, использование «Пантокальцина» в лечении локальных и распространенных форм тикозных гиперкинезов у детей оказывает положительное влияние на степень выраженности тиков, также улучшает показатели БЭА головного мозга (уменьшает медленноволновую активность, повышает частоту, спектр мощности альфа-ритма).

Ключевые слова: «Пантокальцин», тикозные гиперкинезы, медикаментозная терапия, синдром Туретта.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Терапия тикозных гиперкинезов является актуальной проблемой неврологии. В лечении локальных тиков препаратами выбора являются «Пантокальцин», «Глицин», «Ноофен»; распространенных тиков – «Клоназепам»; в лечении генерализованных

тиков – нейролептики. По химической структуре «Пантокальцин» можно рассматривать как производное ГАМК. В молекуле «Пантокальцина» ГАМК соединена с пантотеновой кислотой. Лекарственный препарат 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 больных тикозными гиперкинезами и синдромом Туретта. Значительный интерес у больных тиками вызывает электроэнцефалографическое исследование с количественным анализом, которое в совокупности с клиническими данными может быть использовано для комплексной оценки эффективности терапии анти-тикозными препаратами. (Янковский М.Е., 1995; Зыков В.П., 1999; Дахаева Л.Н., 1998; Помытко Н.П., 2000; Иванов Л.Б., 2000; Бегашева О.И., 2003).

ЦЕЛИ

Оптимизировать подбор медикаментозной терапии у больных тикозными гиперкинезами, проследить ди-

«намику заболевания при использовании препарата «Пантокальцин», изучить его воздействие на биоэлектрическую активность головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ

Проведено наблюдение за 25 больными с тикозными гиперкинезами (16 мальчиков) в возрасте от 6 до 14 лет. Длительность заболевания составила в среднем $2,4 \pm 0,4$ лет. По тяжести течения заболевания больные были разделены на 2 группы. Локальный тик отмечался у 15 больных (60%), распространенный тик – у 10 больных (40%). Диагноз выставлялся на основе клинической систематизации тиков у детей (Зыков В.П., 2000). Отягощенная наследственность по тикам отмечалась у 11 детей (44%), сочетание тиков и стереотипий – у 15 детей (60%), СДВГ – у 10 детей (40%), у 13 (52%) – неврозоподобный синдром. Все дети получали базовую терапию препаратом «Пантокальцин» в дозе 500-1000 мг/сут в течение 1-3 месяцев. Выраженность тиков и данные ЭЭГ оценивали до начала приема препарата и через 1 месяц (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая картина тикозных гиперкинезов у больных

Количество больных (муж/жен)	25 (16/9)
Возраст (годы)	6-14
Длительность заболевания (годы)	$2,4 \pm 0,4$
Локальные тики, n (%)	15 (60%)
Распространенные тики, n (%)	10 (40%)
Отягощенная наследственность по тикам	11 (44%)
Сочетание тиков и стереотипий	15 (60%)
СДВГ	10 (40%)
Неврозоподобный синдром	13 (52%)

МЕТОДЫ

Сбор жалоб, клинико-неврологическое исследование, проведение функциональных проб для оценки экстрапирамидной дисфункции, инструментальные методы исследования – электроэнцефалография с использованием математических методов анализа (спектральный анализ мощности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

«Пантокальцин» использовался с целью потенцирования действия на тормозные ГАМК-ергические системы мозга. При фоновом обследовании у 15 больных отмечалась стадия экспрессии клинических симптомов, серийное течение моторных и вокальных тиков, у 10 больных – стадия ремиссии с единичными простыми моторными и вокальными тиками. Гиперкинезы локализовались в мышцах лица, шеи, плечевого пояса, туловища. В неврологическом статусе отмечалась рассеянная микроочаговая симптоматика (таблица 2):

- у 17 обследуемых (72%) выявлена пирамидная и кортико-нуклеарная недостаточность;

- симптомы орального автоматизма – у 4 больных (16%);

- симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости – у 20 больных (80%).

Положительные пробы на гиперкинезы:

- проба «10 морганий» – у 12 больных (48%);

- проба «10 сгибаний/разгибаний кистей рук» – у 23 больных (92%).

Таблица 2 – Сопоставление данных неврологического статуса до и после одного месяца лечения «Пантокальцином»

Неврологический статус	До лечения	Через 1 месяц
Пирамидная и кортико-нуклеарная недостаточность	72%	60%
Симптомы орального автоматизма	16%	8%
Синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости	80%	32%
Положительные пробы на гиперкинезы:		
10 морганий	48%	24%
10 сгибаний	92%	48%

В ЭЭГ у всех обследуемых по сравнению с контрольной группой (10 человек) отмечалась дезорганизация α -ритма в виде некоторого замедления его частоты до $9,35 \text{ Гц} \pm 0,1$, снижение спектра мощности в среднем до $194,2 \pm 23,5 \text{ нВ}^2$, межполушарной асимметрии $S > D$, менее 50%, нерегулярности, немодулированности, сглаженности зональных различий, а также преобладание медленноволновой активности:

- дельта-активность преобладала в лобно-центральных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $195,3 \pm 19,1 \text{ нВ}^2$ слева и $166,3 \pm 1,2 \text{ нВ}^2$ справа;

- тета-активность преобладала в заднелобных, центральных, теменных областях с повышением спектра мощности данных ритмов в среднем до $50,6 \pm 4,5 \text{ нВ}^2$ слева и $50,2 \pm 4,5 \text{ нВ}^2$ справа;

- бета-активность в лобных областях была в пределах нормы, спектральная мощность не повышена.

Паттерны «разряд медленных волн, предшествующий «артефакту» в виде тика у данных больных не определялись. Единичные острые волны, комплексы «острая медленная волна», «в пределах возрастной нормы» выявлялись у 8 из 25 обследуемых (32%).

«Пантокальцин» использовали в дозах 0,5-1,0 г/сут., общий курс лечения составил 3 месяца. На фоне терапии «Пантокальцином» через 1 месяц отмечалась положительная динамика у 23 больных. У 1 больного без динамики, в связи с чем 1 ребенок переведен на другой препарат («Клоназепам»), другому увеличена дозировка «Пантокальцина» до 1,0 г/сут., после чего наблюдалась положительная динамика. У 5 пациентов из 15 детей с серийными тиками (33,3%) они исчезли, у 8 пациентов из 15 детей с серийными

тиками (53,3%) они стали единичными, у 2 больных (13,4%) тики стали менее выраженными. У 90% больных с единичными тиками (у 9 из 10 детей) отмечалось исчезновение тиков, у 1 пациента (10%) – снижение тикозной симптоматики. Паратикозный синдром снизился у 44,4%.

Таблица 3 – Динамика клинических изменений на фоне терапии пантокальцином

Единичные тики	Серийные тики	Динамика
90% – исчезновение тиков 10% – снижение тикозной симптоматики	33,3% – исчезновение тиков 53,3% – снижение числа тиков до единичных 13,4% – снижение тикозной симптоматики	96% – положительная динамика 44,4% – снижение паратикозного синдрома 4% – без динамики

Положительная динамика отмечалась в среднем на 21±1,8 день лечения. Побочных эффектов не наблюдалось (таблица 3).

В неврологическом статусе также отмечалась положительная динамика: отмечалось 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 (таблица 2).

В ЭЭГ на фоне приема пантокальцина через 1 месяц отмечалась некоторая организация α -ритма в виде небольшого повышения его частоты в среднем до 9,4±0,1 Гц и спектра мощности до 213,7±9,4 нВ2, α -ритм стал более регулярным при визуальном анализе. Также отмечалось снижение медленноволновой активности: спектр мощности дельта-активности снизился в среднем до 121,2±8,5 нВ2 слева и 118,8±8,1 нВ2 справа (примерно на 40%), а тета-активности – в среднем до 42,5±4,5 нВ2 слева и 43,1±4,5 нВ2 справа, β -активность осталась на прежнем уровне.

Синдром Жиля де ля Туретта – нервно-психическое расстройство, характеризующееся двигательными и голосовыми тиками, например, покашливанием, произношением фраз, морганием. Данные тики временами усиливаются или ослабевают. Возникает синдром Туретта у детей либо подростков. Заболевание имеет хроническое течение и чаще всего бывает наследственным.

ВЫВОДЫ

По данным исследования использование «Пантокальцина» в лечении локальных и распространен-

ных форм тикозных гиперкинезов у детей оказывает положительное влияние на степень выраженности тиков, также улучшает показатели БЭА головного мозга (уменьшает медленноволновую активность, повышает частоту, спектр мощности альфа-ритма).

ТҮЙІНДЕМЕ

С.А. КАБАНОВА,

доктор Михайлов клиникасының дәрігері, Алматы қ. штаттан тыс бас балалар неврологы

ТИКОЗДЫ ГИПЕРКИНЕЗІ БАР БАЛАЛАР ТЕРАПИЯСЫНДА «ПАНТОКАЛЬЦИН» ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ

Балалардың тикозды гиперкинез терапиясын оңтайландыру мақсатында «Пантокальцин» препаратының тартудың клиникалық сипатына, гиперкинез сынамаларының төмендеуіне, мидың БЭБ (биоэлектрлі белсенділігіне) әсер етуі және ЭЭГ негізгі ритмнің шоғырлы қуатына әсер етуі зерттелді. Алынған мәліметтерден «Пантокальцин» препаратының балалардың тикозды гиперкинезінің локалді және көп таралған формаларын емдеуде, тартулардың айқын көрінген деңгейлеріне оң әсер бергені, мидың БЭБ көрсеткіштерін жақсартқаны (баяу толқынды белсенділікті азайтады, жиілікті жоғарылатады, альфа-ритмнің шоғыр қуаттылығы) белгілі болған.

Түйін сөздер: «Пантокальцин», тикозды гиперкинездер, дәрігерлік терапия, Туретта синдромы.

SUMMARY

S.A. Kabanova,

physician Clinic doctor Mikhailov, chief freelance pediatric neurologist Almaty city

USE OF THE DRUG PANTOKALCIN IN THE THERAPY OF CHILDREN WITH TIC HYPERKINESIS

To optimize of therapy tic hyperkinesias in children considered the influence of the drug Pantocalcin on the clinical picture ticks, reducing samples for hyperkinesias. Studied the effect on the bioelectric activity of the brain and the spectral power in the EEG basic rhythms. According to the study, the use of Pantocalcin in the treatment of local and common forms of tic hyperkinesias in children has a positive effect on the severity of tics, as well as improves the brain bioelectrical activity (reduces slow-wave activity, increases the frequency, the power spectrum of the alpha rhythm).

Keywords: Pantocalcin, tic hyperkinesias, medical therapy, Tourette's syndrome. ■

« Литература:

1. Дахаева Л.Н. Компьютерное нейрокартинирование головного мозга при синдроме Жиль де ла Туретта у детей. Автореф. к.м.н., М., 1998, с. 9-10, 19.
2. Зыков В.П. Клиническая синдромология, патогенез и комплексная терапия тиков у детей. Автореф. д.м.н., М., 1999, с. 34 -38.
3. Зыков В.П., Бегашева О.И., Кабанова С.А. Электроэнцефалографическая диагностика синдрома Туретта у детей // ж. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Специальный выпуск. «Нейродиагностика» (приложение к журналу): М., Медиасфера, 2003, с.43-46.
4. Зыков В.П., Янковский М.Е., Шакарова Э.А., Леонов А.В. Электроэнцефалография в диагностике тиков у детей. Журнал «Успехи теоретической и клинической медицины», Вып №3, Материалы 3-й научной сессии РМАПО, М., 1995, с. 404.
5. Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография., Москва, Научно-медицинская фирма «МБН», 2000
6. Помытко Н.П. Клинико-электрофизиологическое обследование детей с тиковыми расстройствами. Дисс. к.м.н., М., 2000, с. 89.
7. Янковский М.Е. Роль топографического картирования БЭА г.м. у больных тиковыми гиперкинезами. Тезисы докладов конференции «Нейрофизиологические основы формирования психических функций в Н и при аномалиях развития», М., 1995.
8. Leckman J.F., Peterson B.S., Anderson G.H., Arnston A.F., et al, Pathogenesis of Tourette's syndrome. J. Child Psychol, Psyshiatry, 1997. – V. 38, 119-142.
9. Menkes J. Textbook of Child Neurology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985, p. 827.
10. Jancovic J., MD. Tourette syndrome. // Medical Progress, №16, Oct. 2001.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Вакцинация детей: серьёзные нежелательные явления встречаются редко

В соответствии с данными, полученными в ходе систематического обзора, опубликованного в июльском on-line номере журнала Pediatrics, польза от рутинно применяемых у детей вакцин перевешивает риск развития серьёзных нежелательных явлений, которые встречаются исключительно редко, хотя некоторые вакцины и могут их вызывать.

Исследователи провели литературный обзор данных по безопасности вакцин, рутинно рекомендуемых для применения у детей в возрасте до 6 лет. Как оказалось, на настоящий момент имеются веские доказательства того, что применение вакцины против кори, паротита и краснухи (measles, mumps, rubella – MMR) не приводит к развитию аутизма у детей. Такие же по силе доказательства свидетельствуют о том, что (1)вакцина против кори, паротита и краснухи, (2)дифтерийный и столбнячный анатоксин и бесклеточная коклюшная вакцина (diphtheria, tetanus, acellular pertussis – DTaP), (3)дифтерийный и столбнячный анатоксин (tetanus-diphtheria— Td), (4)вакцина против Haemophilus influenzae типb (Hib) и вакцина против вирусного гепатита В не способствуют развитию лейкоза у детей.

Исследователи оценили безопасность следующих вакцин: DTaP, вакцины против гепатита А, вакцины против гепатита В, Hib, вакцины против гриппа (живой аттенуированной и инактивированной), менингококковой вакцины (конъюгированной и полисахаридной), MMR, пневмококковой вакцины (конъюгированной и полисахаридной), ротавирусной вакцины и вакцины против вируса опоясывающего герпеса.

У многих родителей возникают сомнения, касающиеся безопасности вакцин, в связи с чем они отказываются от вакцинации своих детей. В обзор были включены 67 исследований, в которых проводилось активное наблюдение и присутствовала группа(ы) контроля. Кроме того, в исследование включались только те, в которых оценивалась сила доказательств (сильная – дальнейшие исследования маловероятно изменят полученные выводы, умеренная – дальнейшие исследования могут изменить выводы, низкая – очень вероятно, что дальнейшие исследования изменят выводы, и недостаточные доказательства, на основании которых невозможно сделать однозначные выводы). Сильные доказательства имеются в пользу связи между введением вакцины MMR и развитием фебрильных судорог, а введение вакцины против вируса опоясывающего герпеса связано с развитием осложнений у пациентов с иммунодефицитом (также сильные доказательства). Умеренные доказательства свидетельствуют о роли ротавирусной вакцины в развитии иммуносупрессии, однако такие случаи редки. Так, хотя в одном крупномасштабном эпидемиологическом исследовании, выполненном в США, и была выявлена такая связь, недавно проведённый анализ в рамках Программы по постлицензионному мониторингу безопасности иммунизации (US Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring program) установил, что обе зарегистрированные в США вакцины против ротавирусной инфекции RotaTeq (компания Merck) и Rotarix (компания GlaxoSmithKline) приводят к кратковременной супрессии. Рассчитанная частота составила 1,1-1,5 случаев на 100 тыс. доз для вакцины RotaTeq, 5,1 случая – на 100 тыс. доз для вакцины Rotarix.

Ограничения данного обзора – это то, что в большинстве исследований не изучались или не идентифицировались факторы риска развития нежелательных явлений, кроме этого, тяжесть нежелательных явлений сообщалась неоднозначно.

fda.gov



Б.Б. АЛГОЖИН,

врач уролог, поликлиника департамента внутренних дел РК, г. Астана

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРОСТАТИТА ПРЕПАРАТОМ «ЛЕВОБАКТ-750®»

Принято считать, что после 30 лет простатитом страдает 30% мужчин, после 40 лет – 40%, после 50 лет – 50% и так далее. При этом реальная заболеваемость намного выше зарегистрированной, что объясняется особенностями диагностики и возможностью течения заболевания в латентном виде.



АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты терапии при остром простатите препаратом «Левобакт-750®» в амбулаторных условиях с проведением контрольного мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: острый простатит, «Левобакт-750®», снижение показателей воспалительного процесса предстательной железы, амбулаторные условия.

ЦЕЛЬ

Целью ставилось исследование эффективности терапии острого простатита лекарственным препаратом «Левобакт-750®».

