

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2017

6



**Нагима КАЛДЫБАЕВА,**

победитель республиканского конкурса «Лучший по профессии» 2017 года  
в номинации «Лучший провизор»

*Уважаемые наши читатели,  
фармацевты и провизоры, врачи и медицинские сёстры!*

**П**римите самые искренние и сердечные поздравления с Днём медицинского работника! Этот день – ещё один повод поблагодарить вас за милосердие, сострадание, за тысячи спасённых жизней, и сказать вам, что ваша профессия – пример высокого служения во имя и на благо человека.

Современная медицина весьма наукоёмкая и высокотехнологичная отрасль, в которой сложнейшая техника и лекарственные препараты, о которых ещё несколько лет назад врачи не могли и мечтать, помогает быстро и эффективно проводить диагностику, справляться со многими недугами, ставя людей на ноги.

В современном мире противостоять болезням, вызванным стрессами и все ухудшающейся экологией, помогают лекарства. Их так много, что найти нужное можно только с помощью фармацевта. Именно они помогают выбрать самое эффективное и безопасное.

Огромное значение в развитии современной фармацевтики имеет авторитетное мнение наших экспертов. Именно они стоят на страже не только здоровья, но и жизни наших граждан, не пропуская на рынок фальсифицированную и контрафактную лекарственную продукцию.

Сегодня фармацевты – специалисты широкого профиля. Представители этой профессии всегда знают, как нужно хранить то или иное лекарство, какая необходима дозировка и каковы возможные побочные эффекты. Современные фармацевты не только трудятся на производстве, где выпускаются лекарства, но и сами разрабатывают лекарственные препараты, проверяют их качество, разбираются в нанотехнологиях, маркетинге, а также совсем неплохо ориентируются на рынке лекарств.

Коллегам и друзьям желаем семейного благополучия и личного счастья, стабильности в бизнесе, любви, больше светлых радостных дней!

*С любовью,  
коллектив Национального центра  
экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения  
и медицинской техники МЗ РК*



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

**№6 (192) июнь • Издаётся с 2001 г.**

**Учредитель: Министерство здравоохранения РК**

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

**WWW.DARI.KZ**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)  
С.М. Адекенов (Казахстан)  
Виталис Бриедис (Литва)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
Милан Земличка (Чешская Республика)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Б.К. Махатов (Казахстан)  
И.А. Наркевич (Россия)  
Л.Ю. Пак (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)  
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ш.А. Байдуллаева  
Н.И. Гунько  
У.М. Датхаев  
П.Н. Дерябин  
И.Р. Кулмагамбетов  
Р.С. Кузденбаева  
М.И. Дурманова  
В.Н. Локшин  
А.У. Тулегенова  
Д.М. Сабденалиев  
Ж.А. Сатыбалдиева

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ  
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Ф.Э. Сулеева

**СПЕЦИАЛИСТ**

**отдела по международному сотрудничеству и  
связям с общественностью**

А.Ж. Манатова

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

Г.Т. Албаева



**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

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

**ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ**

ОО «Казахское общество слепых»  
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259  
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82  
Подписано к печати: 24.06.2017 г..  
Тираж — 600 экз. Заказ №1015  
Периодичность — 1 раз в месяц

**ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ**

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

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.

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

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

**Подписной индекс: 75888**

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

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

Фотоматериалы для оформления обложки и внутренних страниц взяты из открытых Интернет источников

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ</b> .....	4
<b>ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА</b>	
<i>А.В. СТАДНИЧЕНКО, Ю.М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, Т.Г. ЯРНЫХ.</i> Оптимизация параметров дзета-потенциала при создании липосом с иринотеканом.....	7
<i>O.V. SERMUKHAMEDOVA.</i> Pharmaceutical development of "Sedocaps" capsules.....	11
<b>ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ</b>	
<i>L.K. БАКТУБАЕВА, F.O. NURAHMET, V.K. YU.</i> Study of the effect of piperidine compounds of the myelopoiesis of the bone marrow.....	16
<i>Д.М. КАДЫРОВА, Г.С. СМАГУЛОВА, И.И. КИМ, Э.М. САТБАЕВА, Л.В. АНАНЬЕВА.</i> Местнообезболивающая активность новых производных пиперидина при проводниковой анестезии.....	20
<i>D. SERDALIYEVA, B. MYRZABEK, E. SATBAYEVA, A. SEITALIYEVA, L. ANANIYEVA.</i> Pharmacoepidemiological analysis of the use of drugs in the treatment of age-associated diseases.....	22
<b>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО</b>	
<i>В.А. ШАПОВАЛОВА, В.В. ШАПОВАЛОВ, Н.А. ХМЕЛЕВСКОЙ.</i> Организационно-правовые мероприятия по повышению доступности лекарственных средств в сельской местности в условиях реформирования здравоохранения (судебно-фармацевтические аспекты).....	25
<i>В.О. ШАПОВАЛОВА, В.В. ШАПОВАЛОВ, В.В. ШАПОВАЛОВ, С.И. ЗБРОЖЕК, В.О. РАДИОНОВА.</i> Доказательная фармация: особенности режима контроля лекарственных средств с психоактивными свойствами.....	30
<b>ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА</b>	
<i>Т.А. КОЖАБЕКОВА, Г.Ж. АМИРЕЕВА, А.Ж. КОЖАХМЕТОВА, Н.Х. МИРЗАХМЕТОВА.</i> Изучение причин неразвивающейся беременности (ретроспективный и проспективный анализ).....	36
<i>Б.Н. БИЩЕКОВА, Б.К. КАБЫЛ, Ш.А. КУДАЖАНОВА, М. ТОКТАСЫНКЫЗЫ, В. МАРАСУЛОВА, З. ГАДЖИЕВА, А. КОЖАНОВА, Е. КАМИДОЛЛА.</i> Особенности течения туберкулеза легких во время беременности.....	40
<i>А.К. ИБРАЕВА, М.Б. ОСПАНОВА.</i> Клиническое наблюдение пациента с воспалительным заболеванием кишечника в ходе лечения биосимиляром инфликсимаба Фламмегисом (flammegis).....	44
<b>ФАРМАКОГНОЗИЯ</b>	
<i>Г.Т. ЖУМАШОВА, Г.М. САЯКОВА, Н.Г. ГЕМЕДЖИЕВА.</i> Правила сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья Ревеня татарского ( <i>Rheum tataricum</i> L.).....	46

## ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №109 ОТ 10 МАЯ 2017 ГОДА

**ОБ ОТЗЫВЕ НЕКОТОРЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ, УКАЗАННОМУ  
В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Департаменту Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответству-

ющие меры по изъятию из обращения лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Ордабекову Ж.К.

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

*Основание:* письмо ТОО «Санofi-авентис Казахстан» от 3 мая 2017 года №P0274-05-2017 об отзыве регистрационных удостоверений по маркетинговым причинам.

*И.о. Председателя  
Г. РАЙМКУЛОВА*

*Приложение  
к приказу и.о. Председателя Комитета фармации  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 10 мая 2017 года №109*

**ПЕРЕЧЕНЬ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОТЗЫВУ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№003692	15.02.2016 г.	Дальфаз® СР, таблетки с пролонгированным высвобождением, 10 мг	Санofi Винтроп Индустрия, Франция	Санofi-Авентис Франция, Франция

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
2	РК-ЛС-5№012231	16.05.2013 г.	Клексан®, раствор для инъекций 10000 анти-Ха МЕ/1,0 мл	Санофи Винтроп Индустрия, Франция	Санофи-Авентис Франция, Франция
3	РК-ЛС-5№010698	18.07.2012 г.	Эглонил®, таблетки делимые, 200 мг	Санофи Винтроп Индустрия, Франция	Санофи-Авентис Франция, Франция
4	РК-ЛС-5№010699	18.07.2012 г.	Эглонил®, раствор для инъекций, 100 мг/2 мл	Санофи Винтроп Индустрия, Франция	Санофи-Авентис Франция, Франция
5	РК-ЛС-5№010700	18.07.2012 г.	Эглонил®, капсулы, 50 мг	Санофи Винтроп Индустрия, Франция	Санофи-Авентис Франция, Франция

**ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №132 ОТ 26 МАЯ 2017 ГОДА**

**ОБ ОТЗЫВЕ НЕКОТОРЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ,  
УКАЗАННОМУ В ПРИЛОЖЕНИИ К ДАННОМУ ПРИКАЗУ**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Департаменту Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие

меры по изъятию из обращения лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Ордабекову Ж.К.

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

*Основание:* письма компании ООО «ЮСБ Фарма» (Россия) от 18 мая 2017 года №01-КЗ/17 и филиала завода-производителя «Аджанта Фарма Лимитед» в Республике Казахстан от 15 мая 2017 года №132 об отзыве регистрационных удостоверений.

*И.о. Председателя  
Г. РАЙМКУЛОВА*

Приложение  
к приказу и.о. Председателя Комитета фармации  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 26 мая 2017 года №132

**ПЕРЕЧЕНЬ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОТЗЫВУ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№017943	12.04.2016 г.	Вимпат®, раствор для инфузий 10мг/мл	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия
2	РК-ЛС-5№017945	12.04.2016 г.	Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг	Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия
3	РК-ЛС-5№017946	12.04.2016 г.	Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг	Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия
4	РК-ЛС-5№017949	12.04.2016 г.	Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг	Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия
5	РК-ЛС-5№017947	12.04.2016 г.	Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг	Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия
6	РК-ЛС-5№021233	05.03.2015 г.	Аджанта Стамина, капсулы	Аджанта Фарма Лимитед, Индия	Аджанта Фарма Лимитед, Индия

**ПРИКАЗ «О ПРИЗНАНИИ ГЛОБАЛЬНОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ  
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН»**

**№322 ОТ 22.05.2017 ГОДА**

В соответствии с подпунктом 30) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Признать Глобальную номенклатуру медицинских изделий (GMDN – Global Medical Device Nomenclature) в Республике Казахстан.

2. Республиканскому государственному предприятию на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – Национальный центр) сформировать Номенклатуру медицинских изделий Республики Казахстан.

3. Определить Национальный центр оператором Номенклатуры медицинских изделий Республики Казахстан.

4. Национальному центру в установленном порядке обеспечить:

1) разработку кодировки Номенклатуры медицинских изделий Республики Казахстан, а также своевременное внесение изменений и дополнений в Номенклатуру медицинских изделий Республики Казахстан;

2) перевод на казахский и русский языки наименований и описаний видов медицинских изделий, включенных в GMDN, и внесение их в Номенклатуру медицинских изделий Республики Казахстан путем перекодировки кода GMDN;

3) перевод на казахский и русский языки получаемых от Агентства GMDN наименований и описаний

новых видов медицинских изделий, а также сведений об изменениях, вносимых во включенные в GMDN наименования и описания видов медицинских изделий, и внесение соответствующих изменений в Номенклатуру медицинских изделий Республики Казахстан;

4) анализ и обобщение замечаний и предложений пользователей Номенклатуры медицинских изделий Республики Казахстан по ее структуре и содержанию.

5. Национальному центру разработать и утвердить Методические рекомендации по формированию и ведению Номенклатуры медицинских изделий Республики Казахстан и провести разъяснительную работу по использованию кодов, указанных в Государственном реестре лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, и руководству их в работе.

6. Комитету фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить внесение изменений в Государственный реестр лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан по присвоению номенклатурного кода Республики Казахстан зарегистрированным наименованиям изделий медицинского назначения и медицинской техники.

7. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Цой А.В.

8. Настоящий приказ вступает в силу со дня подписания.

*Министр здравоохранения Республики Казахстан*  
**Е. БИРТАНОВ**



СТАДНИЧЕНКО А.В.<sup>1</sup>, КРАСНОПОЛЬСКИЙ Ю.М.<sup>2</sup>, ЯРНЫХ Т.Г.<sup>1</sup>,

кандидат фармацевтических наук, соискатель кафедры технологии лекарств при Национальном фармацевтическом университете<sup>1</sup>; доктор фармацевтических наук, профессор, Национальный технический университет<sup>2</sup>; доктор фармацевтических наук, профессор, Национальный фармацевтический университет<sup>1</sup>, г. Харьков

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА ПРИ СОЗДАНИИ ЛИПОСОМ С ИРИНОТЕКАНОМ

Сейчас известно более десятка типов наночастиц медицинского назначения. Их все возрастающее применение, как средств доставки лекарственных субстанций, определяется общими для всех наночастиц свойствами. Размер наночастиц во многом определяет их распределение в организме. Принятый термин, отражающий это свойство, есть пассивное нацеливание, своеобразный силовой эффект.

### АННОТАЦИЯ

При создании эмульсионных лекарственных средств, в частности, наноструктурированных липосомальных форм, одним из важнейших показателей качества является агрегативная стабильность препарата. Дзета-потенциал является важным критерием термодинамической устойчивости липосомальной системы. Было изучено, что лиофилизированная липосомальная форма иринотекана обладает недостаточной термодинамической устойчивостью после регидратации. Проведены исследования, направленные на увеличение показателя дзета-потенциала и седиментационной устойчивости препарата путём модификации двойного электрического слоя L-аминокислотами. Изучены L-глицин, L-лизин и L-аргинин. Показано, что эффективным является содержание 0,012% L-лизина. Предложен технологический метод введения аминокислоты в липосомальную фармацевтическую композицию.

**Ключевые слова:** иринотекан, липосомы, липидный бислой, экстракция при высоком давлении, дзета-потенциал.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стремительно развивается область фармации, занимающаяся разработкой и исследованием наноразмерных форм доставки, таких как липосомы, мицеллы, полимерные наночастицы. Это связано с присущими лишь наночастицам свойствами, а именно пролонгированностью циркуляции в кровяном русле при введении, возможностью специфической доставки к поражённым органам, созданием водорастворимых форм гидрофобных лекарственных веществ [1,2]. Липосомы – сферические наночастицы, состоящие из одного или нескольких бислоев, сформированных липидами, и способными аккумулировать в себе как гидрофобные, так и гидрофильные вещества. Одно из основных достоинств липосом при терапевтическом применении – способность снижать токсическое действие инкапсулированных цитостатиков [3,4]. Так, в настоящее время широко известны такие липосомальные формы доxorубина, как Doxil® и Lipodox®, одобренные FDA и долгое время применяющиеся в терапии для борьбы с онкологическими заболеваниями [5,6].

Одним из перспективных препаратов группы цитостатиков является иринотекан – производное алкалоида природного происхождения, полученного из древесины дерева *Camptotheca acuminata* [7]. Фармакологическое действие иринотекана обусловлено ингибированием репликации ДНК, и как следствие – гибелью клетки [8].

Структура молекулы иринотекана приведена на рисунке 1.

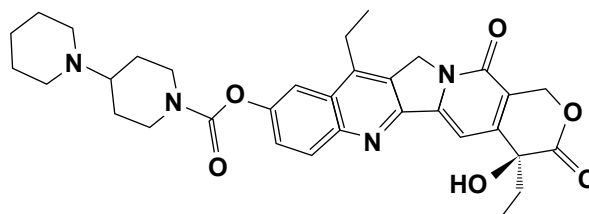


Рисунок 1 – Структурная формула молекулы иринотекана

Термодинамическая стабильность липосомальных лиофилизированных препаратов, в том числе

и липосомальной формы иринотекана, является одним из важнейших показателей качества препарата [9]. Одной из характеристик устойчивости липосомальной эмульсии является дзета-потенциал, характеризующий заряд на границе раздела диэлектрического слоя. Потенциал возникает на границе раздела ионных оболочек наночастицы и имеет электростатическую природу [10]. Варьируя молекулярный состав диэлектрического слоя, можно влиять на дзета-потенциал как в сторону его уменьшения и стремления к 0, что ведёт к снижению устойчивости системы, так и увеличения (без учёта заряда), что повышает термодинамическую стабильность липосомальных препаратов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере липосом с иринотеканом изучить влияние веществ (модификаторов двойного электрического слоя – аминокислот) на термодинамическую стабильность липосом и дзета-потенциал после регидратации.

С технологической точки зрения обосновать выбор аминокислоты, её концентрацию, а также метод её введения в липосомальную композицию для обеспечения стабильности липосомальной формы иринотекана после регидратации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изготовления липосом использовали яичный фосфатидилхолин производства Lipoid (Германия). Холестерин, трегалозу, l-глицин, l-аргинин и l-лизин в виде основания использовали производства Sigma-Aldrich (США). Липидную плёнку получали на роторном испарителе Buchi 210 с вакуумным контроллером, при остаточном давлении 0,02 атм. Для гомогенизации использовали метод экструзии при высоком давлении. Экструзию проводили при помощи установки Microfluidiser M-110P производства Microfluidics (США) при 1500 атм. Размер липосом и дзета-потенциал определяли методом лазерной дифракции при 20° С на приборе Malvern Instruments Zetasizer Nano ZS (Великобритания). Ультрафильтрация для получения «химического градиента» проводили на установке Minim2, производства PALL (США). Лиофилизацию проводили при помощи лиофильной сушилки Quagso, производства KHP. Определение степени инкапсуляции проводили методом ВЭЖХ на приборе Shimadzu LC-20 (Япония) согласно разработанной ранее методике. [11]

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе предварительных работ по фармацевтической разработке липосомальной формы иринотекана была получена композиция, обладающая высокими показателями инкапсуляции (до 90%). Однако после проведения финальной лиофильной сушки было установлено, что полученный препарат недостаточно термодинамически стабилен как при регидратации изотоническим раствором глюкозы, так и при

регидратации 0,9% раствором хлорида натрия и водой для инъекций. Был измерен дзета-потенциал полученных липосом, составляющий 1,2 мВ. Регидратированные коллоидные лекарственные препараты, со значением дзета-потенциала менее  $\pm 5$  мВ, не обладают стабильностью, необходимой для проведения манипуляций, связанных с подготовкой к внутривенному введению и непосредственным введением пациенту. В связи с этим проведены эксперименты по изучению влияния присутствия аминокислот в качестве модификатора дзета-потенциала для обеспечения необходимой стабильности липосом с иринотеканом после регидратации.

Для проведения эксперимента липосомы с иринотеканом были получены по технологии «химического градиента» по следующей методике: в круглодонную колбу помещали навеску липидов с соотношением яичный фосфатидилхолин/холестерин (80/20), яичный фосфатидилхолин/холестерин. Навеску липидов растворяли в минимальном объёме смеси хлороформа и безводного этилового спирта. Липидную плёнку получали при помощи роторного испарителя. Обработку вакуумом проводили до получения пористого сухого слоя липидов на стенке колбы и исчезновения запаха хлороформа. В качестве внутреннего буфера использовали 0,2 М раствора лимонной кислоты моногидрата с pH 1,9. Гомогенизацию проводили на гомогенизаторе высокого давления до достижения размера липосом 80-120 нм. Для получения «химического градиента» использовали ультрафильтрационные кассеты с верхним пределом отсекания в 30 кДа. После проведения ультрафильтрации и создания «химического градиента pH» к эмульсии добавляли фосфатный буфер до общей концентрации 0,01 М и pH 5,0. Производили активную загрузку иринотекана гидрохлорида, исходя из расчёта общей концентрации – 2 мг/мл в готовом продукте после регидратации. Процесс инкапсуляции проводился в течение 12 часов. В качестве криопротектора использовали трегалозы моногидрат. Цикл программы лиофильной сушки составлял 1 700 минут, с конечной досушкой при 15° С.

В ходе проведения экспериментов установлено, что при концентрации основных аминокислот l-аргинина и l-лизина, составляющей более 0,02% мас., происходит существенная потеря степени инкапсуляции, вплоть до 20%, при начальном значении 86%.

Также проведено исследование влияния l-глицина, l-аргинина и l-лизина на значение дзета-потенциала и термодинамическую стабильность липосом с иринотеканом, в диапазоне концентраций от 0 до 0,02% мас.

При регидратации лиофилизированной формы иринотекана в качестве растворителя применялись растворы с 0, 0,004%, 0,008%, 0,012%, 0,016%, 0,02% мас. для каждой из аминокислот. Полученные значения дзета-потенциала представлены в таблице. На рисунке 2 представлены сравнительные графики изменения дзета-потенциала для каждого эксперимента.

Таблица – Значения дзета-потенциала липосом с иринотеканом при использовании аминокислот с различными концентрациями

Модификатор					
I-Lys		I-Arg		I-Gly	
Концентрация, % мас.	Дзета-потенциал, мВ	Концентрация, % мас.	Дзета-потенциал, мВ	Концентрация, % мас.	Дзета-потенциал, мВ
0	-1,2±0,02	0	-1,2±0,02	0	-1,2±0,02
0,004	-2,8±0,02	0,004	-4,5±0,02	0,004	-1,3±0,02
0,008	-4,1±0,02	0,008	-6,9±0,02	0,008	-1,4±0,02
0,012	-5,1±0,02	0,012	-9,3±0,02	0,012	-1,4±0,02
0,016	-6,5±0,02	0,016	-12,2±0,02	0,016	-1,5±0,02
0,02	-7,7±0,02	0,02	-14±0,02	0,02	-1,7±0,02

Эксперимент проводился в узком диапазоне концентраций аминокислот (таблица). Было подтверждено, что при концентрации I-лизина, начиная от 0,02% мас., и I-аргинина в концентрации, начиная от 0,008% мас., происходит высвобождение иринотекана из липосом, и инкапсуляция при этом уменьшается до 20%. На рисунке 1 – графическое представление влияния аминокислот на дзета-потенциал липосом.

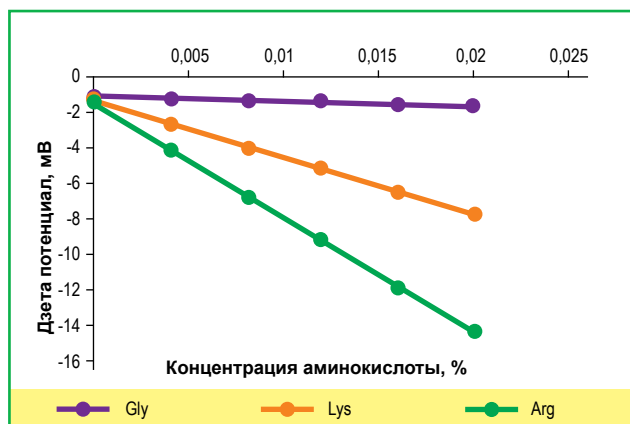


Рисунок 2 – Сравнение влияния I-глицина (Gly), I-лизина (Lys) и I-аргинина (Arg) на изменение дзета-потенциала липосом с иринотеканом

Как видно из рисунка 2, I-глицин в любой из представленных концентраций практически не влияет на дзета-потенциал. Наибольшее воздействие на дзета-потенциал и термодинамическую стабильность оказывает I-аргинин, однако из-за того, что уже при малой концентрации 0,008% мас. начинается высвобождение из липосом иринотекана, от использования I-аргинина при проведении дальнейших экспериментов отказались.

В качестве перспективного модификатора был выбран I-лизин в концентрации 0,012% мас., как достаточный для поддержания термодинамической стабильности. Было подтверждено экспериментально, что при регидратации лиофилизированной липосомальной формы иринотекана препарат остаётся термодинамически стабильным в течение периода на-

блюдения (5-ти часов), при этом значения инкапсуляции и размера липосом статистически не отличаются от исходных значений.

После определения концентрации и типа модификатора дзета-потенциала открытым остался вопрос о технологии его внесения в препарат. Были апробированы две технологии:

- 1) добавка необходимого количества I-лизина перед процессом лиофилизации;
- 2) использование для регидратации раствора I-лизина в виде растворителя.

При проведении экспериментов с добавлением необходимого количества I-лизина в препарат перед проведением процесса лиофилизации было выяснено, что при регидратации дзета-потенциал составляет 1,8 мВ, и этого недостаточно для нужной стабильности. Исходя из вышеизложенного, было решено для регидратации лиофилизата использовать раствор I-лизина в качестве растворителя. Эффективность использования раствора I-лизина в качестве растворителя подтверждена экспериментами.

Необходимо отметить, что I-лизин успешно используется в качестве раствора для растворения лиофилизированных препаратов для инъекций.

## ВЫВОДЫ

1. Изучено влияние аминокислот I-глицин, I-аргинин и I-лизин на дзета-потенциал и термодинамическую стабильность лиофилизированных липосом с иринотеканом после регидратации.
2. Экспериментально подтверждено, что оптимальным является использование I-лизина в концентрации 0,012%. При этом препарат оставался стабильным на протяжении периода наблюдения, то есть 5 часов.
3. Апробирован способ введения аминокислоты в липосомальную композицию, а именно при регидратации лиофилизированного препарата в виде растворителя перед терапевтическим применением.

## SUMMARY

STADNICHENKO A.V.<sup>1</sup>, KRASNOPOLSKY Y.M.<sup>2</sup>,  
YARNYKH T.G.<sup>1</sup>,

*Candidate of Pharmaceutical Sciences, job seeker of Department of technology of medicines at the National pharmaceutical universitete<sup>1</sup>; doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National Technical University<sup>2</sup>; doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National pharmaceutical universitete<sup>1</sup>, Kharkov city, Ukraine*

## OPTIMIZATION OF ZETA POTENTIAL AT CREATION OF LIPOSOMAL IRINOTECAN

During creation of emulsion medicines, in particular nanostructured liposomal forms, one of the most important indicators of quality is the aggregative stability of the drug. The zeta potential is an important criterion for the thermodynamic stability of the liposomal system. It

was studied that the liposomal form of irinotecan possesses insufficient thermodynamic stability after rehydration. An experiment was performed to increase the zeta potential and, in the same time, the stability of the liposomal formulation, by modifying the double electrical layer with the l-amino acids. L-glycine, l-lysine and l-arginine

was studied. It was shown that the content of 0.012% l-lysine is optimal. A technological method for introducing an amino acid into a liposome pharmaceutical composition was proposed.

**Keywords:** irinotecan, liposomes, a lipid bilayer, extrusion under high pressure, zeta potential.

**Литература:**

1. Torchilin V.P. Multifunctional nanocarriers. / V.P. Torchilin. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2006. – Vol. 58. – P. 1532-1555.
2. Швец В.И. Биофармацевтические технологии на основе фосфолипидов (химия, биохимия, биофизика, биотехнология, физиология, иммунология, фармакология, технология получения лекарственных и диагностических препаратов, в том числе нанодиапазона. / В.И. Швец, А.А. Кубатиев, Д.Л. Шоболов, В.Ю. Балабаньян. – Обзорный журнал по химии. – 2013. – Том 3. – №3. – С. 1-29.
3. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов. – Вестник РАМН. – 2012. – №3. – С. 457-466.
4. Медведева Н.В. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов. Н.В. Медведева, В.Н. Прозоровский, Д.В. Игнатов и др. – Биомедицинская химия. – 2015. – Том 61. – Вып. 2. – С. 219-230.
5. Ali S.M. Bioequivalence Study of Pegylated Doxorubicin Hydrochloride Liposome (PEGADRIA) and DOXIL® in Ovarian Cancer Patients: Physicochemical Characterization and Pre-clinical studies. / S.M.Ali, S. Sheikh, A. Ahmad, et. al. – J Nanomed Nanotechnol. – 2016. – Vol. 7. – P. 14-21.
6. Smith J.A. Equivalency challenge: Evaluation of Lipodox® as the generic equivalent for Doxil® in a human ovarian cancer orthotropic mouse model. / J.A. Smith, L. Mathew, M. Burney, et. al. – Gynecol Oncol. – 2016. – Vol. 141. – P. 357-362.
7. Paulik A. Predictors of Irinotecan toxicity and efficacy in treatment of metastatic colorectal cancer / A. Paulik, J. Grim, S. Filip. – Acta Medica. – 2012. – Vol. 55. – №4. – P. 151-159.
8. Стадниченко А.В. Технология получения липосомальных форм иринотекана (обзор) / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец. – Биофармацевтический журнал. – 2014. – Т.6. – №6. – С. 3-9.
9. Guida V. Thermodynamics and kinetics of vesicles formation processes. / V. Guida // Adv Colloid Interface Sci. – 2010. – Vol. 161. – P. 77-88.
10. Cohen J.A. Electrophoretic characterization of liposomes. / J.A. Cohen. – 2003. – Vol. 367. – P. 148-176.
11. Стадниченко А.В. Разработка и валидация методики определения степени инкапсуляции иринотекана гидрохлорида в липосомы. / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец. – Биофармацевтический журнал. – 2015. – Т. 7. – №1. – С. 53-55.

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Торжественное собрание, посвященное Дню медицинского работника**



**Х.А. ДАУРБАЕВА,**  
*обладатель нагрудного знака  
 «ҚР денсаулық сақтау ісінің үздігі»*  
 Х.А. Даурбаева, С.И. Алпысбаева, Д.Б. Дуйсенбекова, Н.А. Архипова, А.А. Рахметова, Г.В. Ковалевская.

16 июня 2017 года в РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан состоялось торжественное собрание, посвященное Дню медицинского работника.

Айгуль ШОРАНОВА, генеральный директор Национального центра, поздравила коллег с профессиональным праздником: «Труд медицинских работников – это высокое служение во имя и благо людей. Вы в ответе за самую величайшую ценность человека – его здоровье. Поэтому во все времена люди преклонялись перед благородной профессией фармацевта, ценили ее уникальность и гуманность».

А. Шоранова от имени министра здравоохранения РК вручила лучшим сотрудникам грамоты и благодарственные письма. Грамотами и нагрудными знаками МЗ РК отмечены А.Т. Кабденова, Л.А. Мутасова, А.М. Баибетова, А.А. Енсененова, З.А. Айтбаева, Р.О. Раисова, Х.А. Даурбаева, С.И. Алпысбаева, Д.Б. Дуйсенбекова, Н.А. Архипова, А.А. Рахметова, Г.В. Ковалевская.

dari.kz

**SERMUKHAMEDOVA O.V.,**

*PhD-doctoral student, Department of drug technology with the course of technological disciplines, with the course of engineering disciplines, Kazakh National medical university named after S.D. Asfendiyarov*

## PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF "SEDOCAPS" CAPSULES

**Scientists of S.D. Asfendiyarov's Kazakh National Medical University (Almaty, Kazakhstan) together with the National Pharmaceutical University (Khar'kov, Ukraine) have developed capsules with the conditional name "Sedocaps", which have a pronounced sedative effect. Sedocaps is a combined herbal preparation whose pharmacological effect is due to the synergistic properties of phytosubstances – extracts from Turkestan motherwort, ziziphora Bunge, Turkestan valerian.**

### ABSTRACT

The article presents the results of a pharmaceutical development, which includes the rationale of rational composition, technology, creation of a system of specifications, standardization criteria, validations of analytical techniques and technological process, capsules under the conventional name "Sedocaps". The following phytosubstances have been used as active pharmaceutical ingredients: extracts from Turkestan motherwort, ziziphora Bunge, Turkestan valerian. On the basis of functional characteristics lactose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, and micronized kaolin have been grounded as auxiliary substances. The optimal way of obtaining encapsulated mass has been proved – wet granulation. The pharmaco-technological properties of the granulate have been studied. The consistency of the composition during storage has been proved. We have studied the spectrum of psychopharmacological activity of the developed phytocapsules, which causes a sedative effect in comparison with the tablets of "Pustyrnik" (OOO "Farmakom PTF", Ukraine).

**Keywords:** extract, Turkestan valerian, Turkestan motherwort, ziziphora Bunge, pharmaceutical development, capsules, psycho pharmacological activity.

The esters of borneol and isovaleric acid, contained in Valerian Turkestan, reduce the excitability of the central nervous system (CNS), decrease tension and irritability during mental overload, show sedative, hypnotic, spasmolytic properties. In addition, a complicated phytocomplex of biologically active substances of valerian has a cholagogic effect, enhances the secretory activity of the glands of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, slows the heart rhythm, and dilates the coronary vessels of the heart. [1]

Pharmacological action of Turkestan motherwort is sedative, hypotensive. It regulates the functional state of the central nervous system, has a calming effect, reduces the increased nervous excitability, potentiates the hypnotic effect, and shows antagonism in relation to the convulsive action of analeptics. It is effective in psychoasthenia, neurasthenia and neuroses, accompanied by insomnia, a sense of tension and increased reactivity. It corrects functional disorders of the central nervous system and the autonomic nervous system in the pre-climacteric and climacteric periods. It has a negative chronotropic effect, regulates the heart rhythm with vegeto-vascular dystonia, shows cardio tonic properties, and lowers arterial pressure. With cardiovascular disorders, including hypertension, angina, cardio sclerosis and myocarditis, palpitations, heart weakness, it has a favorable effect on the course of the disease. Also it has antispastic, diuretic, anti-inflammatory, restorative effect. [1]

Biologically active substances of ziziphora Bunge normalize blood pressure, increase the elasticity of blood vessels, strengthen and nourish the heart muscle. Regular use reduces the risk of heart attacks to a minimum, helps to recover from a heart attack and stroke. It is also used for rapid heart rate, angina pectoris, ischemia and cardiac arrhythmia. It is used as an anesthetic [2].

As a dosage form capsules have been chosen because they are characterized by high bioavailability of the biologically active substances contained in them, as well as a range of positive properties inherent in them: convenience of use, storage, correction of taste and odor

[3,4]. The natural biologically active substances (BAS) used are thick extracts, the technological properties of which determine the formation of encapsulated mass by wet granulation with the mandatory use of auxiliary substances in accordance with their functional characteristics [3,4]. When creating capsules we based on the quality assurance concept of medicines "Quality by Design", which is determined by the ICH guidelines: ICH Q8 "Pharmaceutical Development" [5], ICH Q9 "Risk Management for Quality" [6] and ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System" [7], ICH Q11 "Development and manufacture of medicinal substances". [8]

### THE AIM OF THE RESEARCH

The aim of the research is a proper development of the composition, technology, standardization and justification of the pharmacological orientation of capsules based on phytoextracts of Turkestan valerian, Turkestan motherwort and Bunge ziziphora.

### MATERIALS AND METHODS OF THE RESEARCH

In the experiment models of BAS compounds, Table 1, have been studied. The extract compositions are thick masses of color from greenish brown to brown, having a specific odor inherent in medicinal plant material. Individual substances were obtained at FitOleum LLP (Esik, Kazakhstan) and standardized in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. [9-11]

Table 1 – Models of compositions of biologically active substances for capsules "Sedocaps"

Name of BAS	Amount of the ingredient in the composition, %		
	1	2	3
Thick extract of Turkestan valerian	30	50	40
Thick extract of Turkestan motherwort	50	30	40
Thick extract of ziziphora Bunge	20	20	20

The following excipients of pharmacopoeial quality were used: lactose monohydrate (DFE Pharma, India), collidone SL (IMCoPharma, Germany), corn starch (E3732), microcrystalline cellulose (DFE Pharma, India), magnesium stearate (Brenntag, Germany), kaolinite micronized (KazNMU, Kazakhstan), ethyl alcohol (Talgarspirt JSC, Kazakhstan). Manufacture of laboratory and prototype industrial capsules was carried out using the following equipment: VT screen analyzer (Erweka, Germany), LK5 mixer (Erweka, Germany), U universal drying cabinet (Memmer, Germany), FGS wet granulation granulator (Erweka, Germany), combined machine for filling hard gelatin capsules MS-100 (DOTT. BONAPACE, Italy).

Reagents and solvents of the category "chemical-pure (puriss.)", "pure for analysis (p.a.)" and stan-

dard samples of pharmacopoeial quality were used for the analysis, as well as the following instruments and equipment: analytical scales SPU 402, tester for disintegration of tablets/capsules ZT 222, (Erweka, Germany), tester for solubility of tablets/capsules DT 820 (Erweka, Germany), bulk density tester SVM (Erweka, Germany), flow meter/flow ability analyzer VP12A, HPLC model Waters 1525.

### THE RESULTS AND DISCUSSION OF THE RESULTS

Compatibility of active substances with the above excipients has been studied (Table 2), their content in the dosage form has experimentally been determined.

Table 2 – Excipients and their characteristics

№	Name of the excipient	Normative document regulating the quality	Content in the dosage form	Functional purpose	Compatibility with active substances
1	Lactose monohydrate	SPh RK [10], EPh [12]	Up to 90%	Filler	Indifferent, compatible
2	Microcrystalline cellulose	SPh RK [10], EPh [12]	Up to 90%	Filler	Indifferent, compatible
3	Coadi-done	SPh RK [10], EPh [12]	Up to 10%	Binder	Indifferent, compatible
4	Polyvinylpyrrolidone	SPh RK [10], EPh [12]	Up to 10%	Binder	Indifferent, compatible
	Starch	SPh RK [10], EPh [12]	Up to 10%	Binder	Indifferent, compatible
	Kaolinite micronized	SPh RK [10], EPh [12]	10%	Anti-friction, sliding	Indifferent, compatible
	Magnesium stearate	SPh RK [10], EPh [12]	2%	Anti-friction, sliding	Indifferent, compatible
5	Purified water	SPh RK [10], EPh [12]	Unregulated	Solvent	Indifferent, compatible
6	Ethanol	SPh RK [10], EPh [12]	Unregulated	Solvent	Insoluble

Experimental data have shown that the mixture of active substances is readily soluble in purified water, slightly soluble in water-alcohol solutions and insoluble in 96% ethanol. In connection with this, several humectant compositions were studied: purified water, solutions of polyvinylpyrrolidone (PVP) and collidon in concentrations from 1 to 20% using purified water, as well as starch paste in a concentration from 5 to 10%. It should be noted that introduction of active substances into the filler is possible only if they are uniformly distributed in the humectant. At the same time, the starch paste in the tested concentrations does not allow obtaining a homogeneous mass for moistening, which excludes its use as a humectant. In other cases, the resulting mass for moistening is homogeneous.

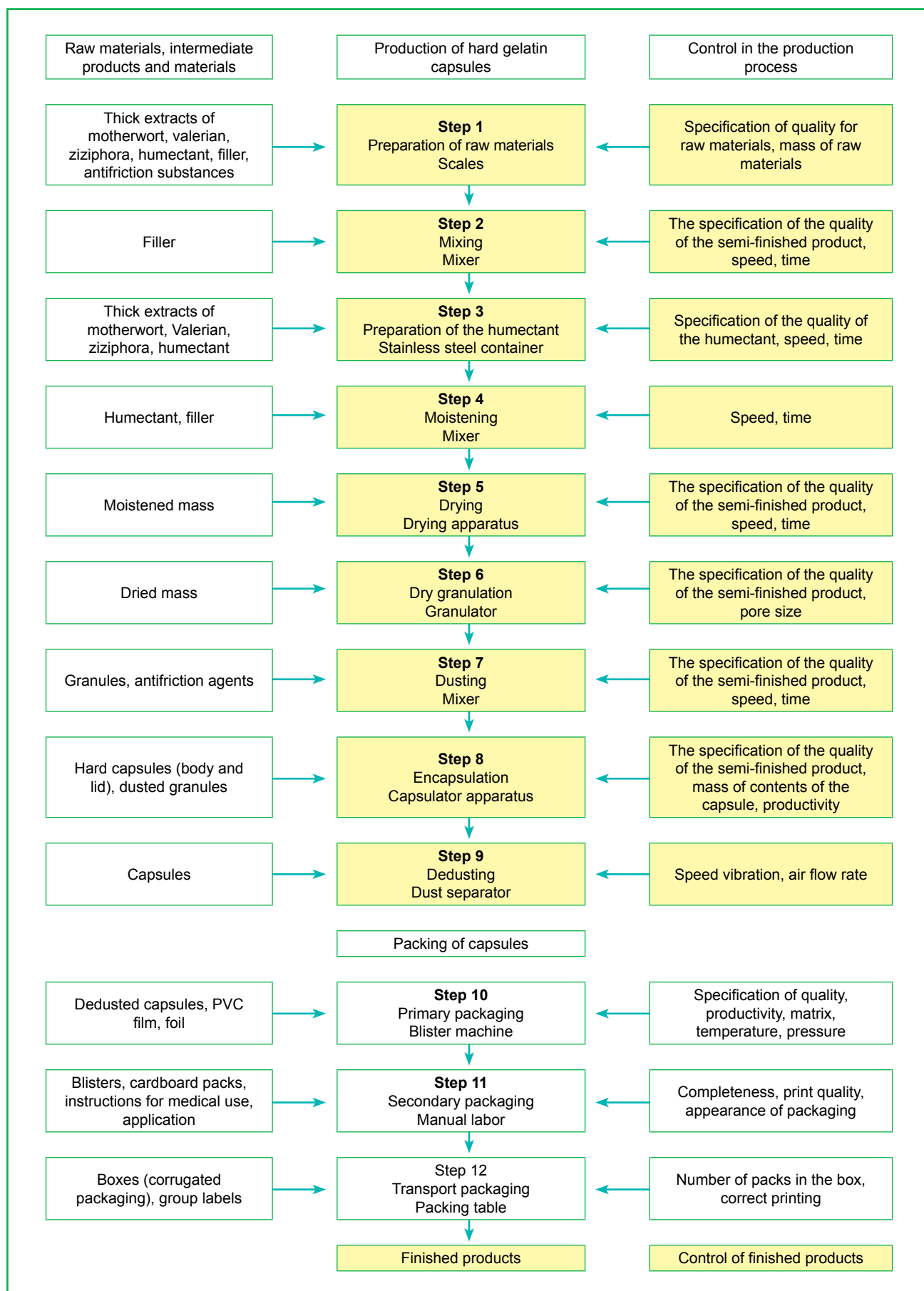


Figure 1 – Technological scheme for the production of capsules "Sedocaps"

The technology for obtaining granulate is presented in Figure 1 and consists of the following technological stages: preparation of raw materials, mixing, preparation of the humectant, moistening, drying, dry granulation, dusting.