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый простатит является воспалительным процессом, наиболее часто встречающимся в последние десятилетия. По данным авторов [5], распространенность острого простатита в Республике Казахстан воз-

растает в осенне-зимний и весенний периоды при ослаблении иммунитета, а в общей популяции варьирует от 6 до 8% от всех урологических инфекций в условиях поликлиники [5]. Заболеваемость острым простатитом зависит как от возраста, так и наличия сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение основной патологии. У лиц старше 40 лет распространенность острого простатита составляет 10%, а в возрасте старше 25 лет – 17,4% [5].

Статистические данные по городу Астане свидетельствуют, что острый простатит имеет тенденцию роста. Так, за 2012 г. зарегистрирован 131 пациент, переболевший острым простатитом (по обращаемости в лечебные учреждения), а в 2013 г. в столичные поликлиники с такой патологией обратились уже 220 пациентов. За 5 месяцев 2014 г. количество больных с острым простатитом составило 98 человек. Рост заболевания увеличивается сезонно. Именно этот фактор определил тему и цель проведения данного исследования в сотрудничестве с фармацевти-

«чешской компанией «Micro Labs» ТОО «Лайфкеэ Этикалс».



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В поликлиниках Астаны наблюдались и проходили амбулаторное лечение 40 пациентов репродуктивного возраста (от 38 до 48 лет) с острым простатитом. Все пациенты обратились в поликлинику к врачу урологу впервые, в первые сутки от начала заболевания.

Первую группу исследования составили 20 пациентов с острым простатитом, получавших «Левобакт-750®» (левофлоксацин) 1 раз в сутки в течение 10 дней утром натощак.

Вторую группу составили 20 пациентов, принимавших другой антибиотик с действующим веществом офлоксацин 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Левофлоксацин обладает широким спектром антимикробного действия. Он входит в новую группу фторхинолонов, отличительной особенностью которых, наряду с высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, является повышенная активность в отношении грамположительных микробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов. Важным свойством препарата является его высокая активность в отношении внутриклеточных патогенов [7].

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, имеет выраженный постантибиотический эффект [7].

Выводится препарат преимущественно с мочой (70%), в которой создаются высокие концентрации, достаточные для подавления чувствительной к нему микрофлоры в течение долгого времени [7]. Длительная циркуляция препарата в организме в терапевтических концентрациях позволяет применять его 1 раз в сутки [7]. Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут проявлять чувствительность к левофлоксацину.

Левофлоксацин применяется в урологической практике для лечения неосложненных и осложненных инфекций мочевых путей (ИМП), бактериального простатита, неспецифического уретрита и некоторых видов специфических уретритов (вызванных ин-

фекциями, передаваемыми половым путем), а также орхита и эпидидимита.

Назначенные препараты принимались пациентами в амбулаторных условиях под контролем врача. Пациентам проводилось исследование общего анализа крови на 3,6,10-е сутки [2], а также ультразвуковое исследование простаты в первые сутки обращения с целью исключения из исследования пациентов с гнойным инфильтратом в предстательной железе, требующего немедленного оттока содержимого [1].

Контрольный мониторинг эффективности лечения проводился через 1 месяц после начала исследования при явке на осмотр к лечащему врачу [3]. Все наблюдаемые нами пациенты были репродуктивного возраста (38-48 лет), без сопутствующей фоновой патологии. При стандартном опросе пациентов фиксировались жалобы на слабость, утомляемость, боли в области промежности, постоянные головные боли, повышение температуры тела, снижение аппетита [3].

Анализ крови проводился по стандартной методике, определение лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – на 3,6,10-е сутки амбулаторного лечения. В процессе лечения оценивали переносимость «Левобакт-750®», наличие и характер побочных действий препарата. Клиническую эффективность назначенного ЛС определяли, анализируя динамику улучшения общего анализа крови, а именно динамику лейкоцитов, СОЭ и самочувствие пациентов.

На 3,6 и 10-й день после начала лечения больные осматривались урологом [1]. Отдаленные результаты изучали через 1 месяц после завершения исследования [3]. Во второй группе пациентов, принимавших другие антибиотики, также проводились стандартные исследования и наблюдения по тем же параметрам [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании уровень снижения лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и динамика улучшения самочувствия пациентов оценивались у всех пациентов с острым простатитом. У пациентов первой группы, принимавших «Левобакт-750®» один раз в сутки в течение 10 дней по поводу острого простатита, снижение СОЭ происходило быстрее – на третьи сутки лечения (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика уровня показателей крови при лечении «Левобакт-750®» при остром простатите

Показатели	1 сутки	3 сутки	6 сутки	10 сутки
Лейкоциты крови группы №1	10,3* ±5,32	8,3* ±4,24	6,6* ±2,71	6,7* ±2,88
Лейкоциты крови группы №2	10,2* ±5,24	8,8* ±4,12	6,8* ±3,23	6,4* ±4,22
СОЭ группы №1	28±3,48	12±2,88***	10±4,12**	8±3,84*
СОЭ группы №2	27±2,68	14±3,88**	12±3,34***	6±4,42***

* достоверны (p<0,1) по отношению к 1 суткам наблюдения; ** достоверны (p<0,01) по отношению к 1 суткам наблюдения; *** достоверны (p<0,001) по отношению к 1 суткам наблюдения

Для оценки состояния здоровья пациентов проводили термометрию, мониторинг АД, систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, пульса, осмотр предстательной железы урологом (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей гемодинамики при лечении «Левобакт-750®» при остром простатите

Показатели	1 сутки	3 сутки	6 сутки	10 сутки	Через месяц
Пульс группы №1	110±5,68	90±3,22	90±3,68	78±3,12	78±2,24***
Пульс группы №2	120±4,77	98±4,24	92±4,12	74±2,28	78±2,28***
САД группы №1	130±3,54	120±4,24	120±3,38	120±3,32	120±3,22
ДАД группы №1	80±2,54	80±2,14	80±3,12	80±2,24	80±1,54
САД группы №2	130±3,48	130±3,52	120±3,44	120±2,54	120±2,5
ДАД группы №2	80±2,12	80±2,32	80±2,52	80±2,34	80±2,12

*** достоверны ($p < 0,001$) по отношению к 1 суткам наблюдения

Прием лекарственного средства «Левобакт-750®» – в дозе 1 таблетка в день в течение первых 3 дней из 10 – после достижения улучшения самочувствия привел к снижению концентрации лейкоцитов крови (таблица 1) через 3 дня, до полного достижения нормы – на 6-е сутки терапии. У пациентов уровень СОЭ снизился на 6-е сутки терапии (таблица 1). Обнаружено, что у 20 пациентов первой группы, принимавших «Левобакт-750®», улучшилось самочувствие за период исследования и качество жизни (таблица 2), также наблюдалось улучшение показателей гемодинамики в течение проведенного исследования. Через 10 дней у всех пациентов состояние улучшилось, симптомы заболевания острым простатитом полностью исчезли.

При наблюдении в течение одного месяца рецидива заболевания не наблюдалось ни у одного больного, получавшего «Левобакт-750®». В контрольной группе один пациент обратился повторно для прохождения амбулаторного лечения. Эти результаты дают возможность предположить, что антибиотик «Левобакт-750®» в дозе 750 мг весьма эффективен при лечении острого простатита в поликлинических условиях.

Литература:

1. Алчинбаев М.К. Урология. Алматы:1999г. – 177 с.
2. Аль-Шукрин С.Х. Урология. М.: «Медицина», 2012. – 50 с.
3. Глубочко П.В. Практическая урология. М.: «Медицина», 2012. – 40 с.
4. Аляев Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: «Медицина», 2009. – 220 с.
5. Пособие по урологии. АГИУВ, Алматы, 2009. – 36 с.
6. Тезисы из сборника съезда урологов Казахстана, 2010 г.
7. Яковлев В.П., Яковлев С.В. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., Литтерра, 2003.

ВЫВОДЫ

Таким образом, лекарственный препарат «Левобакт-750®» показал эффективность при терапии острого простатита в течение 10 дней уже на 3 сутки (по сравнению с офлоксацином) посредством снижения показателей воспалительного процесса предстательной железы в амбулаторных условиях при своевременном обращении к врачу.

ТҮЙІНДЕМЕ

Б.Б. АЛГОЖИН,

*дәрігер уролог, ҚР ішкі істер
департаментінің емханасы, Астана қ.*

АСҚЫҢҒАН ПРОСТАТИТ АУРУЫН «ЛЕВОБАКТ-750®» ПРЕПАРАТЫМЕН ЕМДЕУ

Мақалада тиімді емдеу мониторингін жүргізе отырып, емханалық жағдайдағы «Левобакт-750®» препаратымен асқынған простатит ауруы терапиясының нәтижелері көрсетілген.

Түйін сөздер: асқынған простатит, «Левобакт-750®», еркектік бездің ісіп қызару процесі кезіндегі көрсеткіштердің төмендеуі, емханалық жағдай.

SUMMARY

B.B. ALGOZHIN,

*urologist, polyclinic Department of internal
Affairs of Kazakhstan, Astana*

TREATMENT OF ACUTE PROSTATITIS BY LEVOBACT-750®

Acute prostatitis is an inflammatory process, the most common in recent decades, which is also relevant for our region. The author presents data on the incidence of Astana city against acute prostatitis, as well as their clinical experience with drug «Levobact-750®» with clinical parameters.

Keywords: acute prostatitis, «Levobact-750®», reductions inflammation of the prostate gland, the outpatient setting. ■



«ЗЕРДЕ-ФИТО»

ЭТО ГАРМОНИЧНЫЙ ПУТЬ К ЗДОРОВЬЮ

Спрос на природные оздоровительные средства растет с каждым годом. Во всем мире наблюдается постепенный переход к средствам натуропатии (лечение натуральными природными средствами) и препаратам фитотерапии (лечение травами). Компания «Зерде-Фито» – крупнейший в Республике Казахстан производитель фитотерапевтических препаратов, изготовленных из качественного растительного сырья.

Производством фитопрепаратов в «Зерде-Фито» занимаются с 1998 года, постоянно осваивая новые методики с применением научного потенциала.

Сегодня ТОО «Зерде-Фито» занимает лидирующую позицию на рынке РК по производству лекарственных трав, сборов и фиточаев. В компании работает 220 сотрудников, объем производства составляет более 1 000 тонн в год. Выпускается около 300 наименований востребованной продукции. Сырье закупается у поставщиков, имеющих отличную репутацию известных во всем мире. Гарантия качества сырья основана на финансировании выращивания необходимых объемов лекарственных трав. Все сырье отвечает высоким стандартам содержания действующих веществ.

Руководство ТОО «Зерде-Фито» с первого года работы активно модернизирует производство, что позволяет использовать в работе новейшие технологии. Современное оборудование обеспечивает высшую степень очистки, фиточаи проходят купажирование по формулам, разработанным при помощи компьютерных технологий. Практически все процессы производства автоматизированы, что гарантирует соблюдение дозировки до десятой части грамма.

Ассортимент продукции помогает казахстанцам поправлять здоровье безопасными и только натуральными растительными препаратами. В нашу «зеленую аптеку» входят:

- женская линия «Зерде-Леди»;
- детская линия «Зердейка»;
- серия зеленого чая с травами;
- серия фиточаев «Шиповник с травами»;
- серия фиточаев для коррекции фигуры и веса;





- серия гепатопротекторов;
- серия нозологических фиточаев;
- фиточаев в фильтр-пакетах №20;
- БАДы в весовой упаковке;
- лекарственные средства природного происхождения в фильтр-пакетах №20;
- лекарственные средства природного происхождения в весовой упаковке.

Ежегодно по результатам мониторинга казахстанских производителей лекарственного сырья, проводимого независимыми аналитическими компаниями, ТОО «Зерде-Фито» занимает первое место в РК в своем сегменте рынка.

Такое признание – огромная ответственность, и за это время компания «Зерде-Фито» не раз доказывала свое первенство, завоевывая награды республиканского значения. Так, компания ежегодно становится призером и победителем регионального конкурса «Лучшие товары Казахстана», участником конкурса «Алтын сапа».

Компанией внедрен международный стандарт менеджмента качества ISO 9001:2009, идет подготовка к внедрению отраслевого стандарта фармацевтической промышленности GMP и ISO 22000-2006 НАССР.

Работая над ассортиментом, «Зерде-Фито» сотрудничает с Институтом фитотерапии города Москвы, а также с известными академиками и профессорами РК и РФ. Одним из них является Виктор Федорович КОРСУН – автор 614 научных публикаций,

в том числе 47 монографий по актуальным вопросам фитотерапии и фитофармакологии, член правления Научно-практического фитотерапевтического общества Москвы, руководитель коллегии фитотерапевтов и травников Российской ассоциации народной медицины.

Итогом сотрудничества можно назвать высокопрофессиональный подход к оздоровлению организма с помощью природных средств и новые, эффективные и безопасные средства для здоровья человека.



сентябрь, 2014

УДК:616–071

З.А. ДАТХАЕВА, С.Ш. ИСЕНОВА, Д.О. КАРИБАЕВА, У.Б. БУГИБАЕВА, С. ШОРМАНОВА, А. ДУМЫШЕВА, кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры; доктор медицинских наук, доцент кафедры; доцент кафедры ПМСП; врач-интерн; кафедра акушерства и гинекологии №2, студентки 5 курса факультета общей медицины, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Медицина – это огромный мир увлекательных знаний, разгаданных и неразгаданных тайн, интересных людей и неожиданных ситуаций. Это ремесло и наука. Медицина эволюционирует вместе с обществом. Видоизменение медицины происходит так быстро, что зачастую разговаривать с окружающими, не увидевшими эти изменения, приходится на «разных» языках. Врачи столкнулись с ситуацией, когда любые дальнейшие посты об отдельных вопросах в акушерстве или гинекологии упрутся в необходимость предварительного разъяснения некоторых позиций.



АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены основные положения доказательной медицины, раскрыты ее основные принципы действия. Приведены современные данные и причины, раскрывающие необходимость в медицине, основанной на доказательствах.

Доказательная медицина – это концепция современного клинического мышления, куда входят новые технологии сбора, анализа, синтеза и применения научной медицинской информации с целью выработки необходимых клинических решений, служащих, в первую очередь, для оптимизации лечебной тактики в отношении больного.

Ключевые слова: Доказательная медицина, рандомизированные исследования, клинические исследования, врач, современная медицина.

Понятие «доказательная медицина» (ДМ) было предложено канадскими учеными из Университета МакМастера в Торонто (1988–1992, JAMA. 1992, №1). Термин быстро прижился в англоязычной научной литературе, во многих странах были организованы центры ДМ, которые стали играть существенную роль в работе национальных служб здравоохранения. Но и тогда, и сейчас нет единого толкования этого термина.

Доказательная медицина – концепция современного клинического мышления, куда входят новые технологии сбора, анализа, синтеза и применения научной медицинской информации с целью выработки необходимых клинических решений, служащих, в первую очередь, для оптимизации лечебной тактики в отношении больного [2,3]. Золотым стандартом доказа-

Таблица 1 – Классификация доказательности

Уровни доказательности					
Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV
Доказательства, полученные от мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований.	Доказательства, полученные, как минимум, от одного рандомизированного исследования.	Доказательства, полученные, как минимум, от одного квазиэкспериментального исследования хорошего дизайна без рандомизации.	Доказательства, полученные, как минимум, от одного квазиэкспериментального исследования хорошего дизайна.	Доказательства, полученные в ходе неэкспериментальных исследований.	Доказательства, полученные от комитета экспертов.
В один анализ объединяется несколько одноименных исследований. Самый высокий уровень доказательности. Сложно предполагать, что выводы данного анализа будут пересмотрены в ближайшее время.	Ситуация может видоизмениться при появлении второго, третьего и последующих исследований.	Включает когортные исследования (исследования по большому количеству пациентов – тысячи).	Всегда присутствует контрольная группа.	Сравнительные исследования, корреляционные исследования, описания случаев заболевания. Это уровень практически всех исследований, проводимых в России.	В мировой практике акушерства и гинекологии принимаются мнение только ACOG, RCOG, ВОЗ.

тельной медицины стали рандомизированные исследования, когда при исследованиях подбор пациентов осуществлялся по таблице случайных чисел. В переводе с английского случайный – random. Так появился термин «рандомизированное исследование», когда пациенты в группы попадают случайно. На сегодняшний день не представляется иной возможности достоверно доказать эффективность того или иного лечения. Если при сравнении результатов эффект препарата равнозначен плацебо, то вывод делается абсолютно однозначный, что никакой клинической эффективности у данного препарата нет. Самое интересное, что плацебо при всей объективной невозможности получения положительного клинического эффекта примерно в 20-30% случаев дает положительный клинический эффект. Самовнушение и возможности человеческого мозга безграничны. Поэтому эффект исследуемого препарата никогда не будет равен нулю. Его эффективность, как минимум, составит 30%. Об эффективности препарата как лекарства можно говорить, начиная с 50-60%.