The pre-screened and weighed fillers are loaded into the mixer. The resulting mass is mixed for 30-40 minutes and then a humectant is added to it in the form of a thick opaque mass prepared from a regulated amount of a mixture of thick extracts (Turkestan valerian, Turkestan motherwort, ziziphora Bunge) dissolved in a humectant. The humectant is supplied in separate portions to prevent clumping of the mass. The moistened mass is mixed until an even distribution of moisture is obtained and then subjected to granulation. The wet granulate is dried at a temperature of 40-45° C to a residual moisture content of 1.5-2.5%, again granulated and dusted with magnesium stearate and kaolin while stirring.

The compositions of the granulate with varying filler and humectant have been studied. As excipients, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (MCC), and combinations thereof were examined. The criteria for selecting the optimal compositions were: fractional composition, bulk density, flow ability/fluidity, disintegration. Formulations with the use of MCC as filler, regardless of the humectant, contain a large percentage of the fine fraction, with the resulting granules having low flow ability and high bulk density. Investigating the combination of microcrystalline cellulose and microcrystalline lactose fillers in ratios (1:1, 2:3, 3:7, 1:4), we can note in the sieve analysis a decrease in the fine fraction, an increase in the flow ability of the granulate, and optimization of the bulk density values. In the analysis of the compositions in which microcrystalline lactose dominates as a filler, the fractional composition changes, the content of the fine fraction is insignificant, the optimum bulk density and fluidity are noted, however, the granulate has different disintegration, with the increase in MCC the disintegration increases. Experimentally the optimum composition was selected as the filler – microcrystalline lactose and MCC in the ratio (7:3), the humectant – purified water, possessing optimal pharmaco-technological parameters (Table 3).

Table 3 – Pharmaco-technological properties of the optimal composition

Fractional composition, %						Bulk density, g/ml	Flow ability, g/s	Disintegration, min
>1,0 mm	1,0-0,7 mm	0,7-0,5 mm	0,5-0,25 mm	0,25-0,18 mm	<0,18 mm			
51,3	29,0	9,87	6,58	1,97	1,28	0,571 ±0,02	5,27 ±0,01	4,57 ±0,01

The next stage was the justification and selection of antifriction substances whose technological purpose is aimed at reducing or leveling the electrostatic stress existing between granules and the apparatus as a re-

sult of friction, reducing the roughness of the granules, which will eventually lead to the uniformity of dosing of the resulting granulate. The results of studies of pharmaco-technological parameters of undusted granules and granules, dusted with magnesium stearate and kaolinite micronized, are presented in Table 4. As can be seen from the table, the numerical parameters of the investigated parameters of granules have improved, which is confirmed by the presented on Figure 2 results of microscopic examination of the granulate without antifriction substances and with them.

Table 4 – Physicochemical and technological properties of the granulate before and after dusting

The studied quality indicators	The results obtained without antifriction substances	The results obtained with magnesium stearate and kaolin
Bulk density, kg/m <sup>3</sup> (g/ml)	0.571	0.650
Density after shrinkage of Pshr (1250) kg/m <sup>3</sup> (g/ml)	0.640	0.715
Flow ability without vibration, g/s	5.16	6.06 r/c
Angle of repose	26	27
Compression index (Carr value)	10.71	9.1
The Hausner coefficient	1.12	1.1
Residual humidity, %	1.86 %	1.63 %

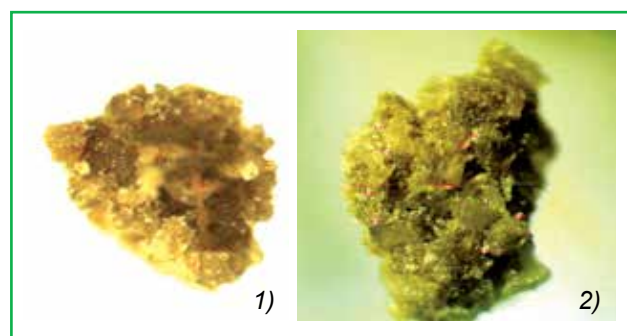


Figure 2 – Microscopy of granules: 1) without antifriction substances; 2) with antifriction substances

Also it has been proved that the dusted granulate has a lower hygroscopicity relative to the non-dusted granulate.

The quality of the finished capsules was assessed according to the following quality indicators: description, identification, average weight, disintegration, dissolution, quantitative content and microbiological purity in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan and national standards. It was found that the developed capsules correspond to the regulated norms.

In the framework of preclinical studies of capsules with different quantitative content of active substances (3 composition models, Table 1) the spectrum of psychopharmacological activity in the "Open field" test



has been studied and the presence of a sedative effect has been proved. However, the most pronounced sedative effect was shown by phytocapsules №1 (motherwort – 50%, valerian – 30% and ziziphora – 20%). In this case, the effect of the other two phytocapsule compounds was compared with the effect of the comparison drug – "Pustyrnik" tablets (ООО Фармаком PTF, Ukraine).

### CONCLUSIONS

A rational composition and an optimal technology for obtaining capsules under the conventional name "Sedocaps" have been developed. Experimental data showed the expediency of using as fillers lactose and MCC in a ratio of 7:3, and as a moisturizer – purified water. At the same time, the study of the physico-chemical and technological properties of the granulate showed that the use of the diffraction substances (magnesium stearate and kaolin micronized) improves technological characteristics such as flow ability, which allows to ensure the accuracy of dosing and the homogeneity of the granulometric composition, also kaolin is a moisture regulator, and during moisture absorption of the granulometric composition provides the fluidity of the capsule mass. Preclinical studies of three variants of active substance formulations distinguished composition №1, which has the most pronounced sedative effect. As optimal the following composition has been selected:

Active substances:

- Extract of Turkestan motherwort, thick – 0,045-0,055.
- Extract of Turkestan valerian, thick – 0,025-0,035.
- Extract of ziziphora Bunge, thick – 0,015-0,025.

Excipients:

- Lactose – 0,129-0,143.
- Cellulose microcrystalline – 0,055-0,061.
- Magnesium stearate – 0,001-0,003.
- Kaolin – 0,001-0,003.

Based on the studies carried out the laboratory and pilot industrial regulations, the quality specifications and

the draft analytical normative document have been developed.

### РЕЗЮМЕ

**СЕРМУХАМЕДОВА О.В.,**

*PhD-докторант, кафедра технологии лекарств с курсом технологических дисциплин с курсом инженерных дисциплин, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова*

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КАПСУЛ «СЕДОКАПС»

В статье представлены результаты фармацевтической разработки, включающей в себя обоснование рационального состава, технологии, создания системы спецификаций, критериев стандартизации, валидаций аналитических методик и технологического процесса капсул под условным названием «Седокапс». В качестве активных фармацевтических ингредиентов использованы фитосубстанции: экстракты пустырника туркестанского, зизифоры Бунге, валерианы туркестанской. В качестве вспомогательных веществ на основании функциональных характеристик обоснованы лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, каолин микронизированный. Обоснован оптимальный способ получения капсулируемой массы – влажное гранулирование. Исследованы фармако-технологические свойства гранулята. Доказано постоянство состава в процессе хранения. Исследован спектр психофармакологической активности разработанных фитокапсул, обуславливающий седативный эффект, в сравнении с таблетками «Пустырник» (ООО ПТФ «Фармаком», Украина).

**Ключевые слова:** экстракт, валериана туркестанская, пустырник туркестанский, зизифора Бунге, фармацевтическая разработка, капсулы, психофармакологическая активность.

### Literature:

1. Vidal's book "Medicinal Preparations in Kazakhstan". [Electronic resource]: <http://www.vidal.kz>.
2. Karel Šmejkal, Milan Malanik, Karlygash Zhaparkulova, Zuriyadda Sakipova, Liliya Ibragimova, Galya Ibadullaeva and Milan Žemlička. Kazakh Ziziphora Species as Sources of Bioactive Substances // *Molecules* 2016. – 21(7) – p. 826.
3. Gladukh E.V., V.I. Chueshev. Technology of medicines of industrial production, v. 1. – Publishing house Vinnitsa: Nova kniga, 2014 – p. 696.
4. Gladukh E.V., V.I. Chueshev. Technology of medicines of industrial production, v. 2. – Publishing house Vinnitsa: Nova kniga, 2014 – p. 664.
5. ICH Q8: "Pharmaceutical Development" / transl. from English. – C.: Vialek, 2008, 40 p.
6. ICH Q9: "Risk Management for Quality". / transl. from English. – C.: Vialek, 2008, 38 p.
7. ICH Q10: "Pharmaceutical Quality System". / transl. from English. – C.: Vialek, 2008, 34 p.
8. ICH Q11: "Development and manufacture of medicinal substances" (chemical and biological / biotechnological substances). Transl. from English. – C.: Vialek, 2011, 35 p.
9. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V.1. – Almaty: "Zhibek Zholy" Publishing House, 2008, 592 p.
10. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V.2. – Almaty: "Zhibek Zholy" Publishing House, 2008, 720 p.
11. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V.3. – Almaty: "Zhibek Zholy" Publishing House, 2014, 720 p.
12. European Pharmacopoeia. 8-th edition. Nordlingen (Germany): Council of Europe, 2014.

IRNTI: 76.03.31

БАКТЫБАЕВА Л.К.<sup>1</sup>, НУРАХМЕТ Ф.О.<sup>1</sup>, Ю В.К.<sup>2</sup>,

Candidate of biological sciences, associate Professor; graduate student, Department Biophysics and Biomedicine, Faculty of Biology and Biotechnology, al-Farabi Kazakh National University<sup>1</sup>, Doctor of chemical sciences, professor, Kazakh-British Technical university<sup>2</sup>

## STUDY OF THE EFFECT OF PIPERIDINE COMPOUNDS OF THE MYELOPOIESIS OF THE BONE MARROW

The purpose of the present research was studying action of new chemical substance BIV-7 on processes of restoration of blood production in bone marrow on a background of an intoxication of an organism by acetate of lead.



### ABSTRACT

Intra-peritoneal introduction of acetate of lead in a dose of 50 mg/kg during 10 day has lead to development of myelosuppressive syndrome in of bone marrow pool at mice. Treatment using chemical substance BIV-7 for 3 days led to accelerated regeneration of the pool of granulocytic and agranulocytic cells in the bone marrow.

**Keywords:** lead acetate, myelosuppressive syndrome, myeloid stimulating activity, monocytes, neutrophyle, BIV-7, Granulocyte.

### INTRODUCTION

In Republic Kazakhstan pollution of underground waters are causes special alarm. In underground waters of an industrial zone (an area of pollution of underground waters more than 10 km<sup>2</sup>) Ust-Kamenogorsk from polluting substances prevail lead, zinc, cadmium with a degree of excess of maximum permissible concentration up to 100 and more by maximum concentration limits [1]. Up to 50% of the population receive the potable water, which does not match to specifications sanitary epidemiological supervision. Studies conducted earlier showed the ability of lead acetate at a dose of 50 mg/kg to cause a myelosuppressive syndrome in rats [1]. Also earlier carried out researches shown immunostimulate activity of chemical substance BIV-7 on phagocyte activity and restoration sub population T-cells [2]. The purpose of the present research was studying action of new chemical substance BIV-7 on processes of restoration of blood production in

bone marrow on a background of an intoxication of an organism by acetate of lead. Chemical substance was synthesized in Scientific research institute of chemical sciences A.B. Bekturov. Chemical substance is a complex 3 – (2 – morpholinoethyl) – 7 – (3 – izopropoxypropil) – 3,7 – diazabicyclo [3.3.1] nonana with β-cyclodextrine (1:1), charring at temperature from above 240° C. Individuality and structure of declared chemical substance it is confirmed by data of the element analysis, thin layer chromatographies and spectroscopy of a nuclear magnetic resonance <sup>13</sup>C. A preparation of comparison was levamisol, with chemical structure 2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo [2,1-6] tiazola a hydrochloride [3].

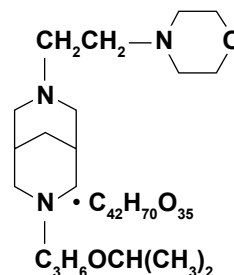


Figure 1 – Chemical compound BIV-7

### MATERIAL AND METHODS

Experiments spent on white laboratory mature mice in weight 20-26 g, 560 individuals. All animals contained in standard vivarium conditions with an identical diet.

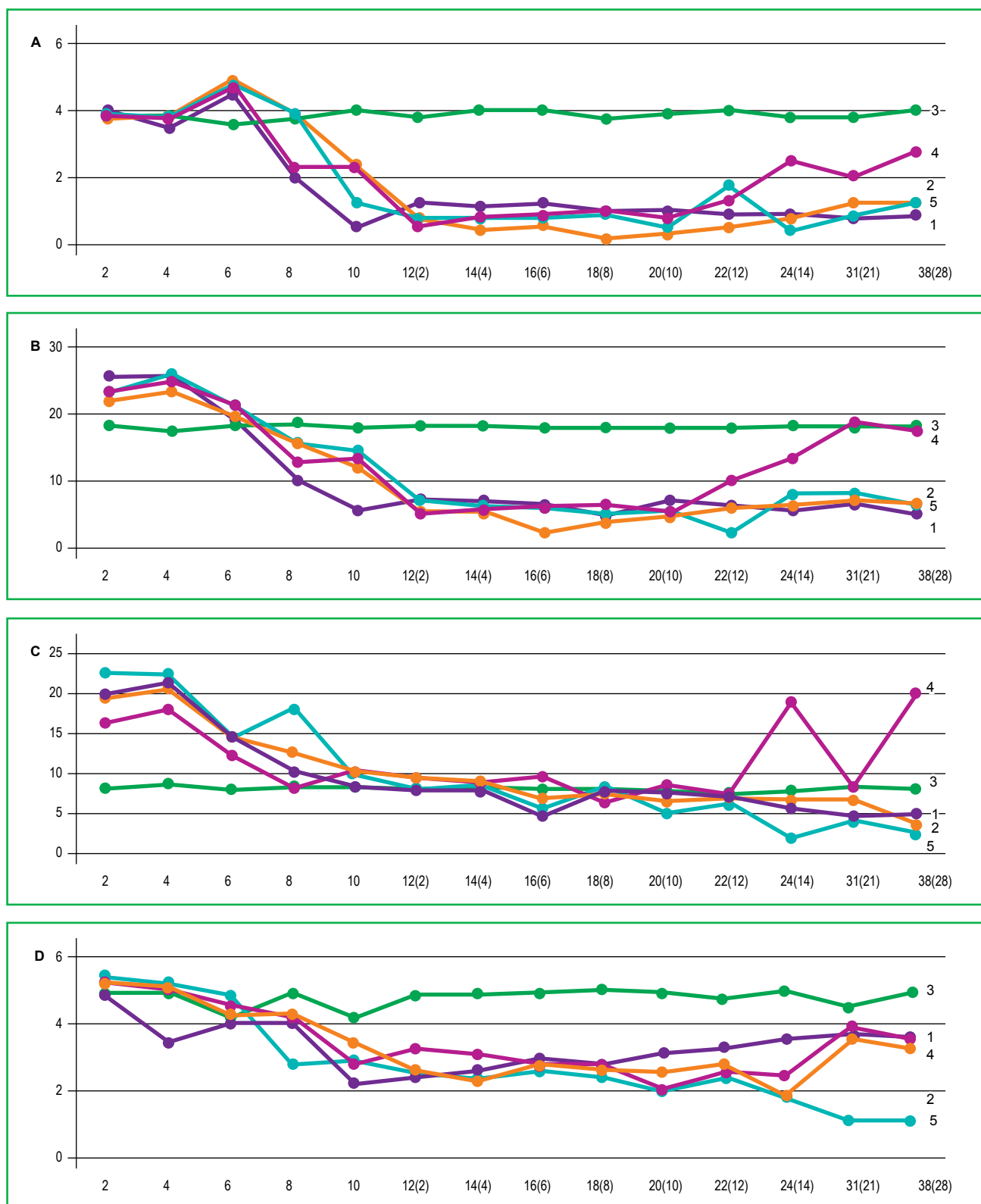


Figure 2 – Myelogram lymphocyte (A), monocyte (B), neutrophyle (C) and erythrocyte cells (D) in a bone marrow of mice

Notes: 1– after introduction of acetate of lead, 2 – placebo on a background of acetate of lead, 3 – intact animals, 4 – after introduction of chemical substance BIV-7 on a background of acetate of lead, 5 – after introduction levamisol on a background of acetate of lead. On axes absis – time (in day), in brackets – day after introduction of chemical substance, on axes of ordinates – number of cells (10<sup>6</sup>) on 1 femur.

Researches spent according to “Instructions of work with use of laboratory animals”. An intoxication of animals spent intra-peritoneal introduction of a solution of

acetate of lead (solvent the distilled water) in a doze of 50 mg/kg in volume 0,5 ml. After 10 days, animals were divided into 5 groups of 8 mice. The 3rd group was

intact (not injected lead acetate and chemical substance). Treatment conducted from 11 days of observation within 3 days with the unitary intramuscular introduction:

- 2-nd group – placebo (physiological solution) in a volume of 0,2 ml;
- 4-th group – a chemical compound BIV-7 at a dose of 10 mg/kg (solvent of physiological solution) in a volume of 0,2 ml;
- 5-th group – levamisol at a dose of 0,4 mg/kg (solvent of physiological solution) in a volume of 0,2 ml.

In the 1st group after lead intoxication was not administered the chemical substance.

Face of animals carried out by cervical dispositions of a spinal cord in a cervical department on 2,4, 6,8,10, 12,14,16,18,20, 22, 24, 31, 38 day of supervision. Preparations of bone marrow (myelogram), stained by Romanovsky-Gimza, calculated myelogram on the microscope SA3300C for microscopy and digital micrograph under immersion (magnification 7x100) at 500 cells, the relative number of each type of bone marrow cells and converted to absolute for 1 of the femur [5]. Statistical data processing was performed using by means of t – criterion Student's.

## RESULTS AND DISCUSSION

10-day time intramuscular introduction of lead acetate has lead to development suppression of bone marrow of the blood production. For 10 day of supervision it was marked expressed lymphopenia, neutropenia, monocytose and erythropenia. Changes in production granulocytic and agranulocytic had sinusoidal forms: in the first days of an intoxication, especially on 4-th day of supervision, was marked progressing increase of proliferation, in further – sharp decrease cell parameters and for 10-th day of supervision – the minimal parameters by mitotic activity of cells. Proliferative activity of erythrocyte cells practically has not changed in the first days of supervision. In next days was observed at the reduction of quantity erythrocyte cells. Decrease went smoothly and has reached the minimal values for 12 day of supervision (figure 2, D).

The subsequent 3-rd days introduction of chemical substance BIV-7 has caused authentic increase (in comparison with placebo) quantities nuclear cells (NC), since 4-th days of supervision. Lymphocyte cells for 12-th day after introduction of chemical substance BIV-7 have exceeded the control over 1,4 times and have made (1,3±0,02) 10<sup>6</sup> against (0,9±0,005) 10<sup>6</sup> in the control (p≤0,05). For 14-th day degree of lymphocyte after introduction of chemical substance BIV-7 has exceeded the control over 2,77 times and has made (2,5±0,01) 10<sup>6</sup> against (0,9±0,005) 10<sup>6</sup> in the control (p ≤0,05), also excess of a parameter in group of introduction levamisol in 6,25 times (figure 2, A). Mitotic the pool lymphocyte cells has reached the maximal value for 28-th day after introduction BIV-7.