Необходимость в медицине, основанной на доказательствах, возникла по ряду причин, это:

- увеличение объема научной информации, в частности, в области клинической фармакологии (ежегодно публикуется более 4 000 000 научных статей в более чем 20 тысячах медицинских журналах);
- увеличение доступности информации, требующей тщательного анализа и обобщения;
- ежегодное внедрение в клиническую практику все новых и новых лечебно-профилактических средств, которые активно изучаются в ходе многочисленных клинических исследований;
- нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение;
- потребность врачей в рекомендациях по использованию медикаментозных средств, обладающих наиболее высокой эффективностью и лучшей переносимостью.

Если взять примеры из акушерства и гинекологии, то именно благодаря рандомизированным исследованиям весь цивилизованный мир отказался от использования прогестагенов для лечения угро-

зы невынашивания беременности. Прогестагены – термин, не понятный для пациенток. Это прогестерон, дюфастон, утрожестан. Знакомые разрекламированные препараты. Использование прогестагенов при беременности равно эффекту плацебо. В России (профессор В. РАДЗИНСКИЙ) в трех разных клиниках в течение 5 лет не назначали прогестагены при угрозах невынашивания, но в то же время не отменяли уже ранее назначенные. Число сохраненных (более 90%) и число потерянных (6-7%) беременностей в обеих группах было совершенно одинаково! Рутинное назначение препарата осуществляется при малейших жалобах будущей мамы даже не на боли, а на тяжесть в низу живота с кратностью (усредненно) – 2 раза в день. Рекомендации: прием препарата до 16 недель беременности. Получается, что за 10 недель приема (в течение 70 дней – 140 таблеток дюфастона, 1 упаковка на 10 дней) – 7 упаковок препарата. Сколько фруктов, овощей, творога и мяса можно купить беременной женщине за деньги, потраченные на лекарства! А ведь это не просто глюкоза, это гормон! Вот что такое доказательная медицина. Как видим, она весьма практична для обычного пациента. Потому что средства, потраченные на покупку препарата – это нагрузка на семейный бюджет. [1,2]

Если недоступно все, что лежит выше III уровня градации, то исследователи могут получить абсолютно противоречивые выводы. Это и есть основная проблема исследований на постсоветском пространстве.

Основой современной ДМ является так называемое Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration) – активная организация, созданная в 1992 году Дж. ЧАЛМЕРСОМ, которая действует в виде сети сообщающихся центров в различных странах.

Цель Кокрановского сотрудничества – создание исчерпывающего регистра всех рандомизированных КИ, необходимых для составления систематических обзоров. Кокрановское сотрудничество объединяет специалистов, готовящих систематические обзоры и регулярно обновляющих их. Составление систематических обзоров – весьма трудоемкая работа, требующая совместных усилий исследователей.

1973 г. – английский эпидемиолог Арчи КОКРАН (Cochrane A.L.) составил первый систематический обзор. В 1992 г. открыт первый Кокрановский центр в Оксфорде.

Ныне Кокрановское сотрудничество позиционируется как неправительственная организация, находящаяся в официальных отношениях с ВОЗ на уровне совещаний Совета директоров.

За годы, прошедшие с момента образования, Кокрановское сотрудничество претерпело значительные изменения, не отступив при этом от провозглашенных задач и принципов.

Основная задача Кокрановского сотрудничества – создание, обновление и распространение систематических обзоров результатов медицинских вмешательств, которые должны облегчить заинтересованным лицам принятие решений в различных областях медицины.

С учетом принципов доказательной медицины роль врача-практика возрастает. Он должен стремиться быть в курсе всех данных доказательной медицины, касающихся не только препаратов, рекомендаций, способов лечения и диагностики, и стараться использовать их в своей практической деятельности. Должен стремиться к совершенствованию и пересмотру своих знаний и подходов. Врач не должен забывать о необходимости критической оценки имеющихся данных (в том числе с учетом их происхождения), особенно когда речь идет о новых, недостаточно изученных на практике препаратах, рекомендациях, способах лечения и диагностики, нередко подающихся рекламой как самые лучшие. [1,3]

Сегодня любой интернет-пользователь может в течение нескольких минут получить доступ к сотням или тысячам медицинских (или псевдомедицинских) статей по интересующей его проблеме. Однако, чтобы использовать полученную информацию на практике, ее необходимо не только тщательно проанализировать, но и обобщить. Следовательно, нужен обоснованный профессиональный медицинский подход.

Предложений в области здравоохранения множество, поэтому следует помнить, что новизна или высокая стоимость нового препарата или метода не являются гарантией его высокой эффективности.

Сегодня врач не может прекратить собственное непрерывное обучение и совершенствование до конца врачебной деятельности. Пока он работает, то обязан самой профессией учиться и накапливать не только постоянно пополняющийся багаж теоретических знаний и данных, но и неоценимый, практический, постоянно анализируемый опыт (свой и других). Основа – интеллектуальная работа врача. К сожалению, в ме-

дицинской практике большую роль продолжает играть субъективный фактор, в частности, личный опыт, мнение экспертов и прочее. В определенных ситуациях, например, при выборе антибиотика для эмпирической терапии инфекций, индивидуальный опыт важен. Однако в других случаях он бесполезен.

Очевидно, что при решении вопроса о целесообразности профилактического лечения врач должен ориентироваться преимущественно на результаты клинических рандомизированных исследований, действуя на основе принципов доказательной медицины.

Стандарты лечения и клинические рекомендации остаются главными объектами доказательной медицины. Однако стандарты лечения не могут претендовать на охват всей совокупности возможных клинических ситуаций, поэтому даже с позиций доказательной медицины осознанное нарушение врачом этих стандартов на основе новой достоверной клинической информации является еще более важным принципом новой клинической методологии. Такие взаимоотношения обозначены. Основные принципы принятия клинических решений с позиций доказательной медицины можно представить в виде схемы на рисунке 2 [Воробьев К.П. // Укр. мед. часопис. 2006; №3(53): 1120].

Возможности применения принципов доказательной медицины в практике здравоохранения значительны. В первую очередь, их применение позволяет использовать объективные критерии ко всем аспектам фармакотерапии. Принципы доказательной медицины дают возможность с учетом новейшей и достоверной информации оптимизировать влияние на принятие решения таких во многом субъективных факторов, как интуиция и квалификация врача, мнения авторитетных экспертов, рекомендации популярных руководств и справочников.

С точки зрения доказательной медицины (если практиковать ее в чистом виде), при отсутствии убедительных данных о вмешательствах и врачебных подходах не следует их предпринимать вообще. Однако это возможно, хотя и с трудом, лишь в отдельно взятом случае применительно к отдельному пациенту, проинформированному и согласившемуся на такое лечение из-за его наименьшей предполагаемой вредности.

Доказательная медицина предполагает объединение индивидуального клинического опыта врача с наилучшими доступными независимыми клиническими доказательствами из систематизированных исследований [4,5]. С точки зрения философии можно сказать, что ДМ обеспечивает медицинскую практику более строгим научным методом, но в то же время не предлагает специфическую позицию по тому или иному частному вопросу (A. DONALD).

Практика всегда являлась критерием истинности того или иного знания. Именно поэтому личный опыт врача играет ведущую роль в лечебно-диагностичес-



Рисунок 2 – Основные принципы принятия клинических решений с позиций доказательной медицины

кой работе с пациентами. Этот опыт и должен опираться, в первую очередь, на попытку объективизации действия используемых препаратов, диагностических подходов и знаний, полученных в результате проведенных контролируемых клинических исследований, а также на самостоятельно полученные результаты в ходе практической медицинской деятельности [3,4,5].

Иногда личный опыт приводит к формированию ложных представлений о лекарственном препарате. Например, врачи часто пытаются использовать новые средства при наиболее тяжелых формах болезни. Отсутствие какого-либо эффекта нередко приводит к их полному разочарованию, хотя тот же препарат мог бы оказаться незаменимым средством лечения легких или среднетяжелых форм болезни или пациентов какой-либо определенной группы (пожилых людей, пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями, и т.п.).

Принципы доказательной медицины имеют важное значение для преподавания, так как студенты и молодые врачи, не имеющие опыта лечения больных, наиболее подвержены влиянию субъективных факторов, из-за чего у них достаточно легко формируются ложные представления о подходах к лечению тех или иных болезней. Именно в медицинских вузах следует развивать стремление к критическому анализу научной информации и современной литературы.

Знания о принципах доказательной медицины необходимы каждому врачу, который должен критически анализировать и интерпретировать научные данные и использовать их на практике. Интеллект врача превыше всего!

ТҮЙІНДЕМЕ

**З.А. ДАТХАЕВА, С.Ш. ИСЕНОВА,
Д.О. КАРИБАЕВА, У.Б. БУГИБАЕВА,
С. ШОРМАНОВА, А. ДУМЫШЕВА,**

медицина ғылымдарының кандидаты, кафедра доцентінің м.а.; медицина ғылымдарының докторы, кафедра доценті; АМСК кафедрасының доценті; дәрігер-интерн, №2 акушерия және гинекология кафедрасы, жалпы медицина факультетінің 5 курс студенттері, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті; Алматы қ.

ДӘЛЕЛДІ МЕДИЦИНА ҚАҒИДАТТАРЫ (әдебиеттерге шолу)

Аталмыш мақалада дәлелді медицинаның негізгі ережелері көрсетіліп, оның негізгі әсер ету қағидастары ашылған. Дәлелге негізделген медицинаның қажеттілігін аңғартатын заманауи мағлұматтар мен себептер келтірілген.

« Дәлелді медицина – бұл қазіргі заманғы клиникалық ойлау тұжырымдамасы, оның құрамына жинақтау, талдау, синтездеудің жаңа технологиялары мен алғашқы кезекте науқасқа қатысты емдеу шараларын оңтайландыруға көмектесетін клиникалық шешімдерді жетілдіру мақсатында ғылыми медициналық ақпаратты қолдану кіреді.

Түйін сөздер: дәлелді медицина, рандомизделген зерттеулер, клиникалық зерттеулер, дәрігер, заманауи медицина.

SUMMARY

Z.A. DATHAEVA, N.L. ISENOVA, D.O. KARIBAIEVA, U.B. BUGIBAIEVA, S. SHORMANOVA, A. DUMYSHEVA,

Candidate of Medical Science assistant of the chair; Doctor of Medical Sciences, Acting Associate Professor the department; assistant professor of chair PHC; doctor-intern, Chair of Obstetrics and Gynecology №2; 5 th year

students of the Faculty of General Medicine, Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov, Almaty

PRINCIPLES OF DEMONSTRATIVE MEDICINE (review of the literature)

This article presents main provisions of evidence-based of medicine are disclosed its basic operating principles. Are given current data and the reasons which explain the need for of medicine which is based on evidence. Evidence-based medicine – a concept contemporary of clinical thinking. It includes new technologies for the collection, analysis, synthesis and application of scientific medical information. The goal – to find effective solutions to optimize clinical medical tactics in respect of the patient.

Keywords: Evidence-based medicine, randomized studies, clinical studies, doctor, modern medicine. ■

Литература:

1. Декларация относительной независимости и профессиональной свободы врача. WMA – Всемирная медицинская ассоциация. [Электронный ресурс]: http://medinfo.org/load/med_etika_wma/11031.
2. Доказательная медицина: реалии и перспективы. / Бакшеев В.И., Коломец Н.М. Кафедра кардиологии ГИУВ МО РФ.
3. Медицина, основанная на доказательствах, и современные информационные технологии / Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. // Укр мед. часопис. – 2004. – №2(40). [Электронный ресурс]: <http://umj.com.ua/article/magazine/406>.
4. Основы клинической эпидемиологии и доказательной медицины. [Электронный ресурс]: <http://ebm.org.ua/clinical-epidemiology/ebm/definitions> 9.
5. Проблемы вхождения технологий доказательной медицины в клиническом решении врача /Воробьев К.П.// Укр.мед. часопис.-2006. – 3(53). [Электронный ресурс]: [1120-http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/53/pdf/245_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/53/pdf/245_rus.pdf)10.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Отчет FDA за 2013 год

Rlsnet.ru продолжает публикацию отчетов Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) со списками препаратов, для которых необходима повторная и более подробная проверка безопасности.

Включение лекарственных средств в список не означает, что FDA пришло к выводу о существовании причинно-следственной связи между приемом препарата и указанным риском. Появление препарата в отчете свидетельствует о том, что у данного препарата выявлен потенциальный риск, и Управление проводит дополнительный анализ его безопасности, чтобы определить необходимость каких-либо нормативных действий.

Список ЛС (январь-декабрь 2013 г.)

Активный ингредиент (действующее вещество) или класс продукта	Потенциальный риск/новая информация по безопасности
Антагонисты серотониновых (5-НТЗ) рецепторов (гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон)	Серотониновый синдром
Регаденосон*	Инфаркт миокарда с летальным исходом
Безрецептурные ЛС для лечения акне, содержащие бензоила пероксид и/или салициловую кислоту	Гиперчувствительность и анафилактические реакции
Некоторые ингибиторы киназ, способные ингибировать эндотелиальный фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF): лапатиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб	Буллезные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз



fd.a.gov

А.Г. ШАЙДУЛЛИНА,

ведущий специалист отдела безопасности и качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники территориального филиала Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, г. Караганда

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ

В течение столетий основным назначением фармации было изготовление лекарств. Существующий ассортимент лекарственных препаратов промышленного производства не может восполнить весь необходимый населению и медицинским организациям спектр лекарственных средств. К тому же есть ЛС, которые не выпускаются в промышленных масштабах по разным причинам. В настоящее время производственных аптек в Казахстане становится все меньше, следовательно, население остаётся без этой фармацевтической услуги.



АННОТАЦИЯ

Тема аптечного изготовления ЛС в настоящее время остается весьма актуальной. Целесообразность изготовления экстенпоральных лекарственных препаратов зависит от особенностей региона. Территориальные организационно-экономические подходы предполагают анализ рынка, рецептуры, формирование системы управления качеством в аптечных организациях, особенности ценообразования на экстенпоральные лекарственные препараты, а также рациональное управление товарными запасами фармацевтических субстанций в производственных аптеках и регламентацию перечней экстенпоральных лекарственных препаратов по основным объёмам аптечного изготовления.

Ключевые слова: аптечное производство ЛС, СМК, производственная аптека.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Решение региональных проблем и изучение факторов, влияющих на изготовление лекарственных препаратов по индивидуальным прописям, может оказать позитивное воздействие на качество продукции, эффективность работы и финансовые показатели аптечных организаций, а также в большей степени удовлетворить потребности населения и медицинских организаций в лекарствах. Должный подход к проблемам аптечного изготовления лекарственных препаратов наряду с урегулированием нормативной базы позволит сохранить этот вид деятельности и его важнейшие социально-экономические функции. Необходимо обратить внимание на номенклатуру изготавливаемых аптеками инфузионных и инъекционных растворов, выпуск которых не осуществляется в

« промышленным условиям, целесообразность их медицинского применения в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и фактические объемы изготовления. Представляется актуальной разработка организационно-методических подходов к анализу рынка, рецептуре и рациональному управлению товарными запасами фармацевтических субстанций, формированию системы управления качеством, особенностям ценообразования на экстреморальные лекарственные препараты в производственных аптеках и регламентированию. Для достижения поставленных целей необходимо:

- изучить и проанализировать данные научной литературы и официальных источников по актуальным проблемам внутриаптечного изготовления;
- проанализировать основные тенденции развития фармацевтического рынка и рецептуру аптек, провести анализ поставщиков и производителей фармацевтических субстанций, разработать методические подходы к анализу расхода субстанций и планированию их потребности;
- проводить анализ микробиологической чистоты субстанций, воды очищенной, стерильности растворов в производственных аптеках;
- изучить особенности ценообразования на экстреморальные лекарственные препараты, оптимизировать перечень работ и процедур, связанных с процессом изготовления лекарственных препаратов, а также временные затраты на них;
- разработать регламентированные перечни экстреморальных лекарственных препаратов по основным объемам аптечного изготовления; методические подходы к формированию системы управления качеством, внутреннему аудиту аптечных организаций и ответственности фармацевтических работников в сфере обращения ЛС, ценообразованию на экстреморальные лекарственные препараты.

Методологическую основу составили требования и рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и теоретические основы обращения лекарственных средств.

Объектами исследования явились:

1. Утвержденная в территориальном филиале Национального центра экспертизы ЛС, ИМН и МТ г. Караганды контрольно-аналитической испытательной лабораторией номенклатура изготавливаемых аптеками области инфузионных и инъекционных растворов, выпуск которых не осуществляется в промышленных условиях, целесообразность их медицинского применения и фактические объемы изготовления.
2. Акты проверки контроля производственных аптек, предоставленные ТФ Национального центра экспертизы ЛС, ИМН и МТ г. Караганды (далее – ТФ).
3. Данные оперативной отчетности контрольно-аналитической испытательной лаборатории ТФ.
4. Данные воды очищенной, пирогенности растворов, спроса субстанций в аптеках Карагандинской области.

В процессе исследования использованы методы описательного, сравнительного, системного анализа и непосредственное наблюдение.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Целями исследования этого раздела явились преимущества и основные проблемы аптечного изготовления лекарств за рубежом, в Казахстане, а также на уровне отдельных субъектов. Установлено, что за последние 15 лет в среднем по стране вдвое сократилось количество производственных аптек, что негативно сказалось на лекарственном обслуживании населения. Наряду с этим за рубежом наблюдается тенденция увеличения роли практикующего фармацевта. Поэтому в декларации ВОЗ (2008 г.) сказано: «Изготовление лекарств – необходимая часть качественного медицинского обслуживания населения».

Анализ преимуществ лекарственных препаратов аптечного изготовления позволил выделить следующие:

- индивидуальный подход к больному;
- отсутствие аналогов (в некоторых случаях полное) среди готовых ЛП;
- ценовая доступность экстреморальных лекарственных препаратов.

Последнее характерно в большей степени для Казахстана и, с точки зрения потребителей (населения и медицинских организаций), является приоритетным ввиду особенностей рынка.

К основным проблемам аптечного изготовления относятся: необходимость переоборудования производственных аптек, отсутствие работы по унификации прописей, многочисленные проблемы нормативного и законодательного характера. Так, в настоящее время отсутствуют нормативные документы, регламентирующие состав помещений и набор площадей производственных аптек, перечни экстреморальных лекарственных препаратов. Остаются действующими морально устаревшие нормативные документы (бывшего СССР) для производственных аптек, обслуживающих медицинские организации, по штатам, учёту и архивному хранению документации. Недостаточно изучены проблемы управления товарными запасами фармацевтических субстанций. Требуются новые подходы к ценообразованию экстреморальных лекарственных препаратов (цены на них ниже, чем на сходные по составу лекарственные препараты промышленного производства, в основном, в 2-3 раза), актуальными остаются вопросы управления качеством в производственных аптеках.

Во всём мире аптечное изготовление ассоциируется с уникальными знаниями и умениями, поэтому должны разрабатываться различные модели сохранения и развития этого направления.

В современной производственной аптеке на первое место должно быть поставлено качество. К общим приоритетным тенденциям в развитии таких аптек можно отнести модернизацию и укрупнение производства, применение методов для увеличения экономической эффективности, совершенствование механизмов управления аптечных организаций. Индивидуальные особенности зависят от сложившихся региональных условий, характеристик и возможностей самой аптеки. В каждом субъекте сегмента вырабатываются свои приоритеты развития фармацевтического рынка, в том числе по аптечному изготовлению лекарственных препаратов.

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одной из острых проблем является закрытие производственных аптек. Проанализированы производственные аптеки и определены два приоритетных направления, которые мало изучены и по которым отсутствует нормативная регламентация. Это ассортиментные перечни экстремпоральных лекарственных препаратов по основным объемам аптечного изготовления и управление запасами субстанций (рисунок 1).

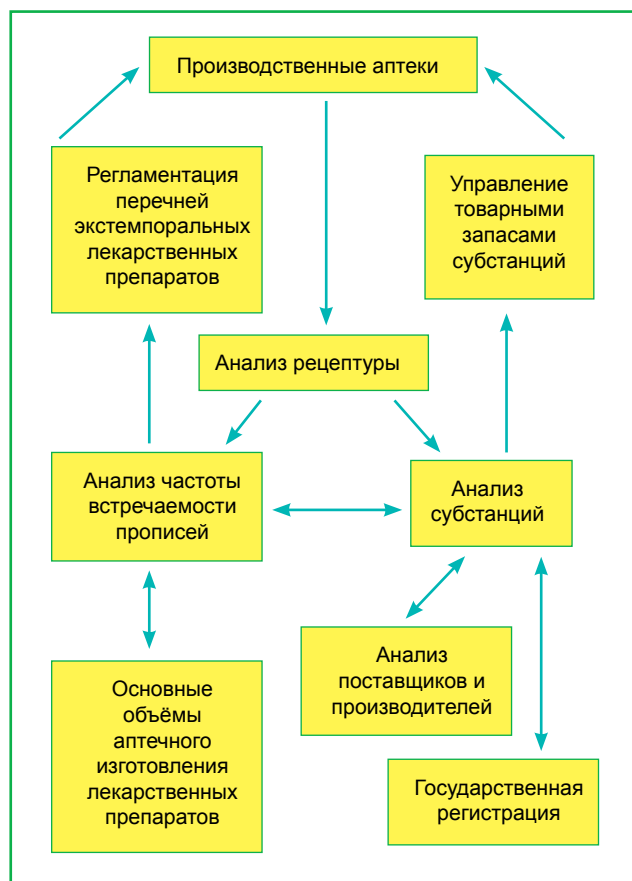


Рисунок 1 – Схема организационно-методических подходов к аптечному изготовлению лекарственных препаратов

Основные тенденции, сложившиеся за последние годы: численность производственных аптек снизилась в 2,25 раза (46 – на 01.01.1998; 15 – на 01.01.2010) на

фоне общего количественного роста аптек – в 3 раза (169 – на 01.01.1998; 381 – на 01.01.2010).

Очень важен анализ аптек, часто встречающихся прописей, субстанций, структур рецептуры по условиям изготовления, способам применения, видам лекарственных форм, а также анализ аптек по типу потребителей экстремпоральных лекарственных препаратов. Анализ рецептуры показан на рисунке 2.

Установлено, что часто встречающиеся прописи составляют 8% (48) от общего количества, из них 35% изготавливаются только аптеками, 65% находятся одновременно в аптечном изготовлении и заводском производстве. В результате сравнительного анализа фасовок показана необходимость и преимущество аптечного изготовления перед заводским производством по некоторым лекарственным препаратам.

По частоте встречаемости в прописях различного назначения:

- группа О (often meeting, часто встречающиеся, 22% суммарной встречаемости, 5 субстанций) – глюкоза, натрия хлорид, новокаин, натрия гидрокарбонат, кальция хлорид;
- группа М (often middling, средние по частоте встречаемости, 30% суммарной встречаемости, 12 субстанций) – димедрол, магния сульфат, аскорбиновая кислота, калия йодид, натрия бромид, борная кислота, пергидроль, калия хлорид, спирт этиловый, глицерин, хлористоводородная кислота, калия перманганат;
- группа R (often rarely, редко встречающиеся, 48% суммарной встречаемости, более 30-ти субстанций).

Показано, что актуальной проблемой остаётся регистрация фармацевтических субстанций в Госреестре лекарственных средств (отсутствие факта регистрации необходимой для изготовления субстанции, отсутствие ссылок на нормативную документацию и производителя, либо в качестве нормативной документации приведены статьи ГФ).

Количество стабилизаторов в аптеках ограничено двумя наименованиями (стабилизатор для глюкозы и стабилизатор для новокаина), количество концентратов – 8 наименований (1,25%), количество полуфабрикатов – 8 наименований (1,25%), из них 35% составляют мазевые основы.

Показано, что 35% прописей изготавливаются в асептических условиях, 65% – не в асептических условиях. Из всего количества наружные лекарственные формы (ЛФ) составляют 51%, внутренние – 31%, инъекционные и инфузионные растворы – 12%, глазные капли – 6%. 73% прописей составляют растворы (наружные – 34%, внутренние – 21%, стерильные – 18%), на мази приходится 15%, на порошки – 10%, на другие ЛФ – 2%.

Показана необходимость аптечного изготовления лекарственных препаратов, в первую очередь, для применения их при оказании лекарственной помощи в медицинских организациях (98,2% всех объемов экстремпоральных лекарственных препаратов прихо-

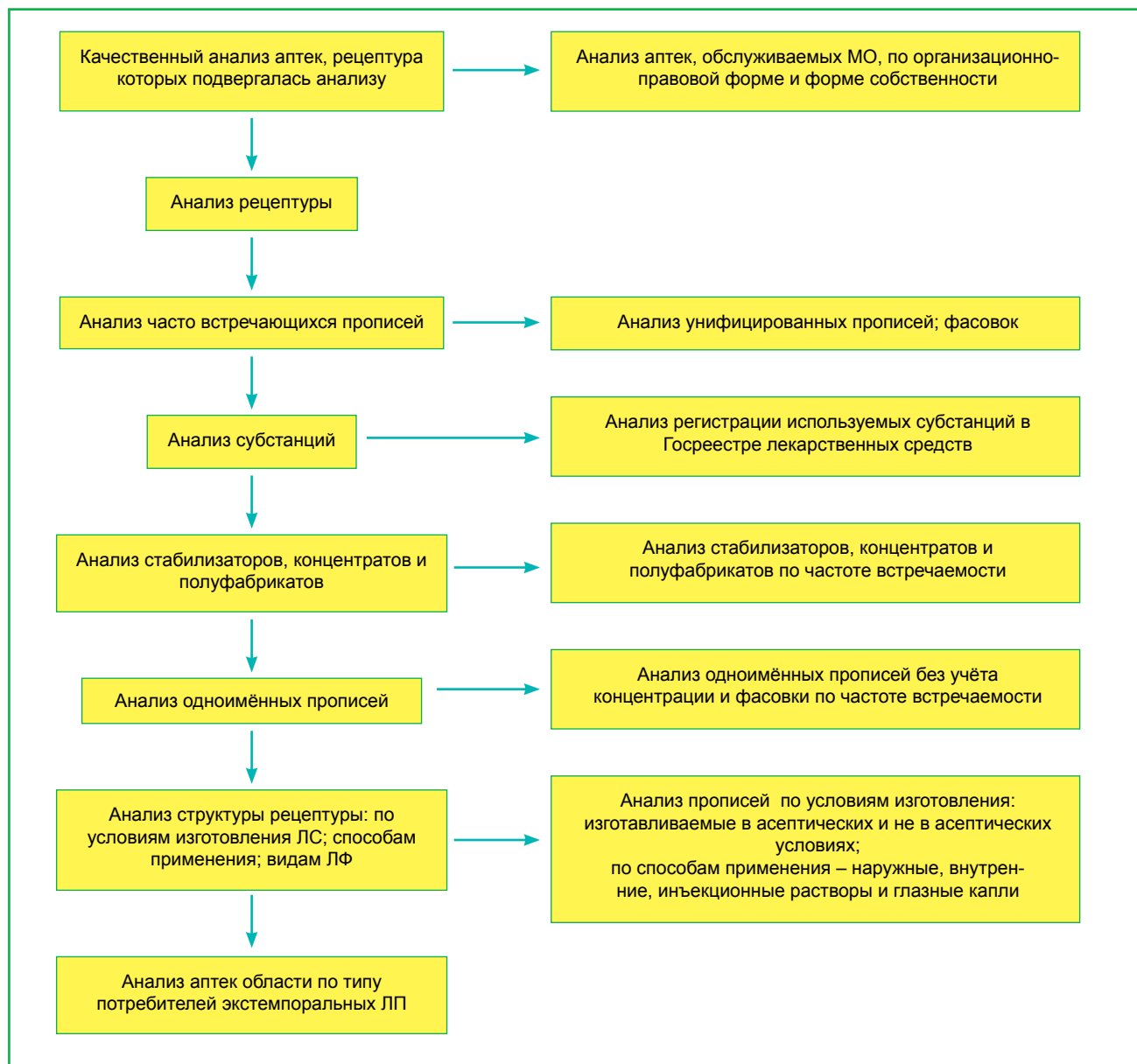


Рисунок 2 – Анализ рецептуры

дится на изготовление по требованиям медицинских организаций, 1,2% – по рецептам врачей).

Рассмотрены результаты анализа и выявлены положительные тенденции по микробиологической чистоте субстанций, воды очищенной, стерильности растворов.

Показано, что действующим отраслевым законодательством предусмотрено формирование системы управления качеством только в розничных аптеках, определена ответственность организаций за нарушение законодательства в сфере обращения лекарственных средств. Таким образом, обоснована необходимость проведения в производственных аптеках комплекса мероприятий по улучшению качества и осознанию меры ответственности фармацевтическими работниками за нарушение законодательства при обращении лекарственных средств, разработка схемы внутреннего аудита для аптечных организаций.

РАЗРАБОТКА ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К АПТЕЧНОМУ ИЗГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Предполагалась разработка регламентированных перечней экстреморальных лекарственных препаратов по основным профилям стационарной рецептуры как для аптечных, так и медицинских организаций Карагандинской области. Проблема усугубилась в 2010 году из-за запрета на изготовление аптеками зарегистрированных лекарственных препаратов и использования ими незарегистрированных субстанций. В результате этого между аптеками и медицинскими организациями часто наблюдалась несогласованность мнений по выписыванию тех или иных лекарственных препаратов аптечного изготовления как по наименованиям и концентрациям растворов, так и по фасовке.

Регламентированные перечни могут являться основой для разработки производственной аптекой своих собственных перечней с уточнёнными фасовками после их согласования с обслуживаемой медицинской организацией.

Поэтому возникла необходимость разработать схему методического подхода к системе управления качеством для производственных аптек, включающую в себя внутренний аудит в рамках требований СМК, возможные при нарушении лицензионных требований последствия для аптечных организаций, а также ответственность фармацевтических работников в сфере обращения лекарственных средств. На основе обозначенных подходов должны быть внедрены в практику работы аптек следующие методические пособия:

- по управлению качеством, необходимости создания и основ системы менеджмента качества, функциональным обязанностям руководителя по управлению качеством и уполномоченного по качеству аптечных организаций, требованиям к документации (руководству, планам по качеству, рабочим инструкциям, записям);
- по внутреннему аудиту, проблемам управления качеством в аптеке, роли самоинспекции в рамках СМК, а также использованию основных принципов внутреннего аудита с перечнем действующей нормативной документации по бизнес процессам;
- по ответственности фармацевтических работников в сфере обращения лекарственных средств, с включением видов ответственности – правовой, социальной, экономической.

Таким образом СМК, ориентированная на потребителя продукции (работ, услуг), благоприятно скажется на результатах деятельности аптечных организаций.

Процедуры, связанные с процессом изготовления лекарственных препаратов, позволят рассчитать тарифы, а затем и цены экстермпоральных лекарственных препаратов, реально отражающие их стоимость.

Таким образом, разработанные методические подходы к ценообразованию на экстермпоральные лекарственные препараты включали результаты исследований по анализу затрат в производственных аптеках, оптимизации перечня работ и процедур, связанных с процессом изготовления лекарственных препаратов, и временных затрат на них, а также сравнительный анализ и возможность совмещения методов ценообразования.

ВЫВОДЫ

Основные преимущества этого вида деятельности: индивидуальный подход к больному, отсутствие аналогов среди готовых лекарственных препаратов и ценовая доступность экстермпоральных лекарственных препаратов. При этом существуют такие проблемы, как необходимость централизации изготовления и пе-

реоборудования производственных аптек, отсутствие работы по унификации прописей и многочисленные проблемы нормативно-законодательного характера. На сохранение и развитие сектора, связанного с изготовлением экстермпоральных лекарственных препаратов, оказывают влияние региональные особенности фармацевтического рынка.

Существуют проблемы государственной регистрации фармацевтических субстанций. Показана необходимость изготовления лекарственных препаратов в аптечных условиях, в первую очередь, для применения их при оказании лекарственной помощи в медицинских организациях.

Обоснована необходимость проведения в производственных аптеках комплекса мероприятий по улучшению качества и осознанию меры ответственности фармацевтическими работниками за нарушения законодательства при обращении лекарственных средств, разработки методических подходов к внутреннему аудиту для аптечных организаций и ценообразованию на экстермпоральные лекарственные препараты.

ТҮЙІНДЕМЕ

А.Г. ШАЙДУЛЛИНА,

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығының дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдардың және медициналық техникасының қауіпсіздігі мен сапасы бөлімінің жетекші маманы, Қарағанды қ.

ДӘРІХАНА ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫ ӨЗІРЛЕУ

ДЗ дәріханада өндіру бүгінгі таңда өзекті тақырыптардың бірі болып есептеледі. Экстермпоралді дәрілік препараттарды өндірудің мақсаттылығы аймақтардың ерекшелігіне тікелей байланысты. Территориялық ұйымдастыру-экономикалық тәсіл нарықтағы талдауын, рецептура, дәріханалық ұйымдардағы басқару жүйесінің жетілуін, экстермпоралді дәрілік препараттардың бағаларының құрылу ерекшелігімен, сонымен қатар өндірістік дәріханалардағы фармацевтикалық субстанциялардағы тауарлық қорды ұтымды басқару мен дәрілік өзірлеудің негізгі мөлшеріне қарай экстермпоралді дәрілік препараттардың реттелуімен ерекшеленеді.