The parameter monocytes for 12-th day after introduction of chemical substance has exceeded the con-

trol and has made (10,4±0,04) 10<sup>6</sup> against (6,4±0,002) 10<sup>6</sup> in the control (p ≤0,05), surpassing in 1,68 times and levamisol in 4,3 times. Further acceleration proliferation activity with peak for 31-st day of supervision was observed and monocyte the parameter has made (18,9±0,03) 10<sup>6</sup> against (6,2±0,003) 10<sup>6</sup> in the control (p ≤0,05), surpassing in 3, 05 times and levamisol in 2,3 times, even a little surpassing the parameter of intact animals (figure 1, B).

Granulocytic parameter on 16-th day of supervision (after introduction BIV-7) has made (9,2±0,002) 10<sup>6</sup> against (4,6±0,03) 10<sup>6</sup> in the control (p ≤0,05) and (5,4±0,01) 10<sup>6</sup> in group of introduction levamisol. The maximal value was observed for 14-th and 28-th day after introduction of chemical substance, that has consist (19,9±0,01) 10<sup>6</sup> against (4,9±0,001) 10<sup>6</sup> in the control (p≤0,05) and surpassing in 4,06 times and surpassing levamisol in 8,3 times (figure 2, C). The given parameter surpassed the parameter of intact animals in 2,49 times.

It is interesting, that erythrocyte parameter at the animals treated levamisol systematically decreased and has reached on the 38th day of observation (28 day after introduction of a preparation) the minimal parameter (1,0±0,005) 10<sup>6</sup>, that has made from norm only 20% (Figure 2).

## CONCLUSION

Carried out researches have shown high myelostimulated activity of chemical substance BIV-7 on of model lead acetating myelosuppressive syndrome in bone marrow. Chemical substance BIV-7 authentically restored of proliferation activity in bone marrow. Very rapidly was a restoration of mitotic activity in neutrophilic and monocytic pool. Chemical substance BIV-7 does not stimulate proliferation of erythrocytes, but also does not suppress, unlike levamisol.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**БАКТЫБАЕВА Л.К.<sup>1</sup>, НУРАХМЕТ Ф.О.<sup>1</sup>, Ю В.К.<sup>2</sup>,**

*эль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биофизика және биомедицина кафедрасының доценті; биология және биотехнология факультетінің магистранты<sup>1</sup>; Қазақ-Британиялық техникалық университетінің профессоры, химия ғылымдарының докторы<sup>2</sup>*

## ҚЫЗЫЛ СҮЙЕК КЕМІГІНІҢ МИЕЛОПОЭЗГЕ ПИПЕРИДИН ҚОСЫЛЫСТАРЫНЫҢ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ

Қорғасын ацетатын ішастарға 10 күн бойына 50 мг/кг мөлшерде енгізу тышқандадың жілік майының пулында миелосупрессивті синдромының дамуына алып келеді. BIV-7 химиялық заттарды қолдану арқылы 3 күн бойына емдеу шараларын жүргізу, жілік майында гра-

нулоцитарлық және агранулоцитарлық клеткаларының пулының қалпына келуі жылдамдауына алып келген.

**Кілт сөздер:** қорғасын ацетаты, миелосупрессивті синдром, миелоидты стимулдаушы белсендіргіш, моноцит, нейтрофил, эритроцит, BIV-7, гранулоцит.

### РЕЗЮМЕ

**БАКТЫБАЕВА Л.К.<sup>1</sup>, НУРАХМЕТ Ф.О.<sup>1</sup>, Ю В.К.<sup>2</sup>,**  
кандидат биологических наук, доцент кафедры  
биофизики и биомедицины; магистрант  
факультета биологии и биотехнологии, Казахский  
Национальный университет имени аль-Фараби<sup>1</sup>;  
доктор химических наук, профессор Казахстанско-  
Британского технического университета<sup>2</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПИПЕРИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА МИЕЛОПОЭЗ КОСТНОГО МОЗГА

Внутрибрюшинное введение ацетата свинца в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней привело к развитию миелосупрессивного синдрома в пуле костного мозга у мышей. Лечение с введением химического соединения BIV-7 в течение 3 дней дало ускоренную регенерацию пула гранулоцитарных и агранулоцитарных клеток в костном мозге.

**Ключевые слова:** ацетат свинца, миелосупрессивный синдром, миелоидная стимулирующая активность, моноцит, нейтрофил, эритроцит, BIV-7, гранулоцит.

### Literature:

1. Пралиев К.Д., Ю В.К., Фомичева Е.Е., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А., Тулеуханов С.Т. Иммуностимуляторы N-алкоксиалкилпиперидинового ряда. – Химический журнал Казахстана. – 2007. – №2. – С. 180-187.
2. Руководство к практическим занятиям по патологической физиологии. // Под ред. О.М. Павленко. – М.: Медицина, 1974, с. 174-175.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986, ч. 2, с. 169-171.
4. Экологическая антология «Город XXI века». / Под ред. Т. Костина. – Алматы, 1999.
5. Пашкевич И.А., Успенская Ю.А., Нефедова В.В., Егорова А.Б. Анализ ядрышкового аппарата клеток костного мозга при свинцовой интоксикации. – Гигиена и санитария. – 2002. – №4. – С. 58-59.
6. Стеценко О.Н., Борзова Н.В., Линднер Д.П., Иванова А.С. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на восстановление костного мозга, поврежденного действием гидрокортизона и циклофосфана. – Иммунология. – 2005. – №6, т. 26. – С. 365-368.
7. Gaetke L.M., Chow C.K. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. – Toxicology. – 2003. – Vol. 189. – P. 147-163.
8. Хавинсон В.Х., Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Сизоненко В.А., Варфоломеев А.З., Сулим Н.И. Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом. – Иммунология. – 2001. – №1. – С.22-26.
9. Ходякова А.В. Современные представления о структуре и иммунобиологических свойствах протимозина. – Иммунология. – 2001. – №2. – С.4-12.
10. Баринский И.Ф., Сидорович И.Г., Лазаренко А.А., Платонова А.Л., Хаитов Р.М. Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесвирусных вакцин. – Иммунология. – 2001. – №2. – С. 17-20.
11. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Ганковская Л.В., Соколова Е.В. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: цитокин, гормон, иммуномодулятор. – Иммунология. – 2000. – №4. – С. 4-9.
12. Ширшев С.В., Лопатина В.А., Корюкина И.П., Иванова А.С. Оценка иммуномодулирующих эффектов сублингвального введения полиоксидония у детей, страдающих бронхообструктивным синдромом. – Иммунология. – 2000. – №5. – С. 54-58.

### ҚҰРМЕТТІ ЖҰРНАЛҒА ЖАЗЫЛУШЫЛАР!

«Фармация Казахстана» журналына «Қазпошта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады. Журнал туралы мәліметті Сіз қараша айындағы «Қазпошта» АҚ каталогына сегізінші қосымшадан (пошталық бағдарламада) таба аласыз (индексі 75888). Сондай-ақ, журналға жазылуды Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығында (Алматы қ., тел: +7 (727) 273 03 73, «Евразия Пресс» жазылу агенттігінде және «Эврика пресс» ЖШС рәсімдеуге болады. Шетелдік оқырмандар редакцияда журналдың электронды нұсқасына жазылуды рәсімдей алады.

2017 жылға басылым бағалары Алматы мен облыс орталықтарында бірдей.



МРНТИ: 76.31.35

**КАДЫРОВА Д.М., СМАГУЛОВА Г.С., КИМ И.И., САТБАЕВА Э.М., АНАНЬЕВА Л.В.,***кандидаты медицинских наук, доценты кафедры фармакологии; кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии; кандидаты медицинских наук, доценты кафедры фармакологии, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова*

## МЕСТНООБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА ПРИ ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

Ушли в прошлое времена, когда врачи проводили многие манипуляции без анестезии. Болевой порог различен у всех людей, и то, что один терпит без проблем, у другого вызывает невыносимую боль. Сегодня анестезия в медицинской практике располагает целым арсеналом средств для обезболивания.



### АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты изучения местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии соединениями МАВ-205, МАВ-208. Было выявлено соединение МАВ-208, имеющее преимущества по сравнению с эталонными препаратами, которые могут быть предложены для дальнейшего исследования.

**Ключевые слова:** производные пиперидина, проводниковая анестезия, местные анестетики.

Не смотря на наличие большого арсенала разнообразных по химическому строению местных обезболивающих средств, поиск активных, малотоксичных, длительного действия лекарств продолжается, являясь актуальной проблемой современной медицины. [1,2,3]

Поэтому большой интерес представляют производные пиперидина, среди которых, по данным многочисленных исследований, найдены соединения, оказывающие выраженную местнообезболивающую активность и токсичность.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом актуальности и практической значимости

проблемы были проведены скрининговые исследования новых производных пиперидина под лабораторными шифрами МАВ-205 и МАВ-208 (местноанестезирующее вещество).

Для экспериментального изучения специфической местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии были использованы методы первичного скрининга (на модифицированной модели Tailflick), рекомендованные фармакологическим комитетом РК и Руководством по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ [4,5].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение активности испытуемых соединений и взятых для сравнения тримекаина, лидокаина и новокаина проводились на крысах по методу «Отдергивание хвоста». Соединения сравнивались с препаратами сравнения по длительности вызываемой полной анестезии и общей продолжительности действия.

В таблице представлены результаты изучения активности при проводниковой анестезии соединений МАВ-205 и МАВ-208.

Таблица – Активность новых производных пиперидина и препаратов сравнения при проводниковой анестезии

Соединение, препарат	Длительность полной анестезии, мин	Продолжительность действия, мин
МAB-205	10±2,3	77,5±4,7
МAB-208	10±2,3	90±5,6
Тримекаин	47,3±8,4	56,9±12,8
Лидокаин	65,0±18,4	90,8±18,4
Новокаин	35,2±7,1	42,3±13,6

Как известно, для суждения об активности соединения при том или ином виде анестезии большое значение имеет продолжительность полной анестезии. Результаты опытов показали, что все исследуемые соединения в 1% растворах вызывали в разной степени выраженную полную анестезию (полный блок проводимости). В указанной концентрации длительность полной анестезии МAB-205 уступает показателям тримекаина, лидокаина и новокаина. МAB-208 проявляет более слабый эффект, чем эталонные препараты. Полная анестезия его равна 10 минутам, в то время как тримекаин действует 47,3 минуты, лидокаин – 65 минут, новокаин – 35 минут.

Общая продолжительность действия МAB-205 и особенно МAB-208 значительно длительнее, чем у всех препаратов сравнения, и равна показателю лидокаина. МAB-205 действует 77,5 минут и вызывает анестезию большей длительности, чем тримекаин, в 1,4 раза, чем новокаин – в 1,8 раза, уступая лишь лидокаину в 1,2 раза.

Общая продолжительность действия МAB-208 составляет 90 минут и вызывает анестезию большей длительности, чем тримекаин (в 1,6 раза) и новокаин (в 2 раза), приближаясь к соответствующему показателю лидокаина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты опытов, можно заключить, что все изученные новые производные пиперидина проявляют в разной степени выраженную активность при проводниковой анестезии. Наибольшую активность оказывают МAB-208 по параметру общей продолжительности действия, превышая по этому показателю препараты сравнения. Поэтому его можно рекомендовать для углубленного изучения.

### Литература:

1. Баарт Ж.А. Местная анестезия в стоматологии: пер. с англ. / под редакцией Ж.А. Баарт, Х.С. Бранд). – М.: Медицинская литература, 2010, с. 208.
2. Стягайло С.В. Особенности инъекционного местного обезболивания современными анестетиками при лечении пульпита.: Автореферат. – Санкт-Петербург, 2009, 129 с.
3. Канаа М.Д., Whitworth J.M., Corbett I.P., Meechan J.G. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. // J. Endod. 2006. – Vol. 32, №4. – P. 296-298. Epub 2006, Feb. 17.
4. Кузденбаева Р.С., Рахимов К.Д., Шин С.Н. Доклиническое изучение местноанестезирующей активности новых биологических веществ. (Методическое пособие для фармакологов). – Алматы: Гос. Фарм. Комитет, 2000, 28 с.
5. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012, с. 944.

### ТҮЙІНДЕМЕ

КАДЫРОВА Д.М., СМАГУЛОВА Г.С., КИМ И.И., САТБАЕВА Э.М., АНАНЬЕВА Л.В.,

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің медицина ғылымының кандидаттары, фармакология кафедрасының доценттері; медицина ғылымының кандидаты, фармакология кафедрасының аға оқытушысы; медицина ғылымының кандидаттары, фармакология кафедрасының доценттері

## ӨТКІЗГІШ АНЕСТЕЗИЯ КЕЗІНДЕ ПИПЕРИДИННІҢ ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ЖЕРГІЛІКТІ АУЫРУДЫ БАСАТЫН БЕЛСЕНДІЛІГІ

Мақалада өткізгіштік анестезиядағы ЖЖЗ-205, ЖЖЗ-208 қосылыстарының жергілікті жансыздандыратын белсенділігін зерттеу нәтижелері ұсынылған. Эталонды препараттармен салыстырғанда артықшылығы бар ЖЖЗ-208 қосылысы анықталды, бұл қосылысты алдағы уақытта терең зерттеуге ұсынуға болады.

**Түйін сөздер:** жергілікті анестезия, өткізгіштік анестезия, анестезия индексі, анестезия ұзақтығы.

### SUMMARY

KADYROVA D.M, SMAGULOVA G.S, KIM I.I, SATBAEVA E.M., ANANYEVA L.V.,

Candidates of Medical Sciences, Associate Professors of the Department of Pharmacology; Candidate of Medical Sciences, Senior lecturer of the Department of Pharmacology; Candidates of Medical Sciences, Associate Professors of the Department of Pharmacology, Candidate of Medical Sciences, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

## LOCAL-APPROACHING ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF PIPERIDINE IN CONDUCTING ANESTHESIA

The article presents the results of studying the local anesthetic activity with conductive anesthesia of LAS-205 and LAS-208 compounds. The LAS-208 compound has been found which has advantages in comparison with reference preparations, which can be proposed for further investigation.

**Keywords:** local anesthesia, conductive anesthesia, anesthesia index, duration of anesthesia.

IRSTI: 76.29.29

**SERDALIYEVA D., MYRZABEK B., SATBAYEVA E., SEITALIYEVA A., ANANIYEVA L.,***master of 2 courses of the faculty "Medicine"; Head of the Department of Pharmacology KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov*

## PHARMACOEPIDEMOLOGICAL ANALYSIS OF THE USE OF DRUGS IN THE TREATMENT OF AGE-ASSOCIATED DISEASES

**According to epidemiological data, arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases of the cardiovascular system in Kazakhstan and abroad. It is proposed that at 2030 COPD will occupy 3-e a place among leading causes of death in the world [6].**

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global problem and is the most common insufficiently controlled chronic disease of the respiratory system. The prevalence of COPD varies widely between countries, partly due to the prevalence of smoking [4]. COPD was diagnosed in 210 million people worldwide and causes 3 million deaths annually (5% of all deaths in the world) [5]. According to WHO, currently, COPD is the 4th leading cause of death in the world.

In our country the studies which show the possibility of adequate treatment of hypertension, COPD and their combinations, using modern and available drugs administered in increasing doses with monitoring the safety of the therapy are extremely relevant.

### ABSTRACT

In this article, a pharmacoepidemiological analysis is made with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. The data of medicinal prescriptions analysis of combination therapy with different degrees of severity and current disease were presented and the most often prescribed pharmacotherapy regimens were identified in this article.

**Keywords:** pharmacoepidemiologic analysis, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, age-associated diseases.

### THE RELEVANCE OF THE TOPIC

Arterial hypertension today is the most frequent cause of high morbidity and mortality in worldwide. According to the analysis, covering about 37 prospective cohort studies and involving more than 425 thousand people, decrease of systolic blood pressure by 10 mm Hg.St. reduces the risk of stroke on 37%, the risk of coronary heart disease on 25% [1]. Among the countries of the world community, Kazakhstan, with an index of 1,858.77 cases of AH diseases per 100,000 population, occupies the middle place [2]. The prevalence of hypertension in Kazakhstan, according to different researchers varies from 15.2 to 27% of the total population and it is found with the same frequency as in the city as in the country side, which is comparable with international figures [3].

### THE AIM OF THE STUDY

Pharmacoepidemiological analysis of the use of medicines in patients with age-associated diseases.

### MATERIAL AND METHODS

Pharmacoepidemiological study was conducted on the basis of retrospective analysis of medical records of 201 case histories of patients with diagnosis "Arterial hypertension" and "Chronic obstructive pulmonary disease", which had treated in the Institute of cardiology and internal diseases in Almaty for 2011-2015. The usual practice of prescribing in the treatment of hypertension and COPD and their combinations in a hospital: frequency of prescribing of antihypertensive, inhaled beta 2-agonists, inhaled glucocorticosteroids (GCs), antibiotics, etc. was studied.

### THE RESULTS OF THE STUDY AND DISCUSSION

The patients were diagnosed mainly with AH 2 and 3 degrees. Patients with AH in combination with COPD according to the degree were divided into 5 groups, these groups are presented in table.

The greatest number of patients was noted with AH of 3rd degree, COPD of moderate severity – 69 patients or 34.33% of the total number. Next on the prevalence of hypertension is followed by AH 3rd degree, severe COPD severity – 39 patients or 19.4%, AH 2 degree, with COPD



**Table** – Distribution of patients according to age and to the severity of the disease

Disease	The number of patients	45-55 age		56-65 age		66-75 age	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
AH of 3rd degree, COPD of moderate severity	69	4	5,8	5	7,25	60	86,96
AH 2 degree, with COPD of medium severity	38	30	78,95	6	15,79	2	5,26
AH 3rd degree, severe COPD severity	39	3	1,5	7	24,14	29	74,36
AH 2 degree, severe COPD severity	19	1	5,26	13	68,42	5	26,32
AH 3 degree, COPD of mild severity	36	9	25	22	61,11	5	13,89
Total	201	47	23,38	53	26,37	101	50,25

of medium severity – 38 patients or 18.91% and AH 3 degree, COPD of mild severity with 36 patients that made up 17.91% of the total number. AH 2 degree, severe COPD severity was diagnosed in 19 patients (9,45%).

It should be noted that half of the patients diagnosed with AH in combination with COPD composed workable part of the population. And taking into account the fact that these diseases are chronic, it can be assumed that state spends high expences for maintaining the health of this group of patients.

In patients with AH and COPD, concomitant somatic diseases were noted in 73.63% of patients. Associated diseases were divided systemically: diseases of the nervous, respiratory, cardiovascular, urinary, digestive, endocrine and blood systems.

Thus, mostly the AH in combination with COPD cardiovascular disease are identified in hospitalized patients: ischemic heart disease, myocardiodystrophy – in 53,73% of all patients. The second place on prevalence is occupied by the diseases of the nervous system (dyscirculatory encephalopathy, lumbosacral osteochondrosis) – 41,79%. On the next place are endocrine diseases, which are identified in 24.88% and are represented mainly by diabetes mellitus, goiter, hypothyroidism. Diseases of the digestive system are identified in 12.94%, and included gastritis, hepatitis, cholecystitis, peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease. Inflammatory diseases of the urinary system, which are identified in 9.95%, were represented mainly by pyelonephritis and cystitis. Diseases of the respiratory system are identified in 8.96% of hospital patients (asthma, pneumonia).

In our study, all the main five classes of drugs were prescribed according to the protocol for diagnosis and treatment of arterial hypertension, in addition, preparations of imidazoline receptor agonists were prescribed.

Among antihypertensive drugs, the largest share is diuretics 64,17%. Among the diuretics furosemide 37.8%, torasemide – 2,49%, spironolactone – 23,88%. The presence of COPD does not limit the use of diuretics for the treatment of concomitant hypertension. On the next place, angiotensin II receptors blockers, their share 36,83%. Of them most often prescribed valsartan – 22,9%, then losartan – of 12.94%. A calcium antagonist was used in 33 to 83% of patients. Diltiazem was administered at 30,35% of patients, verapamil – from 1,99%, amlodipine – blocker of slow calcium channels 3 gene-

rations, providing antianginal and hypotensive action – 1,49% of patients. Angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitors) was used in of 18.91% of patients. Share fosinopril – 8.46%, perindopril – 8.96%, Enap – 1.49%. In our study beta-blockers were prescribed to 13.44% of patients. Of them bisoprolol – 12,49%, metoprolol – 0,5%. Moxonidinum agonist II – imidazoline receptors was administered at 8.46% of the patients.

As evidenced by clinical experience, monotherapy of hypertension in patients with COPD is not effective. For the treatment of such patients the combination of several drugs is requires. In the treatment of hypertension, combination of 2,3 or more antihypertensive drugs is used.