Түйін сөздер: ДЗ дәріханада өндіру, МСЖ, өндірістік дәріхана.

SUMMARY

A.G. SHAYDULLINA,

leading expert of department security and quality of medicines, health care products and medical technology territorial branch of National Center of Expertise of medicines health care products and medical technology, Karaganda city

« PRODUCTION OF OF MEDICINES IN CONDITIONS OF DRUGSTORE

The problem of pharmaceutical manufacturing is of topical importance. The feasibility of extemporal medical products manufacturing depends on development trends and specific characteristics of the region. The territorial organizational and economical approaches presuppose

the market analysis, the analysis of formulation, development of pharmaceutical quality management system, principles of forming of the system of prices on extemporal medicines, rational management of commodity production of pharmaceutical substances in industrial pharmacies.

Keywords: pharmacy drug manufacturing, QMS, Industrial Pharmacy. ■

Литература:

1. Дударенкова, М.Р. Анализ экстенпорального изготовления лекарственных средств в аптечных организациях.
2. Анализ деятельности аптечных организаций, осуществляющих изготовление лекарственных средств / М.Р. Дударенкова, В.А. Егоров, Е.П. Гладунова // Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции.
3. Дударенкова М.Р. Изучение внутриаптечного изготовления как процесса малоотходного производства / М.Р. Дударенкова [и др.]. Сборник научных трудов.
4. Инновационные подходы к подготовке провизоров / А.Н. Саньков, М.Р. Дударенкова // Медицинский журнал Западного Казахстана. Международная учебно-методическая конференция «Медицинское образование: инновации, качество», посвященная 20-летию Независимости Казахстана.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Информация из раздела безопасности использования лекарственного средства «Домперидон-содержащие лекарственные средства» – только для облегчения симптомов тошноты и рвоты

14 июля 2014 г. Европейская комиссия утвердила решение Координационной группы по взаимному признанию и децентрализованной процедуре Европейского медицинского агентства (CMDh EMA) обязать держателей регистрационных удостоверений лекарственных средств, содержащих домперидон:

- Внести изменения в инструкцию по медицинскому применению и листок-вкладыш для пациентов домперидон-содержащих лекарственных средств.
- Отозвать регистрационные удостоверения лекарственных форм для приема внутрь, содержащих более 10 мг, а также комбинированных лекарственных форм, содержащих домперидон и циннаризин; ректальных форм, содержащих 60 мг для применения у взрослых и 10 мг домперидона, одобренные для применения у детей.

В настоящее время прием домперидона рекомендуют только для облегчения симптомов тошноты и рвоты, ограничивая дозу с тщательным перерасчетом на килограмм массы тела. Снижение рекомендованной дозы и длительности приема направлены на минимизацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Инъекционные формы домперидона были отозваны с рынка в 1985 г. из-за развития серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Данный пересмотр профиля безопасности был инициирован в марте 2013 г. Бельгийским медицинским агентством в связи с подозреваемой высокой частотой осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме домперидона. Ранее риск серьезного влияния домперидона на сердце, включая удлинение интервала QT (изменение электрической активности сердца) и развитие аритмий, был оценен рабочей группой по фармаконадзору Европейского медицинского агентства (PhVWP EMA). По результатам анализа в 2011 году было рекомендовано внести в инструкцию по медицинскому применению информацию о возможном риске развития серьезной желудочковой экстрасистолии или внезапной сердечной смерти, связанной с применением домперидон-содержащих лекарственных средств, а также об осторожном применении домперидона с другими лекарственными средствами с известным фактором риска удлинения интервала QT, у пациентов с существующим удлинением интервалов сердечной проводимости, особенно интервала QT, у пациентов со значимыми электролитными нарушениями или сердечными заболеваниями в анамнезе, такими как застойная сердечная недостаточность.

EMA. Europa. Eu



ПОДПИСАНО СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУ ПРАВИТЕЛЬСТВОМ РК И ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ОБ ОТКРЫТИИ ГЕОГРАФИЧЕСКИ УДАЛЕННОГО ОФИСА ВОЗ ПО ПМСП В АЛМАТЫ

В рамках 67-й сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения (21 мая 2014 года, г. Женева, Швейцария) было подписано Соглашение между Правительством Республики Казахстан и Всемирной организацией здравоохранения об открытии географически удаленного офиса Всемирной организации здравоохранения по первичной медико-санитарной помощи в г. Алматы.

Подписание данного соглашения позволит открыть первый крупный офис ООН на территории Европейского региона и Центральной Азии, охватывающий координацию 53 государств-членов ВОЗ. Это позволит Казахстану занять прочную позицию среди стран-доноров и сформировать авторитетную политику в области развития первичной медико-санитарной помощи в мире в соответствии с Декларацией ВОЗ/ЮНИСЕФ по ПМСП, принятой в 1978 г. в Алма-Ате.

С практической точки зрения открытие ГУО позволит расширить двусторонние проекты в области здравоохранения, проведения исследований, тренингов не только для европейского региона, но в перспективе и для всего мира, и даст возможность как экономического, так и программного развития сектора здравоохранения и страны в целом.

В связи с этим в настоящее время Министерством здравоохранения и социального развития РК проводится активная работа по внутригосударственному согласованию проекта постановления Правительства Республики Казахстан «О проекте Закона Республики Казахстан «О ратификации Соглашения между Правительством Республики Казахстан и Всемирной организацией здравоохранения об открытии географически удаленного офиса Всемирной организации здравоохранения по первичной медико-санитарной помощи в Алматы, Республика Казахстан».

Открытие ГУО ВОЗ по ПМСП в Алматы планируется в феврале 2015 г. в ходе официального визита Регионального директора Европейского бюро ВОЗ Ж. ЯКАБ в Казахстан.

В РАМКАХ ЕЭС СОГЛАСОВАН ПРОЕКТ СОГЛАШЕНИЯ О ЕДИНЫХ ПРИНЦИПАХ И ПРАВИЛАХ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

В ходе очередного заседания Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) в сентябре текущего года в Москве с участием членов Совета и Коллегии ЕЭК в целях формирования общего рынка, повышения конкурентоспособности производимых в рамках Евразийского экономического союза медицинских изделий и устранения ограничений во взаимной торговле был согласован проект Соглашения о еди-

ных принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники).

Проект Соглашения будет отправлен на внутригосударственные процедуры.

Также в ходе заседания был рассмотрен другой проект Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Данный проект далее был согласован и одобрен на заседании рабочей группы, прошедшей в городе Алматы 20 сентября 2014 года. 1 октября 2014 года Проект будет рассмотрен в режиме видеоконференции членами Совета Евразийской экономической комиссии.

Следует отметить, что заседания Совета Евразийской экономической комиссии прошли продуктивно, сторонами были рассмотрены и согласованы важные документы в различных сферах деятельности Евразийского экономического союза.

(информация пресс-службы Министерства здравоохранения и социального развития РК)

МИНЗДРАВ НАМЕРЕН РАЗРАБОТАТЬ НОВЫЙ ВЕКТОР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СТРАНЕ

В 2016 году в Казахстане завершится государственная программа «Саламатты Қазақстан», направленная на улучшение качества медицинских услуг и здоровья населения страны, передает корреспондент BNews.kz. Министерство здравоохранения и социального развития РК намерено продолжать работу в этом направлении и после завершения программы, о чем в ходе рабочего визита в Алматы заявила заместитель премьер-министра РК Гультышара АБДЫКАЛИКОВА.

Она отметила, что в Алматы в функционирует более 17 медицинских учреждений республиканского уровня, а также более 70 городских медицинских центров и больниц. «Перед нами стоят серьезные задачи. К слову, недавно на открытии сессии Парламента Президент страны отметил, что нужно усилить работу по развитию медицинского обслуживания населения. Мы проводим рабочие визиты в регионы с целью опередить вектор дальнейшего развития здравоохранения в стране, ведь в 2016 году мы завершим программу «Саламатты Қазақстан», – сказала Г. Абдыкаликова.

В рамках своего визита в Алматы Гультышара Абдыкаликова провела ряд встреч с руководством и населением в городской клинической больнице №7 и поликлинике №3, в ходе которых были обсуждены проблемные вопросы в сфере здравоохранения и социальной защиты населения. Также заместитель премьер-министра и министр здравоохранения РК Тамара ДУЙСЕНОВА в качестве «пациентов» ознакомились с медицинскими услугами алматинских медицинских учреждений.

К. АБЫЛГАЗИН

ВИРУСОЛОГИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА –

СФЕРА НАУЧНЫХ ИНТЕРЕСОВ РАМАЗАНА ТОКСАНБАЕВА

В лабораториях и других структурных подразделениях Научного центра противоиnфекционных препаратов работает много молодежи. Это стало своеобразной визитной карточкой центра, который также очень молод: недавно ему исполнилось 10 лет. Молодых ученых не приходится заманивать сюда всевозможными «калачами». Они приходят сами, услышав о том, что тут молодость – «не порок» и никого не смущает отсутствие жизненного опыта. Здесь помогают раскрыть талант, осуществить самые смелые проекты.



Р. ТОКСАНБАЕВ

У руководства центра особое чутье на перспективных ученых из числа думающих, творческих, амбициозных выпускников профильных вузов. Если есть интересная идея, собственный проект, нестандартное видение перспектив развития того дела, которому служит коллектив – созданию оригинальных, защищенных патентами, эффективных и безопасных лекарственных средств для отечественного здравоохранения и ветеринарии, то приходи!

– Так случилось и со мной, – рассказывает старший лаборант лаборатории вирусологии Научного центра противоиnфекционных препаратов, врач микробиолог Рамазан ТОКСАНБАЕВ. – К директору Научного центра Александру Ивановичу Ильину я пришел со своими идеями, будучи студентом пятого курса. Кстати, без всяких связей и протекции (сам я родом из Жамбылской области). А.И. Ильин меня внимательно выслушал и ... предложил работу. Так, в марте 2009 г. началась моя трудовая деятельность

в лаборатории вирусологии Научного центра противоиnфекционных препаратов. Через полгода я получил диплом об окончании вуза, выбрал тему кандидатской диссертации, связанную с вирусологией, поставив перед собой цель – стать самым молодым в нашей стране (тогда мне исполнился 21 год) кандидатом наук!

Но жизнь внесла коррективы в мои амбициозные планы. ВАК расформировали, вместо аспирантур ввели магистратуры, туда я и пошел учиться после пятого курса. Но хуже без добра, как известно, не бывает. Проучившись два года в Высшей школе общественного здравоохранения по специальности «Общественное здравоохранение», нашел еще одну точку приложения для своих научных интересов – лабораторию медицины. Тема моей диссертации в магистратуре ВШОЗ – «Оптимизация управления качеством клинико-биохимических лабораторных исследований в г. Алматы». Она рассчитана на 2013-2016 годы.

Но эта проблема несколько далека от изначальных ваших исследований, связанных с вирусологией.

– Нет, вирусология представляет для меня такой же интерес, как и в начале карьеры. В научном центре я занимаюсь этими проблемами вплотную: осваиваю постановку иммуноферментного анализа на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Д, Е. В лаборатории клеточной биологии Национального центра проблем биологической безопасности НЦБ МОН РК освоил методы культивирования клеток. Выступил с докладом «Изучение противоопухолевых свойств фармацевтических средств» на научной конференции, проведенной нашим научным центром. Еще в университете начал заниматься изучением цитотоксичности и противовирусного действия препаратов синтетического и растительного происхождения на модели вирусов гриппа и герпеса в опытах *in vitro*, *in vivo*, по международным стандартам Надлежащей лабораторной практики (GLP). Занятия наукой в студенческие годы пригодились мне в самостоятельной работе в научном центре. Вместе с опытными сотрудниками принимал участие в создании нового противотуберкулезного препарата ФС-1. Наша лаборатория участвовала в проведении доклинических исследований препарата, подбирала и обследовала группу волонтеров для предстоящего проведения клинических исследований. Я сам составлял Протоколы доклинического исследования его противовирусного действия в отношении вируса герпеса 1 типа и противоопухолевого действия.

Теперь эти две темы – вирусология и лабораторная медицина – являются для меня главными. Для своей докторской диссертации во ВШОЗ выбрал тему – «Оптимизация управления качеством клинико-биохимических лабораторных исследований».

Чем интересна эта тема?

– От состояния клинико-диагностических лабораторий, если разобраться, напрямую зависит деятельность всех отраслей современного здравоохранения. Чтобы убедиться в этом, не надо быть ученым или медиком, это ясно любому больному. Правильно поставлен диагноз – назначено эффективное лечение. И при выборе тактики лечения врачи руководствуются данными лабораторных исследований. Контроль качества лабораторных исследований – одна из актуальнейших проблем отечественного здравоохранения. Сейчас в Казахстане насчитывается около двух с половиной тысяч государственных и частных диагностических лабораторий. По данным Казахстанской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (КАМЛД – общественная организация, объединившая специалистов медицинской лабораторной диагностики), которой руководит профессор Мустафа РЫСУЛЫ, только половина отечественных лабораторий проводит ежедневный внутрिलाбораторный контроль качества всех выполняемых исследований, менее 5 процентов участвует во внешнем контроле качес-

тва (ВОК). К примеру, в Жамбылской и Мангистауской областях ВОК вообще не проводится.

Между тем внешняя оценка качества – самая объективная система оценки лабораторных результатов, так как она проводится специалистами «со стороны». В большинстве стран мира законодательно закреплено обязательное участие всех лабораторий во внешнем контроле качества, и это относится ко всем исследованиям, проводимым ими. В США система ВОК действует с 1947 года, а с 1969 года действует Национальная система Великобритании по внешней оценке качества исследований. В России с 1995 года функционирует Федеральная система внешней оценки качества исследований (ФСВОК), и ежегодно около семи тысяч клинико-диагностических лабораторий (КДЛ) Российской Федерации участвуют в ВОК.

Как обстоят дела у нас в стране с системой внешней оценки качества деятельности КДЛ?

– Главная проблема – отсутствие законодательной базы, регулирующей эту систему и соответствующей общемировым подходам. Нет национальных методик, регламентирующих проведение контроля качества в отечественных лабораториях. В 2011 году Правительство РК утвердило «Положение о деятельности организаций и/или структурных подразделений организаций здравоохранения, осуществляющих лабораторную диагностику, а также объема и видов проводимых ими исследований». Согласно этому документу была создана новая инфраструктура. Но ВОК опять не пошло! Проведение программ внешнего контроля качества лабораторных исследований в обслуживаемом регионе было возложено на региональные экспертные лаборатории, что противоречит рекомендациям международных организаций и стандартам ИСО в области лабораторной диагностики. А ведь именно по ним сегодня работают все наши КДЛ. Медицинские лаборатории общего типа (таких в сельской местности более полутора тысяч) вообще не имеют конкретно обозначенной функции участия в ВОК.

Рамазан, решению этой проблемы сможет каким-то образом способствовать Ваше научное исследование, предпринятое в рамках подготовки докторской диссертации?

– Я очень на это надеюсь! Тема моей диссертации – «Оптимизация управления качеством клинико-биохимических лабораторных исследований в г. Алматы». Научным руководителем с казахстанской стороны является доктор медицинских наук, профессор Высшей школы общественного здравоохранения Серик Карабалаевич КАРАБАЛИН. Мой зарубежный руководитель из Болгарии. Радка Младенова АРГИРОВА – известный в Европе ученый вирусолог, профессор клинической лаборатории госпиталя «Токуда» в Софии, член Международного общества по СПИДу, член Болгарского общества медицинской вирусологии. Профессор Аргирова участвовала в работе международной кон-



ференции, посвященной 10-летию нашего Научного центра, и мы имели возможность обговорить процесс работы над диссертацией. В частности, обсудили, в каких лабораториях Софии я буду проводить сравнительный анализ деятельности КДЛ.

Цель моего исследования – изучить деятельность клинико-биохимических лабораторий г. Алматы по обеспечению качества исследований и разработать рекомендации по оптимизации управления ими. Объектами исследования станут 17 лабораторий крупных лечебных учреждений южной столицы, где пройдет анкетирование и внешняя оценка качества с использованием разделенной пробы пациента и кураторского подхода. ВОК будет проводиться по 8 наиболее распространенным биохимическим компонентам в трех лабораториях Алматы и одной болгарской лаборатории, что даст возможность провести оценку сопоставимости данных лабораторных исследований не только на национальном, но и международном уровне.

Где конкретно можно будет применять впоследствии полученные вами разработки?

– Они могут использоваться при оценке качества работы казахстанских медицинских лабораторий в соответствии с требованиями стандартов ISO 15189, 2008. Дело в том, что те международные стандарты, в частности, система ISO 15189, по которым в настоящее время работает большинство лабораторий республики, не позволяют использовать ее как систему обеспечения качества всей лабораторной службы. Процесс гармонизации данных лабораторных исследований или сопоставимости результатов является очень актуальной проблемой, на что в своем исследовании я обращаю особое внимание.

Полученные результаты могут быть использованы для унификации подходов оценки качества лабораторного оборудования, а также в процессе клинической интерпретации результатов лабораторных исследований практикующими врачами. У нас появятся факты для изучения уровня удовлетворенности пациентов качеством лабораторного обслуживания в таком крупном мегаполисе, как Алматы. Ведь помимо персонала КДЛ мы предлагаем провести анкетиро-

вание 1 600 пациентов городских больниц и поликлиник. Думаю, тут тоже будет над чем подумать.

Что помогает Вам изучать, анализировать, пытаться применять инновации современной науки?

– Не только мне, но и всем молодым ученым Центра в этом плане очень повезло. Наше руководство уделяет большое внимание профессиональному росту сотрудников. Судите сами: за те пять лет, что я здесь тружусь, я обучился на нескольких курсах повышения квалификации и получил 11 удостоверений и сертификатов. В 2010 году обучался основам радиационной защиты и безопасности в Алматы, в Институте тонкой органической химии НАН Армении изучал тему – «Определение противоопухолевого действия новых веществ in vitro, in vivo». В 2011 повышал квалификацию на очень престижных курсах в Германии. В 2013 году прошел переподготовку по линии МЗ РК по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» в АГИУВ.

Самодисциплине учит спорт. У меня кандидатский минимум мастера спорта по дзюдо. Для расширения научного кругозора занимаюсь переводом научных терминов и публикаций с английского и русского на казахский язык. Постоянно осваиваю методы исследовательской работы с применением технических средств. Сейчас это Bioimaging – программное обеспечение Atto Vision мультипараметрического биовизуализатора. Ну, а главный секрет, наверное, в том, что мне интересно все, что происходит вокруг. Мне нравится то, чем я сегодня занимаюсь, и в этом мне помогают государственная политика, направленная на поддержку молодых ученых. ■

**Рамазан Дуйсенович
ТОКСАНБАЕВ
(27 лет)**

С марта 2009 г. – сотрудник лаборатории вирусологии РГП «Научный центр противоиных препаратов» (г. Алматы). Окончил Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова по специальности «Медико-биологическое дело».

В 2010-2012 годах обучался в магистратуре Высшей школы общественного здравоохранения (ВШОЗ) МЗ РК по специальности «Общественное здравоохранение», по окончании которой защитил диссертацию на тему «Пути совершенствования управления качеством и эффективности лабораторной диагностики вирусных гепатитов».

С 2013 года обучается в PhD-докторантуре ВШОЗ, тема докторской диссертации – «Оптимизация управления качеством клинико-биохимических лабораторных исследований в г. Алматы».

Н. ТОДОРОВА

*Серик Хамитович Кобиков:
47 лет борьбы с детской онкологией
(к 65-летию со дня рождения)*

В этом году исполняется 65 лет Серику Хамитовичу КОБИКОВУ, который вот уже 47 лет занимается врачебной, научной и общественной деятельностью.

Отец Серика Хамитовича, уроженца г. Алма-Аты, Хамит Кожабергенович КОБИКОВ – инвалид Великой Отечественной войны, Герой Советского Союза. Трудовая биография сына сложилась также достойно. По окончании лечебного факультета Алматинского государственного медицинского института в 1973 году начал трудовую деятельность в качестве хирурга отделения детской и костной онкохирургии Казахского НИИ онкологии и радиологии. С 1975 по 1978 г. обучался в аспирантуре педиатрического отделения Ордена Трудового Красного Знамени НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в Ленинграде.

Многие годы Серик Хамитович совмещал практическую и научную деятельность. Докторант отделения детской онкологии и гематологии ОТКЗ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава СССР в Санкт-Петербурге, главный научный сотрудник отделения детской и костной онкохирургии Казахского НИИ онкологии и радиологии. В 1992 г. создал и возглавил научно-клиническое отделение детской онкологии Казахского НИИ онкологии и радиологии, с 1995 по 2003 г. – главный врач этого научно-исследовательского института. С 2003 по 2010 г. трудился в должности главного врача Алматинского регионального онкологического диспансера.

Область научных интересов С. Кобикова – вопросы диагностики, лечения и реабилитации детей, страдающих злокачественными новообразованиями. Им впервые разработана оригинальная классификация рецидивов лимфогранулематоза и резистентных форм этого заболевания, подробно описаны резистентные формы болезни Ходжкина. С.Х. Кобиков разработал методические подходы к органосохран-



ному лечению ретинобластом, костных сарком, комплексного лечения злокачественных новообразований головного мозга и опухоли Вильмса.

Автор 200 научных статей, методических рекомендаций, обладатель свидетельств на изобретение и рационализаторские предложения. В 2008 г. в Санкт-Петербурге вышла в свет монография «Лимфогранулематоз у детей и подростков» (в соавторстве с профессором Б.А. КОЛЫГИНЫМ). Серик Хамитович подготовил четверых кандидатов медицинских наук по специальности «Детская онкология».

Наш юбиляр – главный внештатный детский онколог МЗ РК, член редсовета российского журнала «Детская онкология», член комиссии по определению жизненно важных лекарственных средств и эксперт ККМФД МЗ РК. С 2014 г. – советник главного санитарного врача РК. Труд ученого и врача отмечен государственными наградами Республики Казахстан.

В настоящее время активно занимается антираковой пропагандой в целях снижения заболеваемости, смертности от рака и других тяжелых хронических заболеваний.

Онкологи, радиологи и ученики сердечно поздравляют Серика Хамитовича с юбилеем, желают здоровья и дальнейших творческих успехов!

*К. НУРГАЗИЕВ,
директор Казахского научно-исследовательского
института онкологии и радиологии*

УДК 615.262: 615.454.1

В.В. ПУЛЬ-ЛУЗАН, И.И. БАРАНОВА, С.А. МАМЕДОВА,
 аспирант кафедры товароведения; доктор фармацевтических наук, профессор,
 заведующая кафедрой товароведения; ассистент кафедры товароведения,
 Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям человека. В структуре общей заболеваемости входят в число лидирующих по количеству дней нетрудоспособности и причинам инвалидности, а по смертности занимают четвертое место.

АННОТАЦИЯ

Технология препарата влияет на качество и стабильность геля, поэтому является одним из важнейших факторов. Обоснованы оптимальные технологические параметры приготовления геля с эфирными маслами имбиря, шалфея мускатного, майорана, чайного дерева (условия приготовления, последовательность смешивания, температурный режим и так далее). Разработана блок-схема производства нового лекарственного препарата – фитогеля для местного применения.

Ключевые слова: гель, технология, эфирные масла, заболевания верхних дыхательных путей, гомогенизация.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее распространенными хроническими заболеваниями органов дыхания считаются хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма. Рас-



пространенность хронического бронхита, по данным эпидемиологических исследований в разных странах мира, варьирует в широких пределах – от 10 до 47% [1,2,3,4].

Арсенал препаратов местного применения для лечения заболеваний ВДП достаточно ограничен, а имеющиеся лекарственные средства представлены, в основном, лекарственными препаратами зарубежного производства, отечественные же ЛС растительного происхождения отсутствуют.

Перспективным для создания современного лекарственного средства местного действия является использование эфирных масел имбиря (*Olei Zingiber officinale*), шалфея мускатного (*Olei Salvia sclarea*), майорана (*Olei Majorana hortensis*) и чайного дерева (*Olei Melaleuca alternifolia*). Они широко используются при лечении заболеваний ВДП благодаря своим мультифункциональным свойствам. Эфирное масло имбиря обладает выраженным противовоспалитель-

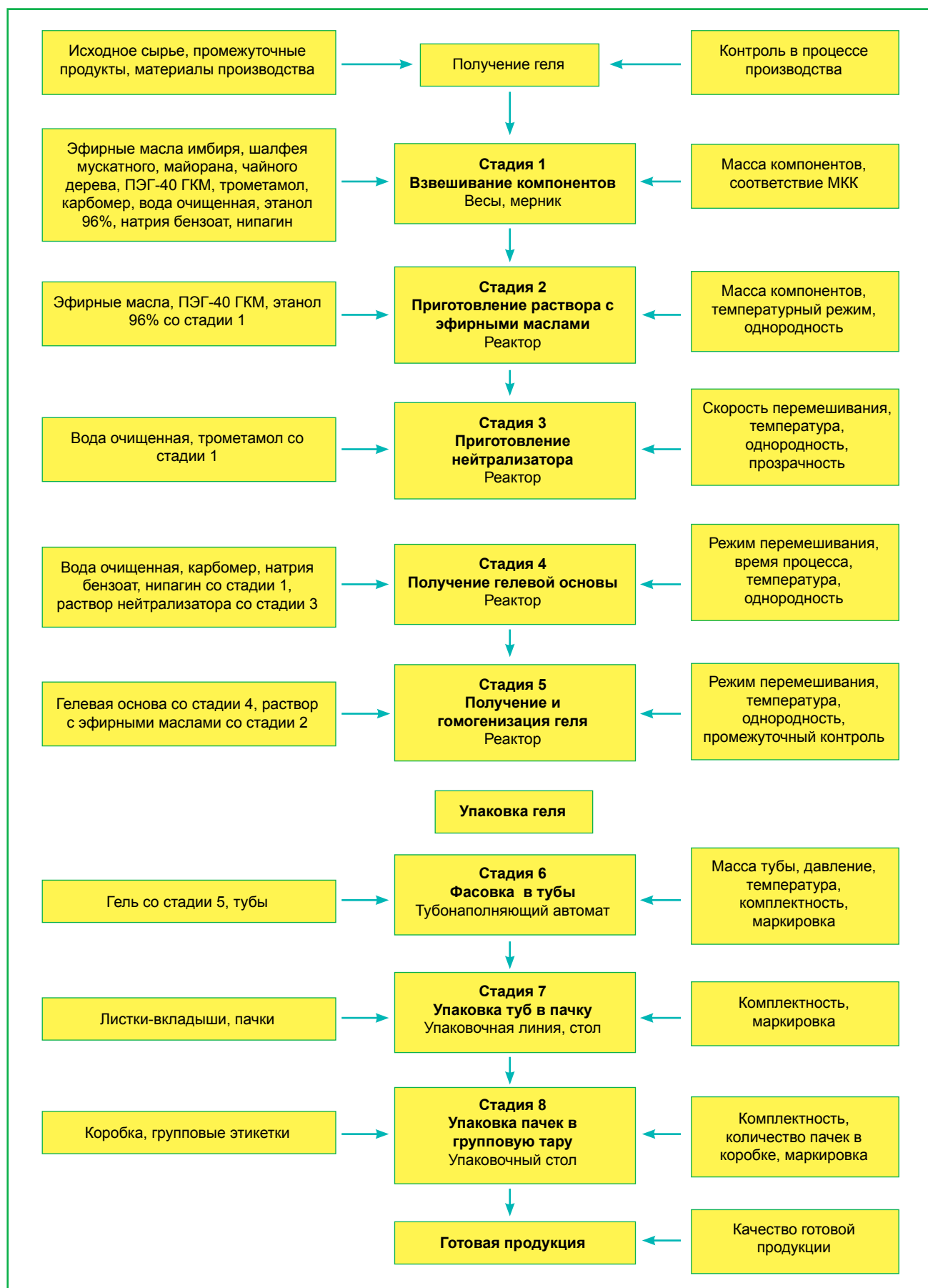


Рисунок 1 – Схема производства разработанного средства

« ным, антисептическим, антигистаминным и согревающим эффектами. Эфирное масло шалфея мускатного обладает выраженным бактерицидным, противовоспалительным, антимикробным, отхаркивающим действиями. Эфирное масло майорана оказывает отхаркивающее действие и смягчает кашель [5,6].

С помощью проведенных комплексных исследований нами был разработан оптимальный состав нового лекарственного препарата – фитогеля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

ЦЕЛЬ

Целью данной работы стала разработка рациональной технологии, последовательное описание каждой технологической стадии (температурный режим, режим перемешивания, время процесса и т.п.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования при разработке технологии нами выбраны образцы геля с комплексом эфирных масел имбиря, шалфея мускатного, майорана и чайного дерева. Для определения оптимальных технологических параметров использовалось лабораторное оборудование: весы лабораторные электронные CERTUS Balance CBA-300-0, 005 (Тайвань) и гомогенизатор POLYTRON PT 2500 E-kinematica (Швейцария). Исследования проводились при комнатной температуре согласно требованиям ДФУ (15-25° С). Для проведения контроля качества образцов разработанных средств придерживались рекомендаций и методик, приведенных в ДФУ, раздел «Мягкие лекарственные средства для местного применения», (с. 507-511) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Технология препарата влияет на качество и стабильность геля, поэтому является одним из важнейших факторов. Технологический процесс производства должен состоять из рационально спланированной системы взаимосвязанных процессов, каждая технологическая стадия в которой должна быть обоснована [2,3,4].

Технологический процесс включает в себя приготовление геля, основным преимуществом которого является то, что он не требует особого температурного режима.

Вследствие того, что эфирные масла имеют гидрофобную природу, их предварительно растворяли в солюбилизаторе – ПЭГ-40 гидрогенизированном касторовом масле (ПЭГ-40 ГКМ), что способствует дополнительной стабильности, при постоянном перемешивании до получения однородного прозрачного вязкого раствора. Затем эту смесь растворяли в этаноле 96-процентном. [5,8]

В целях сокращения стадий натрия бензоат и нипагин растворяли в воде очищенной, затем добавля-

ли гелеобразователь – карбомер марки «Ultrez-10», далее добавляли нейтрализатор (триметамол). В полученную гелевую основу вводили спиртовой раствор эфирных масел.

Технологический процесс получения геля состоит из следующих стадий:

- вспомогательных работ;
- основного технологического процесса;
- упаковки, маркировки и отгрузки на склад готовой продукции.

Было рассчитано оптимальное количество растворителей, необходимых для проведения каждой технологической стадии с учетом растворимости компонентов геля, последовательности и поэтапности смешивания компонентов, температурные и другие параметры и их влияние на качество препарата.

Результаты экспериментальных исследований использованы при разработке технологической регламента фитогеля для лечения заболеваний ВДП.

Производство разработанного средства состоит из пяти стадий основного технологического процесса и трех стадий упаковки, краткое описание которых приведено далее. На схеме (рисунок 1) приведены критические параметры и критические стадии, параметры, которые непосредственно контролируются и относятся к контролю производства геля для лечения заболеваний верхних дыхательных путей.

Стадия 1.

ВЗВЕШИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ

Сырье для приготовления геля (эфирные масла имбиря, шалфея мускатного, майорана, чайного дерева, ПЭГ-40 ГКМ, триметамол, этанол 96-процентный, карбомер марки «Ultrez-10 NF», вода очищенная) после прохождения входного контроля доставляют на участок с помощью транспортных тележек.

С помощью весов CERTUS CTP-3/6-1/2 (Италия) в сборники последовательно отвешивают:

- карбомер ultrez-10 кг – 1,00 кг;
- триметамол – 1,00 кг;
- ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло – 1,00 кг;
- масло имбиря – 1,00 кг;
- масло шалфея мускатного – 1,00 кг;
- масло майорана – 0,50 кг;
- масло чайного дерева – 0,50 кг;
- этанол 96% – 10,00 кг.

На столе с помощью весов в сборник отвешивают: натрия бензоат – 0,25 кг; нипагин – 0,05 кг.

Отвешенное сырье передают с помощью транспортных тележек на стадии 2-5.

Стадия 2.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА С ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

Необходимое количество эфирных масел, солюбилизатор и этанол 96-процентный загружают в реактор и

перемешивают с помощью мешалок до полного растворения эфирных масел. Контроль визуальный. Раствор должен быть прозрачным (не иметь нерастворенных частиц желтого цвета). Приготовленный раствор передают на стадию 5.

Стадия 3. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА ТРОМЕТАМОЛА

Для этого подают необходимое количество воды очищенной в сборник с трометамолом и растворяют в течение 20 мин. при перемешивании. Раствор должен быть прозрачным, без визуальных частиц вещества. После набухания карбомера в реактор загружают приготовленный раствор трометамола из сборника с помощью вакуума и перемешивают при следующих условиях:

- скорость оборотов лопастной мешалки – 42 об/мин.;
- якорной – 20 об/мин.;
- глубина вакуума – 0,6-0,7 бар.