With AH of 3rd degree and COPD of moderate severity, such combinations of antihypertensive drugs were used:

- ACE inhibitor+Beta-blockers+diuretic – 27,54%;
- blockers angiotensin receptors+agonists imidazine receptor+Ca channel blockers – 14.49%;
- diuretic+imidazine receptor agonists+angiotensin II receptor blockers – 13,04%.

At AH 2 degrees and COPD of moderate severity were used diuretics 34,29% and angiotensin II receptor blockers 25,71%.

At AH of 3 degrees and COPD of a serious degree:

- blockers of angiotensin II receptors+diuretics – 38.24%;
- angiotensin II receptor blockers+imidazine receptor agonists – 11.76%.

With grade 3 hypertension and COPD of mild degree:

- diuretics+ACE inhibitors+Ca channel blockers – 35.71%;
- $\beta$ -adrenoblockers+angiotensin II receptor blockers+Ca channel blockers – 7.14%.

In the treatment of patients with COPD most prescribed drugs Xanthines+GCs 67,66%. Of these, ephyllin+prednisolone – 61,69%, ephyllin+dexamethasone of 5.97%. Expectorant drugs are used in 65.17%. Among them ambroxolom – 73,31%. Beta-agonists, which were appointed at the 29,35% of patients. Among them budesonidum+Formoterolum – 9,45%, salbutamol – 12.97%, ipratropii bromidum+phenoterolum – 5,97%, salmeterolum+fluticasonum – of 3.48%. The proportion of antibiotics was 36,81%. Among them, cephalosporins 30,34%, macrolides of 4.98 %, the penicillins of 1.49%. Among cephalosporins Cefazolin – 17,41%, ceftriaxo-

num – 10,97%. Presented by the macrolides clarithromycin, which was used in 4.98% of patients. Amoxicillin included in penicillin group were prescribed at the 1.49% of patients. The share of glucocorticosteroids is 3.48%. The largest share was made by the drug budesonidum.

“The health quartet includes” (Based treatment of age-related diseases):

- Sex hormones (correction of estrogen / gestogen and androgen deficiency)
- Vitamin D – D hormone (vitamin D deficiency – a 21st century pandemic)
- Omega 3 polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA)
- Preparations of  $\alpha$ -lipoic (thioctic) acid (oxidative stress – pandemic of the 21st century)

### CONCLUSIONS

In patients with AH and COPD, concomitant somatic diseases were noted in 73.63% of patients. The most common diseases were the nervous, cardiovascular and digestive system.

In the analysis of case histories of patients identified a great variety of treatment regimens, which used a combination of different medicines. Among antihypertensive drugs diuretics, angiotensin II receptor blockers and calcium channels blockers are often used. Frequently, combinations of 2 or 3 drugs from various groups were used. The most commonly used combinations are: angiotensin II receptor blockers+diuretics, and ACE inhibitor+beta adrenoblockers+diuretic.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**СЕРДАЛИЕВА Д.М., МЫРЗАБЕК Б.Т.,  
САТБАЕВА Э.М., СЕЙТАЛИЕВА  
А.М., АНАНЬЕВА Л.В.,**

*С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің  
Медицина факультетінің 2 курс магистранты;  
фармакология кафедрасының меңгерушісі,  
медицина ғылымдарының кандидаты, доценті;  
медицина ғылымдарының кандидаты, доценті*

### References:

1. Романов П. «Рациональная фармакотерапия»: лицом к лицу с практикующим врачом. // Фарм.весник. – 2002. – №32. – С. 2-3.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России. // Фармацевтический мир. – 1997. – №2. – С. 10-12.
3. Бикметова Т. Эффективность должна быть доказана. – Фармацевтический вестник. – 2002. – №25. – С. 6.
4. Лебедева Т. Гаранты надежной информации. – Фарм.вестник. – 2002. – №16. – С. 7.
5. Niewoehner D.E, Rice K, Cote C., et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143: 317-326.
6. Мирошниченко Ю.В., Наркевич И.А. Роль и место фармакоэкономических стандартов системе управления лекарственным обеспечением. – Экономический вестник фармации. – 2002. – №7. – С. 45-50.

## ЖАСҚА БАЙЛАНЫСТЫ ТУЫНДАЙТЫН АУРУЛАРДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

Бұл мақалада артериальді гипертензия және өкпенің созылмалы обструктивті ауруы бар пациенттерге фармакоэпидемиологиялық зерттеу жасалған. Дәрілік заттарды тағайындаудың, ауру ағымы мен ауырлық дәрежесіне байланысты қосарланған терапия сараптаманың мәліметтері келтірілді, фармакотерапияда жиі тағайындалатын ем жолдары анықталды.

**Түйін сөздер:** фармакоэкономика, артериальная гипертензия, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, жасқа байланысты туындайтын аурулар.

### РЕЗЮМЕ

**СЕРДАЛИЕВА Д.М., МЫРЗАБЕК Б.Т., САТБАЕВА  
Э.М., СЕЙТАЛИЕВА А.М., АНАНЬЕВА Л.В.,**

*магистрант 2 курса обучения медицинского факультета; кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии; кандидат медицинских наук, доцент, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова*

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В статье приведены результаты фармакоэпидемиологического анализа лечения больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Приведены данные назначений лекарственных средств, анализ комбинированной терапии при различной степени тяжести и течении заболеваний, выявлены наиболее часто назначаемые схемы фармакотерапии.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, возраст-ассоциированные заболевания.

ШАПОВАЛОВА В.А.<sup>1</sup>, ШАПОВАЛОВ В.В.<sup>2</sup>, ХМЕЛЕВСКОЙ Н.А.<sup>3</sup>,

доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования<sup>1</sup>; доктор фармацевтических наук, профессор, начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации<sup>2</sup>; главный специалист отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации<sup>3</sup>, г. Харьков, Украина

## ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПОВЫШЕНИЮ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

В настоящее время в Украине есть ряд проблемных вопросов, касающихся недостаточной доступности медицинских услуг для сельских жителей, в том числе и по ассортименту лекарственных средств.



### АННОТАЦИЯ

В статье приводится научное обоснование необходимости разработки организационно-правовых мероприятий по повышению доступности лекарственных средств для сельского населения с позиции судебной фармации в условиях реформирования здравоохранения на региональном уровне. На основании анализа научной литературы выделено пять направлений, способствующих повышению доступности лекарственных средств в сельской местности. Предложена методика разработки организационно-правовых мероприятий по повышению доступности лекарственных средств в сельской местности, состоящая из 4-х этапов. Полученные результаты способствовали дальнейшей разработке нормативных инициатив по совершенствованию фармацевтического законодательства.

**Ключевые слова:** судебная фармация, организационно-правовые мероприятия, доступность лекарственных средств, сельская местность.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общегосударственная программа реформирования системы здравоохранения Украины продолжает совершенствоваться. Приведенные в этой программе мероприятия носят глобальный характер, однако остаются нерешенными проблемы, касающиеся недостаточной доступности медицинских и фармацевтических услуг для граждан и пациентов, что особенно характерно для сельского населения. Усугубляется ситуация за счет большого расстояния между пунктами реализации лекарственных средств (ЛС) в сельской местности (СМ), где они представлены в виде фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП) и амбулаторий общей практики семейной медицины (АОПСМ). Имеет место существенная диспропорция доступности фармацевтических услуг для сельского и городского населения по ассортименту ЛС. Также тяжелым остается бремя личных расходов сельского населения, связанное с поиском и преодолением

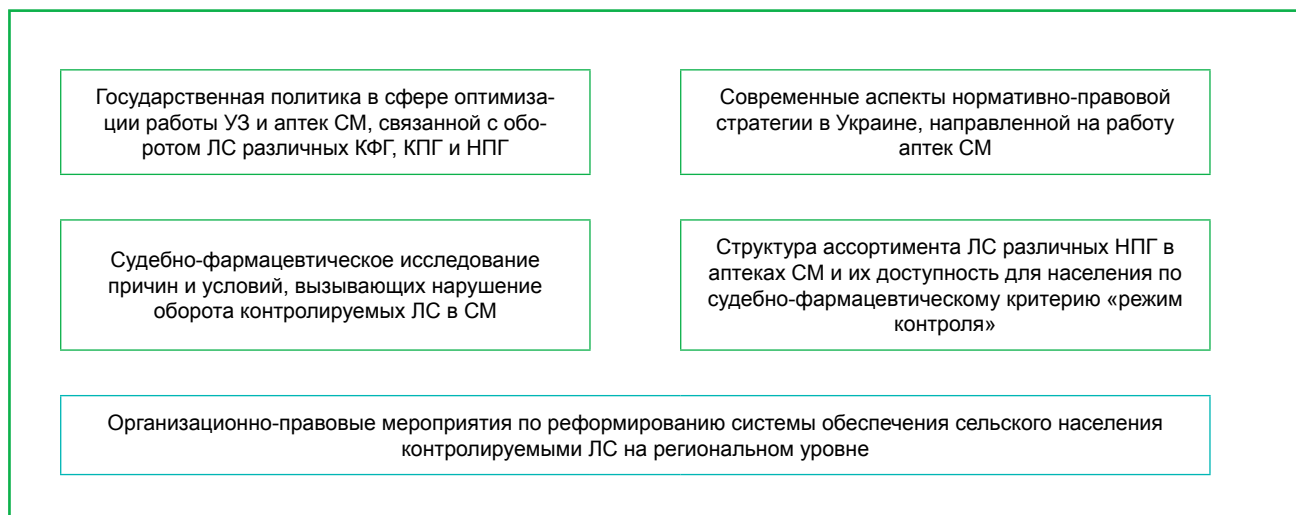


Рисунок 1 – Основные пути достижения поставленной цели

больших расстояний для обеспечения собственных потребностей в определенных ЛС [5, 11, 18-20, 23].

По мнению В.П. Бобрук, А.Д. Благуи и И.В. Котлинского, для решения обозначенной проблемы необходимо высокопрофессиональное кадровое обеспечение, увеличение количества аптек и аптечных пунктов коммунальной формы собственности при условии их бюджетного содержания из областных и районных советов и прочие мероприятия. [4]. В связи с вышеизложенным проблема повышения доступности ЛС для населения в СМ остается актуальной и своевременной.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С позиции судебной фармации научно обосновать необходимость разработки организационно-правовых мероприятий по повышению доступности ЛС для сельского населения в условиях реформирования здравоохранения на региональном уровне.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования стали данные научной литературы, статистические данные МОЗ Украины, специализированных Интернет сайтов, нормативно-правовые акты. Организационно-правовые и судебно-фармацевтические исследования проводились в СМ Харьковской области на базе коммунальных учреждений здравоохранения (КУЗ) – центральных районных больниц и их структурных подразделений в форме ФАПов и АОПСМ, а также на базе коммунальных предприятий здравоохранения (КПЗ) – центральных районных аптек. В ходе исследований применялись методы нормативно-правового, документального, системного, сравнительного и судебно-фармацевтического анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее А.В. Пересыпкиным впервые была обоснована и отработана методика исследования развития сельской аптечной сети в Украине и на региональном

уровне. Анализ тенденций развития аптечной сети в СМ показал значительное увеличение аптек частной формы собственности и уменьшение государственной и коммунальной. [12].

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что фармацевтическим компаниям экономически нецелесообразно открывать аптечные пункты в селах. Поэтому ЛС поставляются в сельскую местность в недостаточном количестве и ассортименте, имеют место случаи реализации ЛС в сельских магазинах, почтовых отделениях частными лицами, которые не имеют надлежащего фармацевтического или медицинского образования, несоблюдение условий хранения и отпуска ЛС [8, 13-17, 21, 22].

Из вышеизложенного следует, что есть необходимость использования организационно-правовых и судебно-фармацевтических подходов к изучению системы обеспечения сельского населения ЛС через ФАПы и АОПСМ, построения модели формирования оптимального ассортимента ЛС с учетом их классификационно-правовой группы (КПГ) в сельских аптеках всех форм собственности, составления матрицы потребительских предпочтений ЛС в СМ.

В результате изучения современного состояния фармацевтического обеспечения населения в СМ (на основании обобщения судебно-фармацевтической практики) определены основные пути достижения поставленной цели (рисунок 1).

Кроме того, в условиях реформирования первичного звена медико-фармацевтической помощи в СМ при разработке мероприятий по повышению доступности ЛС для населения необходимо использовать 2-уровневый подход – изучение доступности контролируемых ЛС и изучение доступности ЛС других КПГ, который должен учитывать судебно-фармацевтические аспекты оборота контролируемых ЛС в СМ на региональном уровне. Методика разработки организационно-правовых мероприятий по повышению доступности ЛС в СМ приведена на рисунке 2.

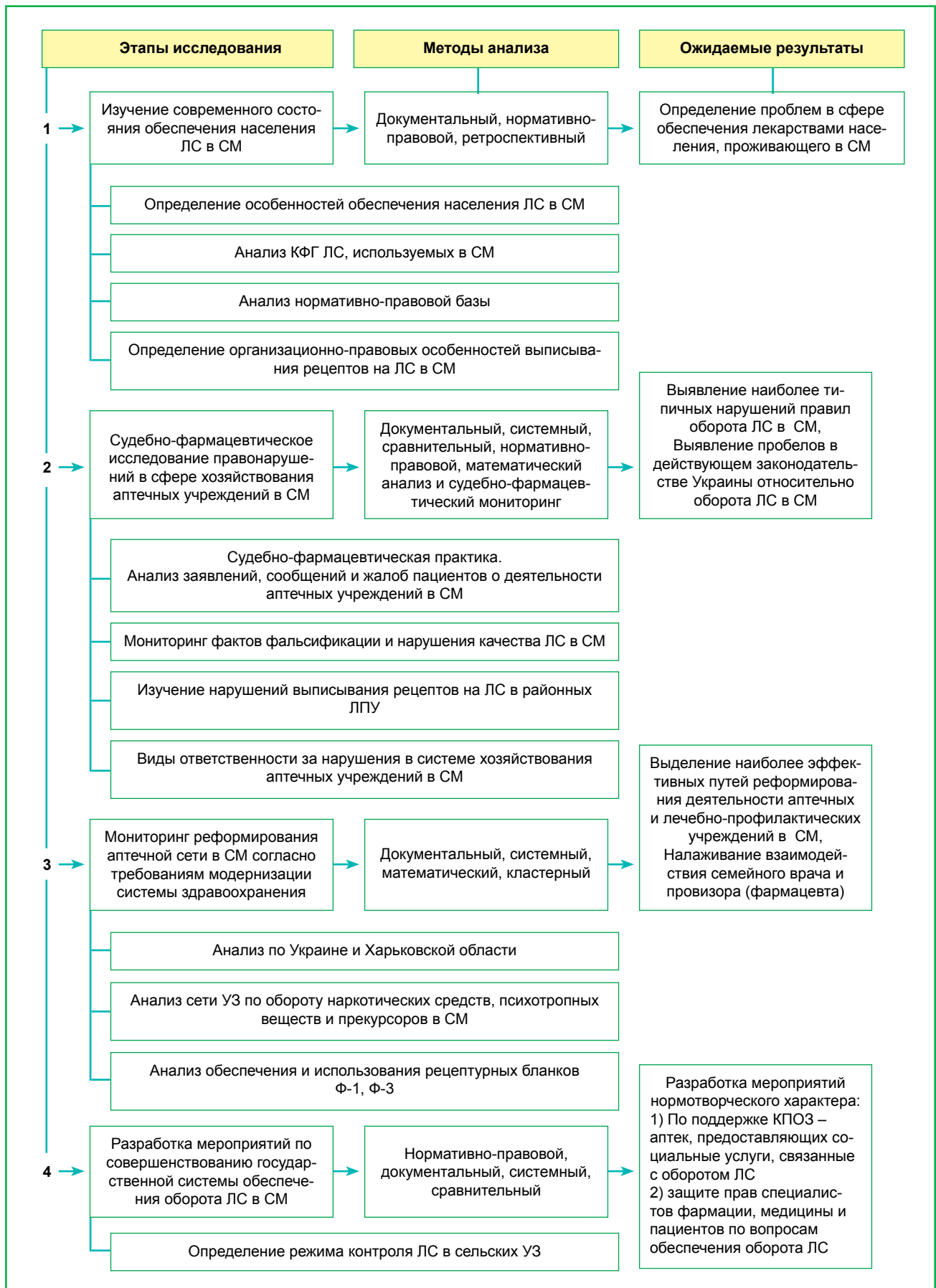


Рисунок 2 – Методика разработки организационно-правовых мероприятий по повышению доступности ЛС в СМ

В результате использования предложенной методики (рисунок 2) в работу учреждений здравоохранения (УЗ) и аптек СМ, а также в учебный процесс медицинских, фармацевтических ВУЗов внедрены следующие методические рекомендации: «Организационно-правовые особенности реализации пилотного проекта по совершенствованию государственной системы обращения лекарственных средств для лечения пациентов с гипертонической болезнью на основе медицинского и фармацевтического права», «Региональный формуляр лекарственных средств» (ежегодное обновление), «Организационно-правовые меры реимбурсации лекарственных средств, оборот которых осуществляется по рецептам врача, формы Ф-1 для лечения пациентов с гипертонической болезнью на основе медицинского и фармацевтического права» и т.д. [1-3].

Полученные результаты исследований являются основой для разработки нормативных инициатив по совершенствованию статей Закона Украины от 04.04.1996 г. №124/96-ВР «О лекарственных средствах», Закона Украины от 19.11.1992 г. №2802-ХІІ «Основы законодательства Украины о здравоохранении».

По результатам организационно-правовых исследований предложены изменения в приказ МЗ Украины от 19.07.2005 г. №360 «Об утверждении Правил выписывания рецептов и требований-заказов на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, Порядка отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек и их структурных подразделений, Инструкции о порядке хранения, учета и уничтожения рецептурных бланков и требований-заказов», приказ МЗ Украины от 31.10.2011 г. №723 «Об утверждении Лицензионных условий осуществления хозяйственной деятельности по производству лекарственных средств, оптовой, розничной торговли лекарственными средствами» и некоторых других [6,7,9,10].

Таким образом, научно обоснована необходимость проведения дальнейших организационно-правовых исследований по повышению доступности ЛС для сельского населения с позиции судебной фармации в условиях реформирования здравоохранения на региональном уровне.

### ВЫВОДЫ

1. На основании анализа научной литературы выделено пять направлений, способствующих повышению доступности лекарственных средств в сельской местности, среди которых судебно-фармацевтическое изучение причин и условий, вызывающих нарушения оборота контролируемых лекарственных средств, определение структуры ассортимента ЛС различных номенклатурно-правовых групп в аптеках сельской местности

### Литература:

1. Авторське право 46092, Україна. Організаційно-правові особливості реалізації пілотного проекту з удосконалення державної системи обігу лікарських засобів для лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою на засадах медичного і фармацевтичного права. / І.М. Шурма, О.В. Галацан, В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов (мол.), Ю.В. Васіна,

и их доступность для сельского населения по судебно-фармацевтическому критерию «режим контроля».

2. Предложена методика повышения доступности лекарственных средств в сельской местности, состоящая из 4-х этапов, на основании которых предлагается разработка организационно-правовых мероприятий в условиях реформирования здравоохранения на региональном уровне. Использование запланированных методов анализа на каждом этапе будет способствовать достижению ожидаемых результатов.

3. Полученные результаты будут использованы при дальнейшей разработке нормативных инициатив по совершенствованию фармацевтического законодательства, в частности, статей Закона Украины «О лекарственных средствах», Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении» и приказов МЗ Украины №360 от 19.07.2005 г. и №723 от 31.10.2011 г.

### SUMMARY

SHAPOVALOVA V.A.<sup>1</sup>, SHAPOVALOV V.V.<sup>2</sup>, HMELEVSKOY N.A.<sup>3</sup>,

*doctor of pharmacy, professor, head of the medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy department of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education<sup>1</sup>; doctor of pharmacy, professor, head of pharmacy branch of the Healthcare Department of the Kharkiv Regional State Administration<sup>2</sup>; chief specialist of the pharmacy branch of the Healthcare Department of the Kharkiv Regional State Administration<sup>3</sup>, Kharkiv, Ukraine*

### ORGANIZATIONAL AND LEGAL MEASURES TO IMPROVE THE AVAILABILITY OF MEDICINES IN COUNTRYSIDE AREAS IN THE HEALTHCARE REFORM

#### (FORENSIC AND PHARMACEUTICAL ASPECTS)

The article provides a scientific grounding for the development of organizational and legal measures to improve access to medicines to the countryside population from the perspective of forensic pharmacy in a regional healthcare reform. Based on the analysis of the scientific literature highlighted five ways to help improve the availability of medicines in countryside areas. Proposed the method for developing of the organizational and legal measures to improve the availability of medicines in countryside areas, which includes 4 stages. The results contributed to the further development of regulatory initiatives on the improvement of the pharmaceutical legislation.

**Keywords:** forensic pharmacy, organizational and legal measures, availability of medicines, countryside area.

Д.О. Агапов, О.Т. Размадзе, О.В. Севрюков, А.І. Румянцев, М.О. Хмелевський, О.В. Півоваров (Україна). – №46398; заявл. 21.08.12; опубл. 22.10.12.

2. Авторське право 46228, Україна. Регіональний формуляр лікарських засобів Харківської області на засадах медичного і фармацевтичного права: методичні рекомендації (серія: медичне і фармацевтичне право). / І.М. Шурма, О.В. Галацан, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов (мол.), С.М. Негрецький, Н.Г. Малініна, Ю.В. Васіна, Л.М. Ірза, Г.М. Сіроштан, М.О. Хмелевський, Е.В. Супрун (Україна). – №46483; заявл. 03.09.12; опубл. 02.11.12.

3. Авторське право 56401, Україна. Медичне та фармацевтичне право: контент-аналіз обігу лікарських засобів в закладах охорони здоров'я на принципах формулярної системи. / В.В. Шаповалов (мол.), О.О. Рищенко, В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, Н.М. Рязанцева, М.О. Хмелевський (Україна). – №56817; заявл. 10.07.14; опубл. 09.09.14.

4. Бобрук В.П. Організація фармацевтичного забезпечення сільського населення Вінничини / В.П. Бобрук, О.Д. Благун, І.В. Котлінський // Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: Зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25-26 вересня 2014 р., Львів: Растр-7, 2014. – С. 16-18. [Режим доступу]: [http://oef.adfarm.com.ua/datastore/pdf/Conference\\_proceedings%20Lviv%202014.pdf](http://oef.adfarm.com.ua/datastore/pdf/Conference_proceedings%20Lviv%202014.pdf).

5. Вивчення судово-фармацевтичних ризиків в організації фармацевтичної справи в сільській місцевості на засадах фармацевтичного права. / О.В. Галацан, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.О. Хмелевський. // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 200-204.

6. Закон України від 04.04.1996 р. №124/96-ВР «Про лікарські засоби» [Електронний ресурс]: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>.

7. Закон України від 19.11.1992 р. №2802-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я». [Електронний ресурс]: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.

8. Івахненко Ю. Село і ліки. [Режим доступу]: <http://www.slideshare.net/ssuser/ec7e01/ss-59887441>.

9. Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. №360 «Про затвердження Правил випускання рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробів медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень». [Електронний ресурс]: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>.

10. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. №723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами». [Електронний ресурс]: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11>.

11. Організаційно-правові заходи впливу держави на реформування і модернізацію галузі охорони здоров'я на засадах фармацевтичного і медичного права / Галацан О.В., Шаповалова В.О., Хмелевський М.О., Шаповалов В.В. // Довженківські читання: проблема привабливості наркологічної допомоги. Від служби до послуги: Матеріали XIV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 95-й річч. з дня народж. Засл. лікаря України, Нар. лікаря СРСР О.Р. Довженка, 9-10 квіт. 2013 р. – Х.: Вид-во «Плеяда», 2013, с. 71-75.

12. Пересипкін, О.В. Судово-фармацевтичне обґрунтування обігу лікарських засобів із психоактивними властивостями різних номенклатурно-правових груп: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». / О. В. Пересипкін. – Харків, 2013, 24 с.

13. Судово-фармацевтичне вивчення порушень обігу контрольованих лікарських засобів в закладах охорони здоров'я сільської місцевості. / Ю.В. Васіна, В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, М.О. Хмелевський. // Сборник научных трудов Sworld. – Иваново: Маркова АД, 2014. – ISSN 2224-0187. – Т. 30, вып. 3 (36). – С. 59-70.

14. Судово-фармацевтичні дослідження наслідків наркозлочинності в Україні: захист прав громадянина, людини, хворого і пацієнта (підозрюваного, обвинуваченого, засудженого) на засадах доказової медицини і фармації / В. В. Шаповалов (мол.), Ю.В. Васіна, В.О. Радіонова, О.Т. Размадзе, М.О. Хмелевський. // Український вісник психоневрології. – 2012. – Том 20, вип. 3. – С. 259.

15. Фармацевтическое право: актуальность повышения квалификации специалистов фармации, работающих в сельской местности. / В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, Н.А. Хмелевский, Н.В. Лаптева. // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84), додаток. – С. 113-114.

16. Фармацевтическое право: проблемы и риски в организации работы коммунальных аптечных учреждений в сельской местности. / А.В. Галацан, В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, Н.А. Хмелевский. // Человек и лекарство: Юбил. XX Рос. нац. конгр., 15-19 апр. 2013 г.: тезисы докл. – Москва, 2013, 314 с.

17. Фармацевтичне право в державній системі мінімізації судово-фармацевтичних ризиків при обігу лікарських засобів у сільській місцевості / О.В. Галацан, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.О. Хмелевський. // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 2. – С. 96-101.

18. Шаповалов В.В. Реформирование системы здравоохранения на основе европейского, медицинского и фармацевтического права: развитие аптечной инфраструктуры сельской местности как гаранта доступа населения к обороту психоактивных веществ. / В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, Н.А. Хмелевский. // Человек и лекарство: XXII Рос. нац. конгр., 6-10 апр. 2015 г. – Москва, 2015, 285 с.

19. Шаповалов В.В. Фармацевтическое право как базовая основа в реализации государственных мер по повышению уровня доступности населения к лекарственным средствам в сельской местности. / В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, Н.А. Хмелевский. // Человек и лекарство: XXI Рос. нац. конгр., 7-11 апр. 2014 г.: тезисы докл. – Москва, 2014, 357 с.

20. Шаповалов В.В. Фармацевтичне право як основа державної політики щодо ризиків в організації роботи аптек сільської місцевості. / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, М.О. Хмелевський // Фармаком. – 2013. – №3. – С. 87-90.

21. Шаповалова В.О. Судово-фармацевтичне вивчення чинників припинення ліцензійної діяльності з обігу лікарських засобів на селі. / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.О. Хмелевський. // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №5. – С. 35-42.

22. Шаповалова В.О. Судово-фармацевтичне вивчення чинників збитковості сільських комунальних підприємств охорони здоров'я – аптек на засадах фармацевтичного права. / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.О. Хмелевський. // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 2 (79). – С. 171-174.

23. Шаповалова В.О. Судово-фармацевтичне вивчення світового досвіду збитковості аптек сільської місцевості відповідно до норм фармацевтичного права. / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.О. Хмелевський. // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 2 (75), додаток. – С. 60-66.

УДК 342.951:[61+615]+615.1

**ШАПОВАЛОВА В.А.<sup>1</sup>, ШАПОВАЛОВ В.В.<sup>1</sup>, ШАПОВАЛОВ В.В.<sup>2</sup>, ЗБРОЖЕК С.И.<sup>3</sup>, РАДИОНОВА В.А.<sup>1</sup>,**  
*доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования<sup>1</sup>; доктор философии, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования, адвокат<sup>1</sup>;*  
*доктор фармацевтических наук, профессор, начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации<sup>2</sup>; кандидат фармацевтических наук, заместитель заведующего секретариата Комитета по вопросам здравоохранения Верховного Совета Украины<sup>3</sup>; кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования<sup>1</sup>, г. Харьков, Украина*

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФАРМАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ РЕЖИМА КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПСИХОАКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

**Употребление рецептурных лекарственных средств, синтетических стимуляторов и новых ПАВ вместо традиционных наркотиков или в сочетании с ними стирает различия между потребителями конкретных наркотиков, вызывая в последние годы взаимосвязанные или циклично повторяющиеся всплески наркопотребления и связанные с ним последствия для здоровья [2].**



### АННОТАЦИЯ

В статье представлены основные классификационно-правовые группы психоактивных веществ. Систематизированы диагностические коды и диагностические критерии зависимости от психоактивных веществ в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Установлено, что среди лиц женского пола наиболее часто фиксируется немедицинское применение диазепамов, феназепамов, лоразепамов, клоназепамов и хлордиазепоксида. Проведен судебно-фармацевтический анализ полинаркомании среди молодежи, который показал наиболее частые комбинации психоактивных веществ с лекарственными средствами (например, опий экстракционный с дипразинном). Установлено, что запрет, ограничение

оборота психоактивных веществ и ужесточение режима контроля лекарственных средств не решает проблемы наркотизации населения.

**Ключевые слова:** доказательная фармация, судебная фармация, режим контроля лекарственных средств, психоактивные вещества, женщины, полинаркомания.

### ВВЕДЕНИЕ

Важной составляющей рациональной фармакотерапии является реализация принципов доказательной медицины и доказательной фармации, направленных на обеспечение высокого качества жизни пациентов. Под доказательной медициной следует понимать подход, направление и технологию сбора, мони-



торинга, анализа, обобщения, оценки и интерпретации научно-практической информации о находящихся в обороте лекарственных средствах (ЛС), которые отпускаются по рецепту и без рецепта врача [22].

В свою очередь, доказательная фармация – это новый подход, направление и технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации относительно всех этапов оборота (разработка, доклинические исследования, клинические испытания, контроль качества, регистрация, лицензирование, хранение, отпуск, транспортировка, назначение, выписка рецептов, введение в организм пациента, уничтожение и прочее) ЛС различных номенклатурно-правовых и классификационно-правовых групп. Кроме того, доказательная фармация – это новый подход к системе правоотношений врач – пациент – провизор. Ранее нами было предложено более полное определение данного термина: доказательная фармация – это фармация, которая базируется на доказательствах, под которыми подразумевается система количественных и качественных критериев, характеризующих эффективность, безопасность, качество и доступность ЛС [17,20]. При этом доказательная фармация включает понятие профиля безопасности ЛС при рациональном медицинском применении. Известно, что нерациональное употребление и злоупотребление ЛС приводит к различным расстройствам здоровья. В частности, об этом свидетельствуют случаи злоупотребления ЛС с психоактивными свойствами или психоактивными веществами (ПАВ). Изучению вопросов, связанных с оборотом ПАВ и ЛС с психоактивными свойствами, их злоупотреблением и последствиями для здоровья,

посвящены исследования А.В. Пересыпкина, Ю.В. Васиной, О.А. Курыжевой и др. [1,7,11,12,23]. В связи с тем, что среди населения учащаются случаи немедицинского употребления лекарственных средств с психоактивными свойствами, а также злоупотребления ими с другими ПАВ, остается актуальным изучение их режима контроля.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности режима контроля лекарственных средств с психоактивными свойствами с позиции доказательной фармации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования стали данные научной литературы, Интернет-источников, правоохранительных органов, нормативные правовые акты, инструкции для медицинского применения ЛС. При изучении проблемы использовались нормативно-правовой, документальный, сравнительный и судебно-фармацевтический методы анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях среди населения наблюдается нерациональное употребление и злоупотребление ПАВ различных классификационно-правовых групп, которые также встречаются и в составе ЛС. Нерациональное употребление и злоупотребление ЛС, которые не являются психоактивными (ацетилсалициловая кислота, антацидные средства, витамины, гормоны, слабительные ЛС), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10),



Рисунок 1 – Классификационно-правовые группы психоактивных веществ

рублифицируется в разделе F 55 (лекарственная зависимость) [8,9,22].

Психоактивным называется вещество, влияющее на психическое состояние организма с нарушением сознания и формированием аддиктивной зависимости [10,20,22]. Основные классификационно-правовые группы ПАВ приведены на рисунке 1.

Среди указанных классификационно-правовых групп (рисунок 1) встречаются ПАВ, входящие в состав ЛС, которые являются предметом злоупотребления среди пациентов наркологического профиля: трамадол (наркотическое средство), диазепам (психотропное вещество), дифенгидрамин и зопиклон (сильнодействующие ЛС), клонидин (сильнодействующее и одурманивающее ЛС), настойка боярышника (спирт этиловый) и другие.

Таким образом, на основании вышеизложенного, к лекарственным средствам с психоактивными свойствами относится любое вещество или комбинация веществ (одного или нескольких АФИ и вспомогательных веществ), которые имеют психоактивные свойства, предназначенные для лечения или профилактики заболеваний у людей, нерациональное применение и злоупотребление которыми влияет на психическое состояние организма с нарушением сознания и формированием аддиктивной зависимости. При этом зависимость проявляется потребностью в постоянном и регулярном приеме ЛС с психоактивными свойствами (ПАВ). Основными признаками зависимости являются: непреодолимая тяга к ПАВ, психическая и физическая зависимость. Синдром физических и психологических нарушений, который развивается после резкого прекращения употребления ПАВ или фармакологического блокирования его действия, называется абстинентным синдромом [20,22]. Составляющие и симптомы абстинентного синдрома приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Составляющие абстинентного синдрома [20]

№ п/п	Абстинентный синдром	Симптомы
1.	Вегетативные нарушения	Общий и локальный гипергидроз, гиперемия кожных покровов
2.	Соматические нарушения	Повышение артериального давления, тахикардия, тошнота, рвота, болевой синдром
3.	Неврологические нарушения	Тремор тела, конечностей, нарушение координации движений, ходьбы
4.	Психические нарушения	Сниженное настроение, тревога, бессонница, раздражительность, астения

Согласно МКБ-10, аддиктивным расстройствам здоровья в результате нерационального употребления ПАВ соответствуют следующие диагностические коды [9,22]:

F 10 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления алкоголя;

F 11 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления опиоидов (маковая соломка, омнопон, морфин, промедол, героин);

F 12 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления каннабиноидов (марихуана, гашиш);

F 13 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления седативных или снотворных веществ (диазепам, фенobarбитал);

F 14 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления кокаина;

F 15 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления психостимуляторов (амфетамин, кофеин);

F 16 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления галлюциногенов (ЛСД, псилоцибин, мескалин);

F 17 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления табака (никотин);

F 18 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате употребления летучих растворителей (диэтиловый эфир, клей «Момент», закись азота, пары бензина);

F 19 – психические и поведенческие расстройства здоровья в результате сочетанного употребления нескольких ПАВ (трамадол+опиоиды, героин+алкоголь, алкоголь+дифенгидрамин).

При этом диагностическими критериями зависимости от вышеперечисленных ПАВ являются наличие у пациента сильной потребности или необходимости принимать ПАВ, нарушение способности контролировать прием ПАВ (начало и окончание употребления, дозировка), физиологическое состояние отмены, при котором прием ПАВ прекращается или уменьшается, признаки изменения толерантности (увеличение дозы ПАВ, необходимой для достижения эффекта, ранее получаемого более низкими дозами, либо её снижение), прогрессирующий отказ от альтернативных интересов в пользу употребления ПАВ, продолжение употребления ПАВ, не смотря на очевидные вредные последствия [9]. Также к диагностическим критериям зависимости от ПАВ наркологи относят деградацию личности (в том числе при никотинизме), уверенность зависимого в возможности самостоятельно прекратить употребление ПАВ, феномен «последнего раза» (анозогнозия). Диагноз устанавливается при наличии не менее трех из перечисленных выше признаков, возникающих в течение определенного времени прошедшего года.

По данным Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODC), женщины чаще, чем мужчины, прибегают к немедицинскому потреблению транквилизаторов и опиоидов. В свою очередь, мужчины чаще женщин употребляют каннабис, кокаин или амфетамины [2].

Злоупотребление транквилизаторами среди лиц женского пола вызывает особую обеспокоенность, так как они обладают наиболее токсикогенными свойствами. Среди женщин, в основном, фиксируется злоупотребление такими ЛС, как диазепам (сибазон, реланиум), феназепам, лоразепам, клоназепам и

хлордиазепоксид (элениум), а также нитразепамом (радедорм, эуноктин) и алпразоламом (ксанакс). В результате длительного немедицинского применения указанных ЛС развивается толерантность и абстинентный синдром [18, 19].

Немедицинское употребление рецептурных лекарственных средств, синтетических стимуляторов и новых ПАВ вместо более традиционных наркотиков или в сочетании с ними стирает различия между потребителями конкретных наркотиков, вызывая в последние годы взаимосвязанные или циклично повторяющиеся всплески наркопотребления и связанные с ним последствия для здоровья [2].

По мнению ученых и наркологов, злоупотребление несколькими видами ПАВ одновременно, что особенно распространено среди молодежи, носит название «полинаркомания», диагностические критерии которой приведены в разделе F 19 МКБ-10. При изучении особенностей полинаркомании нами предложена следующая трактовка данного термина: полинаркомания – это совместное сочетанное употребление ПАВ разных классификационно-правовых (КПГ) и номенклатурно-правовых групп (НПГ) без назначения врача с целью злоупотребления (например, совместное употребление наркотических средств и ядовитых веществ, наркотических средств и психотропных ве-

Таблица 2 – Особенности режима контроля ЛС, которыми злоупотребляют в комбинации с ПАВ

Торговое название	INN1	Режим контроля в Украине			Международный контроль
		КФГ2 (код АТС)	КПГ3	НПГ4	
Баклофен	Baclofen	Миорелаксанты центрального действия (M03BX01)	Общая группа	Рецептурная	–
Диазепам	Diazepam	Анксиолитики. Группа бензодиазепина (N05CBA 01)	Психотропные вещества	Рецептурная, ПКУ	Психотропное вещество (список IV) 6
Дипразин	Promethazine	Антигистаминные средства для системного применения. Производные (R06AD02)	Сильнодействующие ЛС	Рецептурная, ПКУ	–
Зопиклон	Zopiclone	Снотворные и седативные средства (N05CF01)	Сильнодействующие ЛС	Рецептурная, ПКУ	–
Калия перманганат	Potassium permanganate	Антисептические и дезинфицирующие средства. Антитоксины (D08AX06 и V03AB18)	Прекурсоры	До 3 г – безрецептурная, больше 3 г – рецептурная	Вещество (таблица 1) 7
Клофелин	Clonidine	Гипотензивные средства. Антиадренергические средства центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов (C02AC01)	Сильнодействующие ЛС	Рецептурная, ПКУ	–
Кодеина фосфат	Codeine	Алкалоиды опиума и производные (R05DA04)	Наркотические средства	Рецептурная, ПКУ	Наркотическое средство (список II) 8
Левометицилин	Chloramphenicol	Антибактериальные средства для системного применения. Амфениколы. Хлорамфеникол (J01BA01)	Общая группа	Рецептурная	–
Мепробамат	Meprobamate	Анксиолитики. Небензодиазепиновые транквилизаторы (N05CX01)	Психотропные вещества	Рецептурная, ПКУ	Психотропное вещество (список IV) 6
Натрия оксидибутират (соль ГОМК)	Sodium oxybate	Средства для общей анестезии (N01AX11)	Психотропные вещества (ГОМК – Таблица 3, список 2)	Рецептурная, ПКУ, нельзя выписывать рецепт на ЛС для в/в введения, отпускается в ЛПУ по требованию-накладной	Психотропное вещество (список II) 6
Нитроглицерин	Glyceryl trinitrate	Вазодилататоры, применяемые в кардиологии. Органические нитраты (C01DA02)	Общая группа	Таблетки – безрецептурная, концентрат для раствора для инфузий – рецептурная	–
Спазмолекс	Comb drug	Анальгетики (N02AC54)	Общая группа	Рецептурная, ПКУ	–
Супрастин	Chloropyramine	Антигистаминные средства для системного применения (R06AC03)	Общая группа	Таблетки – безрецептурная, раствор для инъекций – рецептурная	–
Трамадол	Tramadol	Анальгетики. Опиоиды. Трамадол (N02AX02)	Наркотические средства	Рецептурная, ПКУ	–
Фенибут	Phenibut	Психостимулирующие и ноотропные средства (N06BX22)	Общая группа	Безрецептурная	–
Фенобарбитал	Phenobarbital	Противоэпилептические средства (N03AA02)	Психотропные вещества	Рецептурная, ПКУ	Психотропное вещество (список IV) 6
Циклодол	Trihexyphenidyl	Противопаркинсонические препараты. Антихолинергические средства. Тригексифенидил (N04AA01)	Ядовитые ЛС	Рецептурная, ПКУ	–
Эргометрин	Ergometrine	Препараты, повышающие тонус и сократительную активность миометрия. Алкалоиды спорыньи (G02A B03)	Прекурсоры	Рецептурная	Вещество (таблица 1) 7

Примечание: 1INN – международное непатентованное наименование (МНН), 2КФГ – клинико-фармакологическая группа, 3КПГ – классификационно-правовая группа [13, 15], 4НПГ – номенклатурно-правовая группа [14, 16, 21], 5ПКУ – предметно-количественный учет, 6 – Конвенция о психотропных веществах 1971 года [5], 7 – Конвенция Организации Объединенных Наций о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 1988 года [6], 8 – Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года с поправками [3].

ществ, наркотических средств и сильнодействующих веществ, наркотических средств и ЛС общей группы, наркотических средств и алкоголя, наркотических средств и никотина) [1].

Судебно-фармацевтический анализ ситуации, связанной с распространением полинаркомании, показал, что наиболее часто злоупотребляют такими комбинациями ПАВ с ЛС, как опий экстракционный+дипразин, героин+фенобарбитал, марихуана+зопиклон, маковая солома+левомицетин, марихуана+трамадол, алкоголь+супрастин, никотин+трамадол, никотин+диазепам, алкоголь+баклофен, алкоголь+фенибут, ацетон+циклодол, калия перманганат+спазмолекс, каннабис+нитроглицерин, опий экстракционный+натрия оксибутират и другие.

Среди указанных в комбинациях ПАВ законодательством Украины запрещен оборот особо опасных наркотических средств опия, героина, каннабиса, маковой соломы [4,13] и разрешен оборот алкогольных напитков (спирт этиловый) и табачных изделий (никотин) с незначительными ограничениями.

Особенности режима контроля ЛС, которыми злоупотребляют в комбинации с ПАВ, приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что под международным контролем находятся [3,5,6] психотропные вещества диазепам, мепробамат, натрия оксибутират (соль ГОМК), фенобарбитал, наркотическое средство кодеин и прекурсоры калия перманганат и эргометрин. При этом в Украине к контролируемым ЛС с особым режимом контроля [13,15] относятся сильнодействующие ЛС – зопиклон, прометазин (дипразин) и клонидин (клофелин), ядовитое ЛС тригексифенидил (циклодол), наркотическое средство трамадол. Среди анализируемых ЛС наиболее доступными являются ЛС общей группы: баклофен, хлорамфеникол (левомицетин), нитроглицерин, спазмолекс (комбинированный препарат), флоропирамин (супрастин) и фенибут.

Не смотря на запреты, ограничение оборота ПАВ и ужесточение режима контроля ЛС в легальном обороте, необходимые для пациентов наркологического профиля вещества им предоставляются в нелегальном секторе, что способствует росту наркомании и наркопреступности. Поэтому политика государства по противодействию наркомании должна быть, в первую очередь, направлена на развитие института семьи, духовных ценностей, культуры и морали, начиная с детского возраста, так как от атмосферы в семье зависит будущее ребенка.

Таким образом, изучены основные понятия с точки зрения доказательной фармации, важные при определении режима контроля ЛС с психоактивными свойствами.

### ВЫВОДЫ

Предложены определения терминов «доказательная фармация», «лекарственное средство с психоактивными свойствами» и «полинаркомания». Представле-

ны классификационно-правовые группы психоактивных веществ. Систематизированы диагностические коды и диагностические критерии зависимости от психоактивных веществ в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Установлено, что среди лиц женского пола наиболее часто фиксируется немедицинское применение транквилизаторов, в результате чего развивается зависимость, толерантность, абстинентный синдром и сопутствующие заболевания.

По результатам судебно-фармацевтического анализа полинаркомании среди населения установлено, что чаще всего фиксируется сочетанное злоупотребление таких комбинаций психоактивных веществ с лекарственными средствами, как опий экстракционный+дипразин, героин+фенобарбитал, марихуана+зопиклон, маковая солома+левомицетин, марихуана+трамадол, алкоголь+супрастин, никотин+трамадол и тому подобные.

Определены особенности режима контроля лекарственных средств, применяемых наркозависимыми в комбинациях с психоактивными веществами и обладающих психоактивными свойствами. Установлено, что под международным контролем находятся психотропные вещества диазепам, мепробамат, натрия оксибутират (соль ГОМК), фенобарбитал, наркотическое средство кодеин и прекурсоры калия перманганат и эргометрин. При этом в Украине к контролируемым ЛС с особым режимом контроля относятся зопиклон, прометазин (дипразин) и клонидин (клофелин).

Установлено, что запрет, ограничение оборота и ужесточение режима контроля лекарственных средств с психоактивными свойствами не решают проблемы наркотизации населения. Поэтому необходимо изучать особенности режима контроля лекарственных средств с психоактивными свойствами в рамках доказательной фармации в системе последипломного образования врачей и провизоров, которые непосредственно связаны с оборотом лекарственных средств.

### SUMMARY

**SHAPOVALOVA V.A.<sup>1</sup>, SHAPOVALOV V.V.<sup>1</sup>,  
SHAPOVALOV V.V.<sup>2</sup>, ZBROZHEK S.I.<sup>3</sup>,  
RADIONOVA V.A.<sup>1</sup>,**

*doctor of pharmacy, professor, head of the department of medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate education<sup>1</sup>; PhD, associate professor of the department of medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, advocate<sup>2</sup>; PhD, Deputy Head of the Secretariat of the Committee on the Protection of the Supreme Council of Health of Ukraine<sup>3</sup>; PhD, associate professor of the department of medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education<sup>1</sup>, Kharkov, Ukraine*

## EVIDENCE-BASED PHARMACY: PARTICULARITIES OF CONTROL REGIME FOR MEDICINES WITH PSYCHOACTIVE ATTRIBUTES

The article presents main classification and legal groups of psychoactive substances. Systematized diagnostic codes and diagnostic criteria for substance dependence according to the International Classification of Diseases of the 10th revision. Found that among females the most frequently recorded non-medical use of diazepam, fena-

zepam, lorazepam, clonazepam and chlordiazepoxide. Conducted forensic and pharmaceutical analysis of the polydrug abuse among young people, which showed the most frequent combinations of psychoactive substances with drugs (e.g., opium extraction with diprazin). Found that the prohibition, restriction of circulation of psychoactive substances and medicines does not solve the problem of drug addiction among population.

**Keywords:** evidence-based pharmacy, forensic pharmacy, medicines' control regime, psychoactive drugs, women, polydrug abuse.

### Литература:

1. Васина, Ю.В. Организационные исследования судебной фармации относительно противодействия наркотизации молодежи психоактивными веществами: автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». / Ю.В. Васина. – Харьков, 2009, 24 с.
2. Всемирный доклад о наркотиках 2016: резюме. – UNODC, 2016. – 35 с.
3. Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года (с поправками). [Электронный ресурс]: [http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/1961\\_Schedules/ST\\_CND1\\_Add1\\_Rev2\\_r\\_V1603029.pdf](http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/1961_Schedules/ST_CND1_Add1_Rev2_r_V1603029.pdf).
4. Закон Украины «О наркотических средствах, психотропных веществах и прекурсорах» от 15.02.1995 №60/95-ВР (с изменениями от 28.12.2015). [Электронный ресурс]: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/60/95-вр>.
5. Конвенция о психотропных веществах 1971 года. [Электронный ресурс]: [http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/1971\\_Schedules/Revision1\\_2015/ST\\_CND\\_1\\_ADD2\\_Rev1\\_r\\_V1600361.pdf](http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/1971_Schedules/Revision1_2015/ST_CND_1_ADD2_Rev1_r_V1600361.pdf).
6. Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 1988 года. [Электронный ресурс]: [http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int\\_Drug\\_Control\\_Conventions/1988\\_Tables/1988\\_Tables\\_2015/STCND1ADD3Rev1r\\_V1502800.pdf](http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/1988_Tables/1988_Tables_2015/STCND1ADD3Rev1r_V1502800.pdf).
7. Курышева, О.А. Судебно-фармацевтическое предупреждение аддиктивной зависимости и наркопреступности среди несовершеннолетних: автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». / О. А. Курышева. – Харьков, 2011. 24 с.
8. Лекарственные средства в наркопсихофармакологии. / Под ред. В.А. Шаповаловой, В.В. Шаповалова. – Х.: Прапор, 2002, 592 с.
9. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии. / Под ред. В.А. Шаповаловой, П.В. Волошина, А.В. Стефанова и др. – Х.: Факт, 2003, 784 с.
10. Минко А.И. Наркология в вопросах и ответах. / А.И. Минко, И.В. Линский. – Серия «Медицина для всех». – Ростов н/Д: Феникс, Х.: Торсинг, 2003, 480 с.
11. Пересыпкин А.В. Судебно-фармацевтическое обоснование оборота лекарственных средств с психоактивными свойствами разных номенклатурно-правовых групп: автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». / А.В. Пересыпкин. – Харьков, 2013, 24 с.
12. Петренко В.А. Организационно-правовые исследования лекарственной коррекции никотиновой токсикомании: автореф. дисс. на соиск. научн. степени канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». / В.А. Петренко. – Харьков, 2010, 24 с.
13. Постановление КМУ от 06.05.2000 №770 «Об утверждении Перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров». [Электронный ресурс]: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-п>.
14. Приказ МЗ Украины от 14.05.2003 №210 «Об утверждении критериев отнесения наркотических (психотропных) лекарственных средств, содержащих малое количество наркотических средств или психотропных веществ и прекурсоров, к категории лекарственных средств, которые отпускаются без рецептов, и Перечня этих средств». [Электронный ресурс]: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20030514\\_210.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20030514_210.html).
15. Приказ МЗ Украины от 17.08.2007 №490 «Об утверждении Перечня ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств». [Электронный ресурс]: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070817\\_490.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070817_490.html).
16. Приказ МЗ Украины от 19.07.2005 №360 «Об утверждении Правил выписывания рецептов и требований-накладных на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, порядка отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек и их структурных подразделений, Инструкции о порядке хранения, учета и уничтожения рецептурных бланков и требований-накладных». [Электронный ресурс]: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>.
17. Словарь терминов по фармацевтическому праву и судебной фармации. / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, А.С. Абрисов и др. // Лекарства Украины. – 2005. – №9 (приложение). – С. 213-236.
18. Судебно-фармацевтическое изучение особенностей злоупотребления психоактивными веществами среди наркобольных женщин: метод. реком. / В.А. Радионова, В.В. Шаповалов (к.ф.н.), В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова. – Х., 2012, 60 с.
19. Токсикомания. [Электронный ресурс]: <http://narcolikvidator.ru/toksikomaniya.html>.
20. Фармацевтическое законодательство : уч. пособ. (серия: фармацевтическое право). / Под ред. В. А. Шаповаловой. – [2-е изд.]. – Х.: НФаУ, 2010, 142 с.
21. Фармацевтическое право в безопасном самолечении. Лекарственные средства, которые отпускаются без рецепта врача. / Под ред. В.В. Шаповалова. – Х.: Скорпион, 2010, 1200 с.
22. Фармацевтическое право в наркологии. / Под ред. В.А. Шаповаловой, И.К. Сосина, В.В. Шаповалова. – Х.: Факт, 2004, 800 с.
23. Шаповалов В.В. Организационно-правовые подходы к разработке комбинированных лекарственных средств на основе психоактивных веществ для предупреждения и лечения наркомании: автореф. дисс. на соиск. научн. степени доктора фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». / В.В. Шаповалов. – Киев, 2005, 44 с.

МНТИ: 76.29.48

КОЖАБЕКОВА Т.А.<sup>1</sup>, АМИРЕЕВА Г.Ж.<sup>2</sup>, КОЖАХМЕТОВА А.Ж.<sup>1</sup>, МИРЗАХМЕТОВА Н.Х.<sup>1</sup>,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, курс №2<sup>1</sup>; заведующая отделением гинекологии БСНП г. Алматы<sup>2</sup>; резиденты кафедры акушерства и гинекологии, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>

# ИЗУЧЕНИЕ ПРИЧИН НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

## (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ И ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

При неразвивающейся беременности (missed abortion) происходит гибель эмбриона (плода) без появления признаков угрожающего выкидыша. Чаще этот тип прерывания беременности наблюдается при привычном невынашивании, гиперандрогении, аутоиммунных нарушениях и прочем. Диагноз подтверждается при ультразвуковом исследовании.



### АННОТАЦИЯ

Сравнительное изучение анамнестических, клинических и гистологических исследований показало, что ведущими причинами развития неразвивающейся беременности чаще становятся воспалительные заболевания женских половых органов (73,6%) и острые вирусные инфекции (62,6%).

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, причины, алгоритм обследования.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся аборт (missed abortion), то есть гибель эмбриона или плода на раннем сроке беременности с длительной задержкой его в полости матки.

Частота невынашивания беременности в популяции составляет 20%. В структуре невынашивания частота привычного выкидыша колеблется от 5% до 20%, а неразвивающейся беременности – 45-88,6% от числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [1,2,3,4].

Неразвивающаяся беременность – комплекс патологических симптомов, включающий в себя внутриутробную гибель плода (эмбриона), патологическую инертность миометрия и нарушения системы гемостаза. Код по МКБ: 10 O02.1 Несостоявшийся выкидыш. [5,6,7]

Актуальность этой проблемы связана не только с масштабами репродуктивных потерь, но и с неблагоприятным прогнозом, поскольку значительная часть перенесённых ранее эпизодов замершей беременности впоследствии «перестраивается» в привычное невынашивание. [8,9,10]

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ведущие этиопатогенетические факторы у пациенток с неразвивающейся беременностью. Определить алгоритм обследования и прегравидарную подготовку.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ анамнестических, физикальных и лабораторно-инструментальных данных 1 350 паци-

енток, госпитализированных в гинекологическое отделение БСНП г. Алматы за 6 месяцев (4 месяца – 2016 г, 2 месяца – 2017 г.). Среди всех пролеченных больных у 91 пациентки (6,7%) установлено наличие неразвивающейся беременности.

Для достижения цели изучался возрастной состав пациенток, их социальный статус, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, паритет с характеристикой течения беременности и родов в анамнезе, данные клинических проявлений, ХГЧ, УЗИ органов малого таза и гистологического исследования соскоба из полости матки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Распределение беременных по возрасту показало, что максимальное количество пациенток – в возрасте наивысшей репродуктивной активности – 25-31 лет. Социальный статус: работающие – 41(45%), домохозяйки – 32(35,1%), студентки – 18(19,7%).

При этом в исследуемой группе в 11 (12%) случаях неразвивающейся беременности отмечено у первородящих, в 67 (73,6 %) – у повторнородящих, и 13 (14,2%) – у многорожавщих женщин.

Анализ частоты встречаемости неразвивающейся беременности по срокам позволил отметить, что наиболее часто данная патология наблюдалась от 5-9 недель в 85 случаях беременности (93,4%), реже, в 16-17 недель – у 6 пациенток (6,5%).

Подробное изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с неразвивающейся беременностью показало, что отягощенный акушерский анамнез выявлен в 65 случаях (71,4%), при этом самопроизвольное прерывание беременности чаще имело место, в том числе привычное невынашивание, у 42 пациенток (46,1%), а в 10 случаях в анамнезе – неразвивающаяся беременность (10,9%).

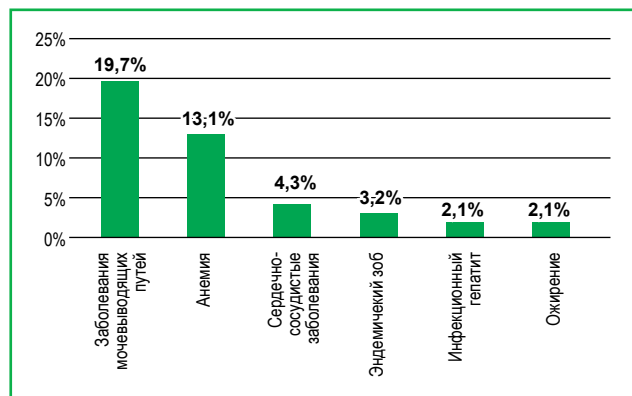


Рисунок 1 – Перенесенные экстрагенитальные заболевания

Как видно из диаграммы (рисунок 1), из числа исследованных беременных в анамнезе экстрагенитальной патологией страдали 45%, из них почечной патологией – 19,7%, анемией – 13,1%, заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 4,3%, эндемическим зубом – 3,2%, инфекционным гепатитом и нару-

шением жирового обмена – 2,1% соответственно. Анализ заболеваний мочевыводящих путей в исследуемой группе показал, что наиболее частым заболеванием был пиелонефрит.

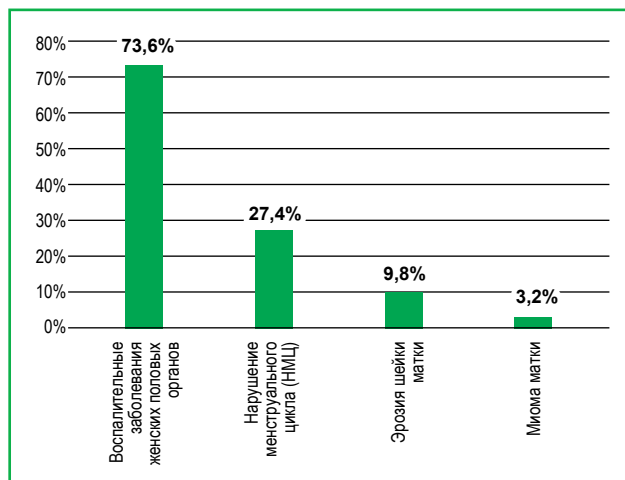


Рисунок 2 – Структура и частота гинекологической заболеваемости

Особого внимания заслуживает структура и частота гинекологических заболеваний у женщин с неразвивающейся беременностью, которая представлена на диаграмме (рисунок 2). Все женщины до беременности наблюдались и лечились по поводу различных гинекологических заболеваний, чаще встречались воспалительные заболевания женских половых органов – в 67 случаях (73,6%), нарушение менструального цикла – в 25 случаях (27,4%), эрозия шейки матки и миома матки в анамнезе – в 9,8% и 3,2% соответственно.

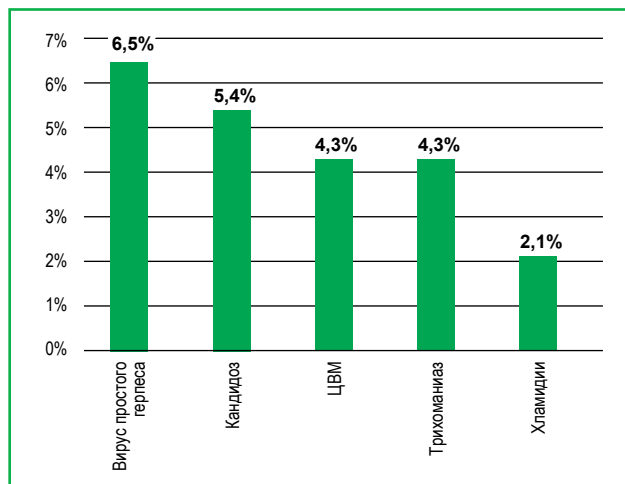


Рисунок 3 – Заболевания, передающиеся половым путем

Большое значение в настоящее время имеют инфекции, передаваемые половым путем или сексуально-трансмиссивные заболевания, представленные на диаграмме (рисунок 3): вирус простого герпеса – 6,5%, кандидоз – 5,4%, хламидии – 2,1%, цитомегаловирус и трихомоноз – в 4,3% соответственно. Стремитель-

ный рост частоты воспалительных заболеваний, передаваемых половым путем, определил высокую инфицированность девочек и женщин молодого возраста.

Течение предыдущих родов у пациенток с неразвивающейся беременностью – 53 родоразрешения (58,2%). Из них срочные роды – у 45 (85%) и преждевременные роды – у 8 (15%) пациенток. Роды осложнились слабостью родовой деятельности у 4 (7,5%) пациенток, из числа обследованных в анамнезе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 2 (3,7%) пациенток, что способствовало оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения, патологическая кровопотеря – у 3 (5,6%) пациенток. Рубец на матке после одного или двух кесаревых сечений у 7 пациенток – в плановом порядке (13,2%). Перинатальные потери зафиксированы в 2 случаях (3,7%).

Как правило, в 75% случаев в I триместре беременности происходит гибель эмбриона, и только потом развивается клиническая картина угрозы прерывания беременности или самопроизвольного аборта.

У исследуемых пациенток клинические признаки неразвивающейся беременности были крайне скудными на фоне прекращения увеличения размеров матки и их несоответствия сроку беременности. В 12 (13,1%) случаях матка была увеличена за счет наполнения ее кровью при отслойке плодного яйца.

Беременные отмечали исчезновение субъективных признаков беременности. Периодически отмечались мажущие кровянистые выделения из половых путей и спастические боли в животе. Хорионический гонадотропин в крови женщин с неразвивающейся беременностью находился на предельно низком уровне или полностью отсутствовал.

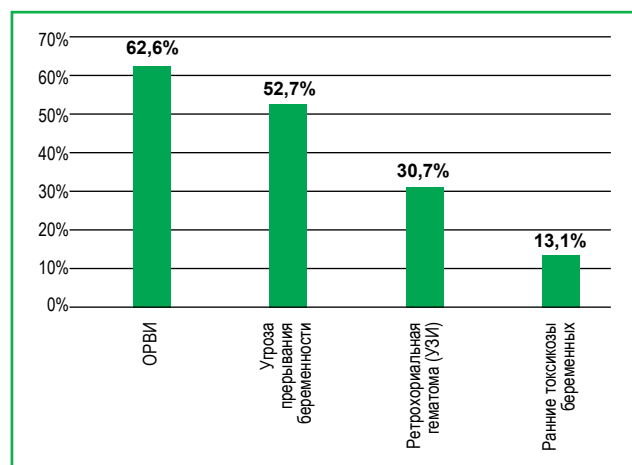


Рисунок 4 – Клиническое течение настоящей беременности

Анализ течения настоящей беременности приведен в диаграмме (рисунок 4). В ней представлены данные об осложнениях течения беременности в исследуемой группе. Так, острые вирусные инфекции перенесло большинство пациенток с неразвивающейся беременностью 57 (62,6%). Беременность

протекала на фоне угрозы прерывания в 48 (52,75%) случаях, из них в 28 (30,7%) по УЗИ определена ретрохориальная гематома. Ранний токсикоз выявлен у 12 (13,1%) пациенток.

Диагностика неразвивающейся беременности проведена по результатам ультразвукового исследования при отсутствии сердцебиения плода. Выявлена анэмбриония, то есть отсутствие эмбриона в полости плодного яйца после 5-6 недель беременности. При этом плодное яйцо имеет меньшие размеры, чем положено, а эмбрион не визуализируется.

Если эмбрион визуализируется, то без сердцебиения, также выявлена ретрохориальная гематома, представляющая собой скопление крови в месте отслойки плодного яйца от стенки матки.

После тщательного обследования и соответствующей подготовки женщины (проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития возможных осложнений) необходимо было прервать замершую беременность. Инструментальное удаление погибшего плодного яйца при неразвивающейся беременности проводилось с применением вакуум аспирации в 35 (38,4%) и кюретажа – в 31 (34%) случае, в сочетании с комплексом лечебно-профилактических мероприятий. Медикаментозное прерывание беременности мифепростоном, мизопростолом по схеме производилось в 25 (27,4%) случаях (из них в 4 (16%) случаях – по поводу остатков плодного яйца), применялось также инструментальное опорожнение полости матки.

Результаты гистологического исследования полученного материала показали элементы оболочек плодного яйца и некроз децидуальной ткани – у 37 (40,6%), признаки диффузного эндометрита – у 35 (38%), децидуит – у 19 (20,8%) пациенток.

После аборта, чтобы убедиться в полном удалении частей плода и плаценты, проведено ультразвуковое сканирование. После удаления плодного яйца при неразвивающейся беременности (независимо от выбранного метода прерывания) проводилось противовоспалительное лечение.

Таким образом, сравнительное изучение анамнестических, клинических и гистологических исследований соскоба из полости матки показало, что ведущими причинами развития неразвивающейся беременности чаще становятся воспалительные заболевания женских половых органов (73,6%), в частности, хронический эндометрит и острые вирусные инфекции (62,6%). Необходимо отметить, что причинами патологических процессов могут быть и инфекции, передающиеся половым путем, а именно вирус простого герпеса (6,5%), кандидоз (5,4%), хламидии (2,1%), цитомегаловирус и трихомоноз в 4,3% случаев соответственно.

После выписки из стационара, учитывая малосимптомность и латентность эндометрита, необходимо проведение стандартного обследования даже при отсутствии жалоб. Это микроскопическое исследование мазков, бактериологическое исследование,



ПЦР диагностика ИППП, исследование уровня гормонов, определение иммунореактивности организма, гемостазиограммы, УЗИ органов малого таза. Медико-генетическое консультирование рекомендуют парам с повторяющейся неразвивающейся беременностью.

#### Прегавидарная подготовка после неразвивающейся беременности:

- Назначение витаминно-минеральных комплексов.
- Оценка состояния микробиоценоза половых путей, при необходимости его коррекция.
- Выявление и лечение экстрагенитальных заболеваний.
- Медико-генетическое консультирование.
- Избавление от алкогольной, никотиновой, наркотической зависимости.

*Прогноз:* При проведении реабилитационной терапии в послеоперационном периоде беременность наступает приблизительно в 85% случаев, роды – в 70% случаев. Без восстановительной терапии – в 83 и 18% соответственно [1,2,3].

#### ВЫВОДЫ

При изучении причин неразвивающейся беременности выявлено, что ведущими в развития данной патологии чаще всего становятся воспалительные заболевания женских половых органов, острые вирусные инфекции, немаловажную роль играют и заболевания, передающиеся половым путем.

Нами подтверждено, что 72% женщин с неразвивающейся беременностью имеют отягощенный акушерский анамнез.

#### Литература:

1. Э.К. Айламазян. Акушерство и гинекология. – СПб., 2003, с. 244-250.
2. Э.К. Айламазян. Акушерство: национальное руководство. – М.: 2009, с. 242-250.
3. Актуальные аспекты акушерства, гинекологии и перинатологии. – Алматы, 2008, 32 с.
4. В.М. Сидельникова. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М.: МЕД пресс-информ, 2010, 224 с.
5. Актуальные аспекты акушерства, гинекологии и перинатологии. – Алматы, 2008, 105 с.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности, Москва, 2005.
7. Клинические протоколы диагностики и лечения невынашивания беременности МЗ РК от 2 сентября 2016 года. Протокол №15.
8. Carp H.A. Systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *GynecolEndocrinol*, 2012; 28:983-90.
9. Schindler A.E., Carp H. Druckmann R., et al. European progestin club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*, 2015;31(6):447-449.
10. Early pregnancy loss. *Practice Bulletin* №150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*, 2015; 125; 1258.

Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 52,75% случаев, из них в 30,7% по УЗИ определена ретрохориальная гематома.

Результаты гистологического исследования полученного материала показали элементы плодного яйца, некроз децидуальной ткани, признаки диффузного эндометрита, а так же децидуит.

При проведении прегавидарной подготовки и правильном ведении таких пациенток повышается вероятность наступления нормальной беременности.

#### SUMMARY

**KOZHABEKOVA T.A.<sup>1</sup>, AMIREEVA G.ZH.<sup>2</sup>, KOZHAKHMETOVA A.ZH.<sup>1</sup>, MIRZAKHMETOVA N.KH.<sup>1</sup>, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology course №2, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov<sup>1</sup>, Head of the Department of Gynecology of the Emergency Hospital of Almaty city<sup>2</sup>; residents of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov<sup>1</sup>**

#### STUDY/RESEARCH OF THE CAUSES OF UNDEVELOPED PREGNANCY (RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE ANALYSIS)

It was analyzed anamnestic, physical and laboratory-instrumental data of 1350 patients hospitalized into the gynecological department of the Emergency Hospital of Almaty city for 6 months. Among all the treated patients, 91 patients (6.7%) had an undeveloped pregnancy.

It was found that the leading and main causes of increasing of an undeveloped pregnancy are very often inflammatory diseases of female genital organs – 73.6%, acute viral infections – 62.6%. It is necessary to be noted that the causes of these pathological processes can also be sexually transmitted infections.

**Keywords:** undeveloped pregnancy, causes, examination algorithm.

МРНТИ: 76.29.53

**БИЩЕКОВА Б.Н., КАБЫЛ Б.К., КУДАЖАНОВА Ш.А., ТОКТАСЫНКЫЗЫ М.,  
МАРАСУЛОВА В., ГАДЖИЕВА З., КОЖАНОВА А., КАМИДОЛЛА Е.,**

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ассистент кафедры акушерства и гинекологии; врач, акушер-гинеколог высшей категории; студенты 7 и 4 курса, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова*

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Согласно пункта 1.2 приказа МЗ РК №404 от 17.06.2011 года «О мерах совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан», необходимо «обеспечить обязательное обследование всех родильниц на туберкулез методом флюорографии и (или) бактериоскопии в организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) или территориальных противотуберкулезных организациях (передвижные флюороустановки) в течение периода нахождения в организации родовспоможения до момента выписки».



### **АННОТАЦИЯ**

В республике Казахстан заболеваемость туберкулезом беременных и родильниц в 1,5-2,5 раза превышает показатели общей заболеваемости женщин. По данным различных авторов, среди женщин, заболевших туберкулезом в репродуктивном возрасте, частота туберкулеза во время беременности и в послеродовом периоде составляет от 1,9 до 26,5% [1,2].

В данной статье представлены результаты обследования 58 беременных, рожениц и родильниц, у которых в послеродовом периоде выявили патологические изменения в легких. После проведенного дообследования у большинства (86,2%) из них обнаружены явления хронического бронхита и остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких в стадии ремиссии, у 8 (13,8%) обследованных рожениц подтвержден туберкулез легких.

**Ключевые слова:** беременность, туберкулез, роды, послеродовый период.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Туберкулез является одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2013 г. в мире было зарегистрировано 9 млн новых случаев заболевания и 1,5 млн смертей от туберкулеза (Who Global tuberculosis report, 2014). Согласно статистическим сведениям, даже в экономически развитых странах каждый 5-й случай туберкулезного менингита заканчивается гибелью пациента [3].

В настоящее время остается высокой заболеваемость туберкулезом легких среди женщин репродуктивного возраста, в том числе и беременных. Это связано со значительным ухудшением эпидемиологической ситуации по туберкулезу в стране в течение

последних 20 лет. В 70% случаев заболеванию туберкулёзом подвержены лица 20-40 лет. Заболеваемость туберкулёзом и беременность вкупе составляет 37 случаев на 10 000 родов [4].

Патологический процесс во время беременности начинается остро и протекает менее благоприятно по сравнению с выявленным вне беременности туберкулезом. В большинстве случаев туберкулез у беременных бывает ограниченных форм. Процесс с поражением одной доли легкого наблюдается у 70-75% больных. Активный процесс, развившийся до беременности (который не лечили), на фоне беременности обычно прогрессирует. Не активный, стойко затихший процесс под влиянием беременности обычно не обостряется. Специфических факторов, влияющих на туберкулёз в течение беременности, родов и в послеродовой период, не установлено [5].

К основным методам диагностики туберкулёза относят микроскопию, бактериологическое исследование, рентгенологические исследования и туберкулиновые пробы. Сейчас применяют новые методы (радиометрический и метод олигонуклеотидных зондов) для идентификации возбудителя и обнаружения специфических участков ДНК микобактерий с помощью ПЦР [3].

Подозрение на туберкулёз лёгких возникает при обнаружении изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки. При подозрении на активный туберкулёз лёгких необходимо проведение рентгенологического исследования независимо от срока беременности. При рентгенографии у беременных используют средства, которые сводят к минимуму возможность лучевого повреждения плода [6].

Высокой диагностической ценностью обладает современный молекулярно-генетический метод обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте G-Хрегт, позволяющий не только выявить микобактерии туберкулеза, но и определить наличие множественной лекарственной устойчивости в течение короткого промежутка времени. [2]

Важную роль в диагностике туберкулёза при беременности играет флюорография членов семьи.

Ранняя диагностика туберкулеза зависит от остороженности врачей общей лечебной сети, так как большинство больных (60%) впервые госпитализируется в инфекционные и многопрофильные стационары.

По данным Корецкой Н.М., лечение беременных больных туберкулёзом рекомендовано проводить по общим принципам специфической терапии, но с учетом возможности тератогенного действия препарата на плод, а схема лечения выбирается с учетом формы и фазы туберкулезного процесса, лекарственной чувствительности возбудителя, сопутствующих и фоновых заболеваний, наличия осложнений. Четыре из основных противотуберкулезных препаратов – изониазид, рифампицин, пиперазидин и этамбутол – не обладают тератогенным действием, не представляя

опасности при лечении беременных женщин. Не опасен для беременных и ПАСК. [2]

Прерывание нежелательной беременности у женщин, больных туберкулезом легких, может привести к прогрессированию или обострению специфического процесса. В этой связи применение комбинированных оральных контрацептивов дает хороший контрацептивный и лечебный эффект, что ведет к улучшению качества жизни пациенток с туберкулезом легких. Необходимо отметить, что рифапимин и рифабутин снижают эффективность гормональных пероральных контрацептивов у женщин, принимающих противозачаточные таблетки, а протионамид и этионамид при длительном применении могут привести к нарушению менструального цикла. [2]

К настоящему времени в Алматы, как и по всему Казахстану, туберкулез беременных продолжает оставаться актуальной проблемой.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Целью исследования явилось своевременное выявление туберкулеза во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование проведено в акушерском стационаре 2-го уровня г. Алматы, в городском клиническом родильном доме №5. Согласно приказа МЗ РК №404 от 17.06.2011 года, всем родильницам на третьи сутки послеродового периода проведено флюорографическое исследование. Проанализированы 58 историй родов с подозрением на туберкулёз (по результатам флюорографии). Все беременные состояли на диспансерном учете в женской консультации, посетили участкового врача в среднем 6-8 раз.

Паритет родов: первородящие составили 29,3%, повторнородящие – 70,7%. Превалирующее большинство (94,8%) беременных – горожанки, остальные (5,2%) – жительницы села.

Анализ возвратного состава пациенток показал, что возраст обследованных колебался от 18 до 45 лет, средний возраст беременных составил 28,6±2,3 лет.

В анамнезе у 34,5% обследованных – различная экстрагенитальная патология, в том числе хроническая патология органов дыхания, составившая 17,2%. У 18,9% беременных акушерский анамнез был отягощен самопроизвольным абортom (12,06%), замершей беременностью (6,8%).

У 63,7% обследованных беременность протекала на фоне анемии различной степени тяжести, у 24,1% выявлены заболевания дыхательной системы (пневмония, хронический бронхит, ОРВИ осложненный трахеобронхитом, ринит, фарингит, обострение хронического гайморита), 6,8% беременных диагностирован хронический пиелонефрит в стадии обостре-

39,8% женщин на ранних сроках гестации получили лечение по поводу токсикоза первой половины беременности, в частности, рвоты беременных средней и тяжелой степени. У каждой четвертой (23,8%) течение беременности осложнилось угрожающим абортom, у каждой пятой (20,6%) беременной диагностировано маловодие и/или многоводие по результатам УЗИ. Инфекции половых путей выявлены у 10,3% обследованных, преимущественно это ВПГ, ЦМВ, кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз, уреаплазмоз, микоплазмоз.

Течение родов: у 39,6% беременных отмечен преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности – у 13,7%, синдром задержки роста плода – у 12,1% обследованных, в двух случаях роды осложнились преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

В 7 случаях (12,1%) роды завершились путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода и роженицы. Это преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, угрожающее состояние плода, безэффективность родовозбуждения при дородовом излитии околоплодных вод.

Длительность первого периода родов в среднем составила 7-8 часов, второго периода – 45-55 минут. Средняя масса тела новорожденных составила 3254,0+200,0 граммов. Из общего числа всех новорожденных 94,7% оценены при рождении по шкале Апгар на 7-8 баллов, остальные новорожденные – на 6-7 баллов.

Физиология родового акта характеризуется высокой стабильностью, не подвержена влиянию специфических инфекционных заболеваний. Туберкулез не оказывает большого влияния ни на один из периодов родов. Послеродовый период у родильниц в большинстве случаев имеет благоприятное течение [7].

По результатам флюорографии, проведенной на третьи сутки после родов, у 58 родильниц выявили патологические изменения в легких, то есть подозрение на туберкулез легких. Проведено полное клинико-лабораторное обследование, а именно:

- микроскопия МБ;
- G-Xpert;
- РG – обзорная рентгенограмма легких;
- туберкулиновые пробы;
- бактериологическое исследование мокроты;
- консультация фтизиатра.

После проведенного дополнительного обследования у большинства (86,2%) больных обнаружены явления хронического бронхита и остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких в стадии ремиссии. В 8 случаях (13,8%) подтвержден туберкулез легких, родильницы для дальнейшего наблюдения и лечения направлены в противотуберкулезный диспансер по месту жительства.

Так, по результатам нашего исследования, течение беременности и родов у пациенток с различны-

ми заболеваниями дыхательной системы, в том числе с туберкулезом легких, осложнилось анемией различной степени тяжести (63,7%), токсикозом первой половины беременности (38,9%), угрожающим абортom (23,8%), маловодием и/или многоводием (20,6%), преждевременным разрывом плодных оболочек (39,6%), аномалией родовой деятельности (13,7%), синдромом задержки роста плода (12,1%).

Туберкулез и беременность являются важной клинической проблемой не только для фтизиатров, но и для акушеров-гинекологов и педиатров. Только комплексное обследование женщин при подозрении на туберкулез позволяет повысить выявляемость активного туберкулеза легких во время беременности и в послеродовом периоде.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**БИЩЕКОВА Б.Н., КАБЫЛ Б.К., КУДАЖАНОВА Ш.А., ТОКТАСЫНҚЫЗЫ М., МАРАСУЛОВА В., ГАДЖИЕВА З., КОЖАНОВА А., КАМИДОЛЛА Е.,**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің акушерлік іс және гинекология кафедрасының доценті, медицина ғылымының кандидаты; акушерлік іс және гинекология кафедрасының ассистенті; жоғарғы санатты дәрігер акушер-гинеколог; 4 және 7 курс студенттері*

### ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Қазақстан республикасы бойынша туберкулезбен сырқаттанған жүкті және босанған әйелдер саны жалпы ауырушандық көрсеткішінен 1,5-2,5 есе жоғары. Көптеген ғалымдардың пікіріне сүйенсек, репродуктивті кезеңде туберкулезбен ауырған әйелдердің арасында, жүктілік және босанудан кейінгі кезеңде туберкулездің жиілігі 1,9-26,5 % құрайды.

Бұл мақалада босанудан кейінгі кезеңдегі зерттеу нәтижесінде өкпесінен патологиялық өзгерістер табылған 58 әйелдің сырқаттамасы бойынша жүктілік, босану және босанғаннан кейінгі кезеңде мәліметтер сарапталды. Өткізілген толық зерттеулерден кейін, 86,2%-да созылмалы бронхит пен өкпе туберкулезімен ауырғаннан кейінгі өзгерістер ремиссия сатысында, қалған 8 (13,8%) босанған әйелде өкпе туберкулезі дәлелденді.

**Түйін сөздер:** жүктілік, туберкулез, босану, босанғаннан кейінгі кезең.

### SUMMARY

**BISHEKOVA B.N., KABIL B.K., KUDWZHANOVA SH.A., TOCTASINKYZY M., MARASULOVA V., GADZIEVA Z., KOZANOVA A., KAMIDOLLA E.,**

*Candidate of medical science, associated professor, Department of obstetrics and gynecology; assistant Department of obstetrics and gynecology; obstetrician and gynecologist, doctors of the highest category;*

## PECULIARITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS DURING PREGNANCY

In the Republic of Kazakhstan, the incidence of tuberculosis in pregnant and puerperal women are 1,5-2,5 times higher than totally morbidity of women. According to various authors, among women who ill tuberculosis in their reproductive ages, the incidence of tuberculosis during

pregnancy and in the postpartum period ranges from 1,9% to 26,5%.

This article presents the results of survey of 58 pregnant women, Women in labor and puerperas, who in the postpartum period were diagnosed with pathological changes in the lungs. After the survey, the most (86.2%) had chronic bronchitis and residual changes after a history of pulmonary tuberculosis in remission, and 8 (13,8%) of women who were surveyed confirmed with pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** pregnant women, tuberculosis, labor, postpartum period.

### Литература:

1. Р.К. Джунусова, Р.Т. Тлеужан и др. Туберкулез у беременных. – Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и патологии. – №1,2,3. – 2013 г. – с. 175-179.
2. Н.М. Корецкая. Туберкулез, беременность и материнство. – Мать