Стадия 4. ПОЛУЧЕНИЕ ОСНОВЫ ГЕЛЯ

Для получения основы отмеряют необходимое количество воды очищенной в реактор и вносят из сборника комплекс консервантов (натрия бензоата с нипагином), затем включают мешалку и смесь перемешивают в течение 10 мин. Процесс приготовления геля происходит при комнатной температуре. Для предотвращения внесения воздуха в реакционную массу процесс гомогенизации проводится под вакуумом. В тот же реактор загружают постепенно небольшими частями порошок гелеобразователя – карбомер; ставят на час. При приготовлении водных растворов порошков карбомера необходимо наслаивать на поверхность воды через сито, чтобы предотвратить его комкования. Через час диспергированный раствор перемешивают с раствором нейтрализатора до образования однородной дисперсии. Однородность дисперсии контролируют визуально. Она должна быть однородной, не иметь слипшихся комков. Отбирают контрольные пробы из разных зон реактора и проводят анализ промежуточного продукта – фитогеля, то есть однородной массы белого цвета с характерным запахом, которая должна отвечать всем требованиям нормативной документации (Методы контроля качества – МКК).

Стадия 5. ПОЛУЧЕНИЕ И ГОМОГЕНИЗАЦИЯ ГЕЛЯ

В реактор, содержащий заранее приготовленную гелевую основу, при постоянном перемешивании при включенных всех типах мешалок реактора с одновременным вакуумированием (во избежание процесса аэрации), передают из других реакторов растворы с эфирными маслами (со стадии 2).

Загрузки ведут медленно или порционно, перемешивая каждую порцию до однородности. После полной загрузки концентрата проводят гомогенизацию геля в течение одного часа при включенных всех типах мешалок с одновременным вакуумированием.

После гомогенизации отбирают контрольные пробы из разных зон реактора и проводят анализ промежуточного продукта – готового фитогеля: однородная непрозрачная масса белого цвета со специфическим запахом должна соответствовать всем требованиям необходимой нормативной документации (МКК).

Стадия 6. ФАСОВКА ГЕЛЯ В ТУБЫ

Полученный гель перекачивают в бункер тубонаполняющего автомата, с помощью которого гель фасуют по $50 \pm 0,5$ г в алюминиевые тубы с бушоном. Контролируют точность дозирования, производительность автомата и маркировку туб (номер серии и срок годности).

Стадия 7. УПАКОВКА ТУБ В ПАЧКУ

Тубы с инструкцией по применению упаковывают в пачки. Контролируют комплектность упаковки (туба, инструкция, бушоны).

Стадия 8. УПАКОВКА ПАЧЕК В ГРУППОВУЮ ТАРУ

На столе для ручной упаковки проводят упаковку пачек в коробки. Серию готовой продукции формируют из расчета одной загрузки реактора-гомогенизатора.

Критические параметры: количество сырья, скорость вращения лопаточной и рамной мешалок.

Критические операции: отвешивание сырья, растворения компонентов водной фазы, гомогенизация.

Контролируемые параметры: вес сырья, скорость вращения мешалок, растворения компонентов геля, внешний вид геля, соответствие геля нефасованного требованиям нормативной документации.

Методики измерения: весовые, физические, визуальные, физико-химические.

ВЫВОДЫ

Обоснованы оптимальные технологические параметры приготовления геля с эфирными маслами имбиря, шалфея мускатного, майорана, чайного дерева (условия приготовления, последовательность смешивания, температурный режим и т.д.). Разработана блок-схема производства нового лекарственного препарата – фитогеля для местного применения.

ТУЙНДЕМЕ

В.В. ПУЛЬ-ЛУЗАН, И.И. БАРАНОВА, С.А. МАМЕДОВА,
тауартану кафедрасының аспиранты;
фармацевтика ғылымдарының докторы,
профессор, тауартану кафедрасының меңгерушісі; ►

« тауартану кафедрасының көмекшісі, Ұлттық фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

ЖОҒАРҒЫ ТЫНЫС АЛУ ЖОЛДАРЫНЫҢ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ГЕЛДІ ЖЕТІЛДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Препараттың технологиясы гелдің сапасы мен тұрақтылығына әсер етеді, сондықтан бұл негізгі факторлардың бірі болып есептеледі. Зімбір, жұпар жалбыз, майоран, шәй ағашы (дайындау шарттары, араластыру реттілігі, температуралық режимі және т.б.) эфир майларының негізіндегі гелді даярлаудың оңтайлы технологиялық параметрлері дәлелденді. Жергілікті тұтынуға арналған фитогель жаңа дәрілік препараты өндірісінің блок-сызбасы жетілдірілді.

Түйін сөздер: гель, технология, эфир майлары, жоғарғы тыныс алу жолдарының аурулары, гомогенизация.

SUMMARY

V.V. PUL-LUZAN, I.I. BARANOVA, S.A. MAMEDOVA, graduate student of merchandising; Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Commodity; Assistant of the Department of Commodity, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF THE GEL FOR TREATMENT UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASE

The technology of the medicine affects the quality and stability of the gel, so is one of the most important factors. Proved optimal technological parameters of preparation of the gel with essential oils of ginger, clary sage, marjoram, tea tree (preparation conditions, the sequence of mixing, temperature control, etc.). Developed a flow diagram of a new drug – fitogeli for topical application.

Keywords: gel, technology, essential oils, upper respiratory tract disease, gomogenization. ■

Литература:

1. Bauer K. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologi / K. Bauer.
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients. / Ed. by Anley Wade, Paul J. Weller.– Washington/London: Amer. Pharm. Assoc./ The Pharm. Press, 1994. – 651 p.
3. Баранова І.І. Ефірна олія чайного дерева – перспективна субстанція для розробки дерматопрепаратів / І.І. Баранова // Наукова конференція молодих вчених і студентів НФАУ: Харків, березень, 2001 р.: матеріали. – Харків: вид-во НФАУ, 2001. – С. 201.
4. Павх О.І. Розробка складу та технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: дис. ...канд. фармацев. наук: 15.00.01/ О.І. Павх. – Тернопіль, 2010. – 188 с.
5. Пуль В.В., Баранова І.І., Осолодченко Т.П. // Сучасні аспекти медицини і фармації: збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. Молодих вчених та студентів з міжнар. участю. – Запоріжжя, 15-16 травня, 2014. – С. 190.
6. Пуль В.В., Баранова І.І., Осолодченко Т.П. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. Збірник 3 (123). – Київ-Луганськ, 2014. – С.162.
7. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр».-1 вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 507-511 с.
8. K. Fromming, C. Furer. – Frankfurt : Govi Verlag, 1999. – 412 S.
9. Reinhard M. // J. Natur. Iss. – 1991. – Bd. 40, № 1. – S. 67 – 72.
10. Лебединець О.В. Розробка складу та технології стоматологічного гелю комплексної дії: Дис. ... к-та фарм. наук. – Х., 2011. –156 с.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Тамсулозин: новая информация по безопасности

FDA информирует об изменениях, которые необходимо внести в описания препаратов, содержащих тамсулозин.

Побочные реакции

Постмаркетинговый опыт: Многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, нарушение зрения, эпистаксис.

Имеются сообщения о развитии синдрома узкого зрачка при оперативных вмешательствах по поводу катаракты или глаукомы на фоне предшествующего лечения альфа1-адреноблокаторами.

Предупреждения и меры предосторожности

Интраоперационный синдром ригидной (атоничной) радужки. При оперативных вмешательствах по поводу катаракты или глаукомы у некоторых пациентов на фоне предшествующего лечения альфа1-адреноблокаторами, в т.ч. тамсулозином, возможно развитие Floppy iris syndrome или синдрома ригидной (атоничной) радужки, или синдрома узкого зрачка.

fda.gov



K.Yu. KULIKOVSKA, S.S. KOVALENKO, O.G. DRUSHLYAK, I.O. ZHURAVEL, S.M. KOVALENKO,
the Department of Toxicological Chemistry graduate student; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of quality management; Candidate of Chemical Sciences, Senior Research Associate in the Laboratory for Quality Control of Drugs; Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Chair Toxicological Chemistry; Doctor of Chemical Sciences, Professor, Vice Rector for Research, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES

*N*⁷-ARYL/BENZYL-3-(8-OXO-7,8-DIHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*a*]-PYRAZIN-3-YL)CARBOXYLIC ACIDS

The principal possibility of synthesis of tens of hundreds of thousands of compounds by combinatorial chemistry leads to the understanding of the needs for rational up to synthetic selection for most promising compounds in accordance with the requirements of a specific task. One of the most effective and efficient way to solve this problem is a computer prediction of the various properties of chemical compounds, which at this stage of development of organic chemistry can be considered as applied tool for experiment planning.

ABSTRACT

With the help of the PASS program computer prediction of biological activity of the virtual library prepared on the ground of the basic structure of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine was carried out. According to the results libraries of *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine-3yl)carboxylic acids and their amides were generated, and by previously developed techniques the synthesis of a number of substances was conducted to assess their impact on lipid metabolism.

Keywords: [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines, PASS-prediction, metabolic syndrome.

One of the priority criteria that are appreciated by creating new effective drugs are their selective effect,

as well as the absence of not advisable side effects. Search for new high-performance and low-toxic molecules is conducted among natural and synthetic compounds.

To evaluate pharmacological profile of an array of possible derivatives on the basis of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine computer system for prediction of biological activity spectrum PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) was used [1,2].

RESULTS AND DISCUSSION

Modern and most efficient chemical technology that solves the problem of synthesis of large arrays of compounds to find molecules leading to the development of new drugs is a combinatorial synthesis.

On the assumption of the analysis of the chemical potential of the 3,7-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazines [3-5] and using preparativity of developed by us methods for synthesis of their derivatives [6] design of library on the ground of base structure [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine, which has 3 randomization points, was performed (Figure1).

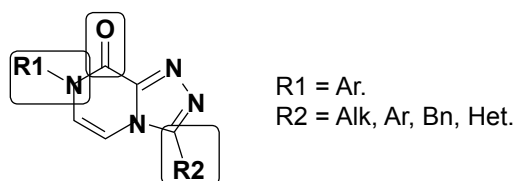
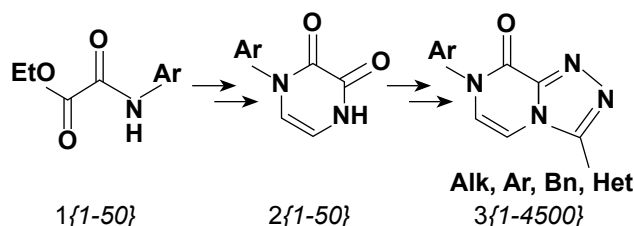


Figure1 – Basic structure of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazine

Previously developed synthetic scheme [7] can be used to generate a large library of structures for virtual screening (Scheme 1).

Among the main requirements for structures for screening should allocate their synthetic accessibility and availability of favorable pharmacological characteristics. ►

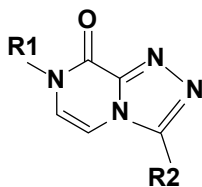
- ◀ The most important are the minimization of side reactions, to ensure maximum variability of substituents and the ability of the final molecule to conformational isomerism.



Scheme 1

From this perspective, special attention among the structures obtained library attracted derivatives *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids that contain conformationally mobile carboxylic acid moiety.

Primary array of *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids, which can be synthesized subsequently, consisted of 170 compounds of the general formula (Figure 2) and 1360 their amides. Among these compounds computer screening by 921 kind of biological activity was carried out, and an assessment of their potential toxicity to determine the most promising molecular target for future research in the synthesis and biological experiment.



R1 = Ph; 3,4-diMePh; 3,5-diMePh; 4-OMePh; 4-OEtPh; 4-BrPh; 4-ClPh; 3-FPh; 4-FPh; 3,4-diFPh; PhCH₂; 4-FPhCH₂.

R2 = CH₂COOH; CH(CH₃)COOH; (CH₂)₂COOH; 4-ClPhCH₂; (CH₂)₃COOH; CH₂CH(CH₃)CH₂COOH; CH₂C(CH₃)₂CH₂COOH; CH₂CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)COOH; (CH₂)₄COOH; CH₂CH(CH₃)(CH₂)₂COOH; CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂COOH

Figure 2 – General formula of *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids

All structures of pre-selection showed high probability of pharmacological effects associated with the regulation of lipid metabolism. Thus the probability is hardly changed depending on the substituent in position 7 (aryl/benzyl), as well as the branching of the acid residue. However, taking to account obtained data in planning the synthesis from focused libraries, the focus should be on the basis of dialkylamino *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids, which contain 4-5 carbon atoms and have branching in the carbon chain.

Conducting of PASS prediction also allows us to formulate recommendations for screening research. In this way, received focused libraries of *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids and their amides should check for the ability of these substance to effect on the level lipoproteins and receptivity of tissue to glucose, and research their effect on purine metabolism [8-10].

It should also be noted that almost all *N*⁷-benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids with a high extent of probability could be regarded as an inhibitor of histamine (Pa > 0.750) release. But according the prediction for 7-aryl derivatives this activity is not typical.

It draw attention the high degree of probability for anti-seborrheic activity of compounds in which substituent of acid contains a methyl group in β-position (in the region of 0.790-0.850 Pa).

The computer analysis of investigated derivatives *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acids and their amides allowed to identify the most promising compounds for the synthesis planning and conducting of the biological experiment. Producing of the focused library (75 substances) was conducted on basis of the exploited lab and combinatorial methodics of synthesis. Original *N*⁷-aryl/benzyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-ones were obtained on basis monoester oxalamic acid [7].

EXPERIMENTAL

Combinatorial synthesis of substances was performed using the device «CombiSyn-012-3000» [11].

*N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl) carboxylic acids (combinatorial technique). A solution of 0.05 mmol of the appropriate *N*⁷-aryl/benzyl-3-hydrazinopyrazin-2(1H)-one and 0.2 mmol of the appropriate anhydride in 5 ml of anhydrous dimethylformamide, was immersed in each of the five reactors. The reaction mixture was heated for 12 hours. After reactors were cooled, the mixture was diluted with water. At next day the precipitate was filtered, washed twice with 30 ml acetone and dried at 100° C for 20 hours. Yield 50–63%.

*N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl) carboxamides (combinatorial technique). A suspension of 0.005 mmol of the corresponding *N*⁷-aryl/benzyl-3-(8-oxo-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-3-yl)carboxylic acid in 3 ml of anhydrous dioxane was charged into each of the reactors 5, heated with stirring to 90° C and added dropwise 0.0055 mmol 1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-1H-imidazole (KDI) in 1 ml of anhydrous dioxane. The resulting mixture was refluxed with stirring for 1 hour. Then 0.005 mmol of the appropriate amine was added. The resulting mixture was heated at 90° C for 12 hours. After cooling the mixture was diluted with water and allowed to stand for 2 days to form a precipitate, which was filtered, washed with water and recrystallized from a mixture of dimethylformamide and *i*-propanol. Yield 74-92%.

ТҮЙІНДЕМЕ

К.Ю. КУЛИКОВСКАЯ, С.С. КОВАЛЕНКО,
А.Г. ДРУШЛЯК, И.А. ЖУРАВЕЛЬ,
С.Н. КОВАЛЕНКО,

токсикологиялық химия кафедрасының аспиранты;
фармацевтика ғылымдарының кандидаты, сапаны
бақылау кафедрасының доценті;
химия ғылымдарының кандидаты, дәрілік
заттардың сапасын бақылау жөніндегі
лабораторияның аға ғылыми қызметкері;
химия ғылымдарының докторы, профессор,
токсикологиялық химия кафедрасының
жетекшісі; химия ғылымдарының докторы, профессор,
ғылыми жұмыстар жөніндегі проректор, Ұлттық
фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина

КАРБОН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ӨНДІРІСТІК N⁷-АРИЛ/БЕНЗИЛ- 3-(8-ОКСО-7,8-ДИГИДРО [1,2,4] ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРАЗИН-3- ИЛ) КӨРІНІСІНІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН АНЫҚТАУ

PASS бағдарламасының көмегімен [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин базалық құрылымының негізінде алынған виртуалды кітапхананың биологиялық белсенділігінің компьютерлік болжамы жасалды. Нәтижесінде карбон қышқылдары мен олардың амидтерінің N⁷-арил/бензил-3-(8-оксо-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил) кітапханасы жасақталды және бұрын жетілдірілген әдістер бойынша липидтердің зат алмасуға әсер етуін бағалау үшін бірқатар заттардың синтезі жасалды.

Түйін сөздер: 1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразиндер, PASS-болжам, зат алмасу синдромы.

РЕЗЮМЕ

К.Ю. КУЛИКОВСКАЯ, С.С. КОВАЛЕНКО,
А.Г. ДРУШЛЯК, И.А. ЖУРАВЕЛЬ, С.Н. КОВАЛЕНКО,
аспирант кафедры токсикологической химии;
кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры управления качеством;
кандидат химических наук, старший научный
сотрудник лаборатории по контролю
качества лекарственных средств; доктор
химических наук, профессор, заведующая
кафедрой токсикологической химии; доктор
химических наук, профессор, проректор по научной
работе, Национальный фармацевтический
университет, Харьков, Украина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ N⁷-АРИЛ/БЕНЗИЛ- 3-(8-ОКСО-7,8-ДИГИДРО [1,2,4] ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРАЗИН-3- ИЛ)КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

С помощью программы PASS проведен компьютерный прогноз биологической активности виртуальной библиотеки, полученной на основе базовой структуры [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина. По результатам сгенерирована библиотека N⁷-арил/бензил-3-(8-оксо-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил)карбонových кислот и их амидов и по разработанному ранее методикам осуществлен синтез ряда веществ для оценки их влияния на метаболизм липидов.

Ключевые слова: [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин, PASS-прогноз, метаболический синдром. ■

References:

1. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32, №12. – С. 32–39.
2. Orechovich V.N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS: [Electronic resource]: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>.
3. Zhou J. A model study to carbocyclic formycin A and B analogues / J. Zhou, M. Yang, S.W. Schneller // Tetrahedron. – 2004. – №45. – P. 8233-8234.
4. Unciti-Broceta A. Regioselective One-Pot Synthesis of 9-Alkyl-6-chloropyrido[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines. Reactivity of Aliphatic and Aromatic Hydrazides / A. Unciti-Broceta et al. // Journal of Organic Chemistry. – 2005. – №70 (7). – P. 2878-2880.
5. Ajani O.O. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of phenyl- and furan-2-yl[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-one and their hydrazone precursors / O.O. Ajani, O.C. Nwinyi // Canadian Journal of Pure & Applied Sciences. – 2009. – №3 (3). – P. 983-992.
6. Kulikovska K.Yu. Enhancement of the base for 3,7-disubstituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one derivatives as promising pharmaceutical agents / K.Yu.Kulikovska, S.S. Kovalenko, O.G. Drushlyak, I.O. Zhuravel, S.M. Kovalenko // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2014. – Vol. 12, Iss. 2 (46). – P. 32-35.
7. Kovalenko S.S. A suitable synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8(7H)-one derivatives / S.S. Kovalenko, K.Yu. Kulikovska, O.G. Drushlyak, I.O. Zhuravel, S.M. Kovalenko, V.P. Chernykh // Chem. of Heterocyclic Compounds.– Impress.
8. Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9: 162-176.
9. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. – М., 2006. – 48 с.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва, 2004.
11. Пат. 2180609 РФ, В01J7/00, В01L7/00, В01J19/24. Устройство для параллельного синтеза / М. Бару, А. Иващенко; ООО «Предприятие Контакт-Сервис». – №2001111471; заявл. 27.04.2001; опубл. 20.03.2002.

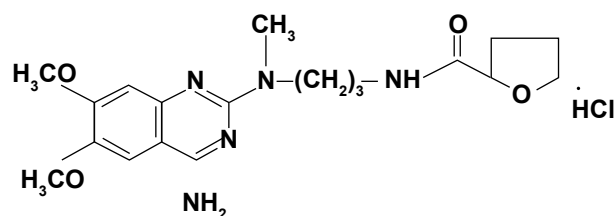
УДК 615.9:615.07:615.212.7:54-438

Е.В. КОВАЛЬСКАЯ, Е.Я. ЛЕВИТИН, Е.А. МАМИНА,

кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры неорганической химии;
доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии;
доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фундаментальной и языковой подготовки, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

АНАЛИЗ АЛЬФУЗОЗИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Альфузолина гидрохлорид применяется в урологической практике для лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [1]. При передозировании или самолечении альфузолином поражается сердечно-сосудистая система, угнетается деятельность ЦНС, нарушается дыхательная система [1-4], потому выбор высокочувствительных и селективных методов исследования альфузолина гидрохлорида в биологических объектах является актуальной проблемой.



При проведении современного химико-токсикологического анализа лекарственных веществ широко используются хроматографические методы (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), тонкослойная хроматография (ТСХ) и спектральные методы (УФ-спектрофотометрия, экстракционная фотометрия, масс-спектрофотометрия) [5-7]. ТСХ-метод характеризуется высокой чувствительностью, селективностью, простотой и доступностью по технике эксперимента, что обуславливает его применение для скрининга токсических веществ, очистки веществ от биогенных примесей, их идентификации и количественного определения [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выбор оптимальных условий анализа альфузолина гидрохлорида ТСХ-методом, пригодных для химико-токсикологических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для выбора оптимальных условий хроматографирования альфузолина в качестве тонких слоев сорбентов использовали хроматографические пластинки, которые широко применяются в исследованиях биологических объектов:

А – Сорбфил ПСТХ-АФ-А (тип сорбента – силикагель СТХ-1А, зернение – 5-17 мкм, толщина слоя – 110 мкм, связывающий агент – силиказоль, тип основы – алюминиевая фольга, размер пластинок – 10x10 см);

Б – Сорбфил ПСТХ-П-В-УФ (тип сорбента – силикагель СТХ-1В, зернение – 8-12 мкм, толщина слоя – 100 мкм, связывающий агент – силиказоль, тип осно-

АННОТАЦИЯ

Проведен выбор оптимальных условий анализа альфузолина гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии, пригодных для химико-токсикологических исследований.

Результаты ТСХ-анализа могут быть рекомендованы для направленного исследования биологического материала на альфузолин.

Ключевые слова: альфузолина гидрохлорид, тонкослойная хроматография.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Альфузолина гидрохлорид – амид N-[3-[[[4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил]метиламино]пропил]тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты гидрохлорид.

вы – ПЕТФ-Э (полиэтилен и тефлон), размер пластинок – 10x10 см);

В – Стекланные пластинки фирмы «Мерк», Германия (тип сорбента – силикагель 60 F254, зернение – 10-12 мкм, тип основы – стекло, размер пластинок – 10x20 см).

ТСХ-анализ альфузозина проводили методом восходящей, одномерной тонкослойной хроматографии.

Хроматографическое поведение альфузозина исследовали ТСХ-методом в 16 системах растворителей, среди которых:

- системы, признанные стандартными Международным комитетом по систематическому токсикологическому анализу Международной ассоциации судебных токсикологов:

- 1) хлороформ-ацетон (80:20);
- 2) этилацетат;
- 3) хлороформ-метанол (90:10);
- 4) этилацетат-метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:5);
- 5) метанол;
- 6) ацетон;
- 7) метанол – 25-процентный раствор аммиака (100:1:5);
- 8) метанол-н-бутанол (60:40);
- 9) циклогексан-толуол-диэтиламин (75:15:10).

- системы, использующиеся в общем ТСХ-скрининге органических веществ:

- 10) хлороформ – диоксан – ацетон – 25-процентный раствор аммиака (47,5:45:5:2,5);
- 11) толуол – ацетон – этанол – 25-процентный раствор аммиака (45:45:7,5:2,5);
- 12) этилацетат – метанол – 25-процентный раствор аммиака (85:10:2,5);
- 13) хлороформ-н-бутанол – 25-процентный раствор аммиака (70:40:5);

- системы, которые предложены для анализа производных хинололина:

- 14) этилацетат – метанол – гексан (80:10:10);
- 15) этилацетат – метанол – гексан – 25-процентный раствор аммиака (45:45:5:5);
- 16) ацетон – толуол – 25-процентный раствор аммиака (6:4:1). [7]

ТСХ-анализ проводили по следующей методике: на линию старта хроматографической пластинки наносили с помощью калибровочного капилляра в точку 20,0-50,0 мкг исследуемого препарата, используя его 0,01-процентный спиртовой раствор.

Хроматографирование проводили в камере объемом 500 см³, в которую вносили 50,0 мл соответствующей системы растворителей с последующим насыщением камеры парами растворителей не менее 30 мин; длина пробега фронта подвижной фазы – 7 см.

Хроматографическую пластинку высушивали при комнатной температуре, после чего проводили идентификацию при использовании УФ-света ($\lambda = 254$ нм, фиолетовое окрашивание пятна, чувствительность проявителя – 0,25-0,5 мкг вещества в пробе), а также

реактива Драгендорфа по Мунье (оранжевое окрашивание пятна, чувствительность проявителя – 1-3 мкг вещества в пробе) (таблица)

Таблица – Значения Rf альфузозина для разных типов пластинок в системах растворителей (n = 5)

Система	Типы пластинок			Система	Типы пластинок		
	А	Б	В		А	Б	В
1	0,04	0,28	0,21	9	0,57	0,85	0,45
2	0	0,11	0,14	10	0,59	0,48	0,56
3	0,06	0,25	0,18	11	0,55	0,66	0,55
4	0,15	0,7	0,58	12	0,56	0,58	0,44
5	0	0,45	0,25	13	0,67	0,05	0,41
6	0,31	0,39	0,25	14	0,13	0,29	0,58
7	0,63	0,71	0,28	15	0,88	0,75	0,78
8	0	0,06	0	16	0,39	0,40	0,34

В результате ТСХ-исследований установлено, что наиболее оптимальными условиями для идентификации и очистки альфузозина в присутствии биогенных примесей являются:

системы растворителей:

- толуол – ацетон – этанол – 25-процентный раствор аммиака (45:45:7,5:2,5) или хлороформ – диоксан – ацетон – 25-процентный раствор аммиака (47,5:45:5:2,5);

- хроматографические пластинки «Сорбфил ПСТХ-АФ-А» или стекланные пластинки фирмы «Мерк» (Rf альфузозина = 0,55-0,56).

Полученные результаты могут быть рекомендованы для использования при проведении направленного химико-токсикологического анализа на альфузозин.

ВЫВОДЫ

Проведен выбор оптимальных условий анализа альфузозина гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии, пригодных для химико-токсикологических исследований.

Установлено, что наиболее оптимальными условиями для идентификации и очистки альфузозина в присутствии биогенных примесей являются системы растворителей «толуол – ацетон – этанол – 25-процентный раствор аммиака» (45:45:7,5:2,5) или «хлороформ – диоксан – ацетон – 25-процентный раствор аммиака» (47,5:45:5:2,5). Хроматографические пластинки – «Сорбфил ПСТХ-АФ-А» или стекланные пластинки фирмы «Мерк».

ТУЙНДЕМЕ

Е.В. КОВАЛЬСКАЯ, Е.Я. ЛЕВИТИН, Е.А. МАМИНА,
фармацевтика ғылымдарының кандидаты,
бейорганикалық химия кафедрасының көмекшісі;
фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор,
бейорганикалық химия кафедрасының жетекшісі;
фармацевтика ғылымдарының докторы, іргелі және
тілдік даярлық кафедрасының профессоры, Ұлттық
фармацевтикалық университет, Харьков қ., Украина ►

ЖІНІШКЕ ҚАБАТТЫ ХРОМАТОГРАФИЯ ӘДІСІМЕН АЛЬFUЗОЗИН ГИДРОХЛОРИДІН ТАЛДАУ

Химико-токсикологиялық зерттеулерге қажетті альфузозин гидрохлоридін жіңішке қабатты хроматография әдісімен талдаудың оңтайлы жағдайларына таңдау жасалды.

ЖҚХ-талдауының нәтижесін альфузозин биологиялық материалының зерттелуіне ұсынуға болатынын көрсетті.

Түйін сөздер: альфузозин гидрохлориді, жіңішке қабатты хроматография.

SUMMARY

O.V. KOVALSKA, E.Ya. LEVITIN, E.A. MAMINA,
Candidate of Pharmaceutical Sciences Assistant of

the Department of Inorganic Chemistry; Doctor of Pharmacy, professor, head of the Department of Inorganic Chemistry; Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Basic and language training, National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine

ANALYSIS OF ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY-METHOD

The choice optimal conditions of analysis of alfuzosin hydrochloride by Thin-Layer Chromatography-method, suitable for chemical-toxicological investigations has been conducted.

The results of TLC-analysis may be recommended for direct investigations of biological material on alfuzosin

Key words: alfuzosin hydrochloride, Thin-Layer Chromatography-method. ■

Литература:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства – М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2010.– 1216 с.
2. Clarke E.J.C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material London: The Pharm. Press, electronic version, 2005.
3. Секреты токсикологии / Л.Дж. Линг, Р.Ф. Кларк, Т.Б. Эрикссон, Д.Х. Трестрейл. – М. : «Изд-во «Бином», 2006. – 376 с.
4. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы альфузозином (Дальфаз СР) / Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран, Н.А. Лопаткин и др. // Клин. фармакол. и терапия. – 2004. – 13, № 4. – С. 84-88.
5. Mani Ganesh. Quantitation of alfuzosin hydrochloride in pharmaceutical formulations by RP-HPLC / Mani Ganesh, Satish Uppatay, Rishi Tivari // Pak. J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 22, №3. – P. 263-266.
6. Safwan Ashour. Spectrophotometric Determination of alfuzosin hydrochloride in pharmaceutical formulations with some Sulphonaphthalein Dyes. / Safwan Ashour, M.F. Chehna, R. Bayram // Intern. J. of Biomed. Sci. – 2006. – Vol. 2, №3. – P. 273-278.
7. Selective, sensitive and rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of alfuzosin in human plasma / Wiesner J.L., Sutherland F.C.W., van Essen G.H., Hundt H.K.L., Swart K.J., Hundt A.F. // J Chromatogr. B. – 2003. – Vol. 788, №2. – С. 361-368.
8. Ковальська О.В. Ідентифікація доксазозину методом тонкошарової хроматографії у присутності інших антигіпертензивних препаратів: інформ. лист №120 / О.В. Ковальська, П.О. Безуглий, О.О. Маміна. – К., 2011. – Вип. 5. – 4 с.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Назальные капли «Виброцил» запретили использовать для лечения детей до года

Производитель известных назальных капель «Виброцил» предупреждает: применять лекарство для детей в возрасте до года теперь нельзя.

Во втором квартале 2014 года производитель капель для носа «Виброцил» — «Новартис Консьюмер Хелс» направил в Министерство здравоохранения регистрационное досье, чтобы внести изменения в разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и другие инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель просит указать, что применять лекарство у детей в возрасте до 1 года нельзя. Дело в том, что одним из действующих веществ препарата «Виброцил» является диметиндена малеат, который противопоказан для перорального (через рот) применения у детей в возрасте до 1 месяца. Применение диметиндена малеата для детей от 1 месяца до 1 года возможен только после консультации с врачом и только при наличии показаний к применению блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (препарат обладает сосудосуживающим и антигистаминным действием). Учитывая эти данные, «Новартис Консьюмер Хелс» ограничивает прием препарата «Виброцил», капли назальные, у детей в возрасте до 1 года.

fda.gov



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@dari.kz, pharmkaz@mail.ru

Для лечения остеоартроза и остеохондроза - Хондроксид®



ХОНДРОКСИД® Мазь для наружного применения 5%

- Оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болезненность.
- Тормозит процессы разрушения хрящевой ткани.
- Способствует восстановлению хряща суставов.
- Увеличивает подвижность пораженных суставов.

Состав

1 г мази содержит хондроитина сульфата натрия - 0,05 г

Показания к применению

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника (лечение и профилактика остеоартроза, остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, спондилоартроза, остеохондроза, остеопороза).

Способ применения и дозы

Наружно. Мазь Хондроксид® наносят 2-3 раза в день на кожу над очагом поражения и втирают в течение 2-3 минут до полного впитывания. Курс лечения - от 2-3 недель до 2-3 месяцев. При необходимости - курс лечения повторяют.

Побочные действия

Аллергические реакции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, повреждение кожных покровов в области нанесения препарата.

Особые указания

Следует избегать попадания препарата на слизистые оболочки и открытые раны.

Применение мази Хондроксид® в детском возрасте, во время беременности и в период лактации возможно только после консультации с врачом.

Не оказывает влияния на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Представительство ОАО
«Нижегородский химико-фармацевтический завод»
в Республике Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55Б,
тел.: 222-21-00, 398-64-95



РК-ЛС-5-№006459 от 06.09.2012 г.
Разрешение №KZ32VBV00000188 от 26.05.2014 г.

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению.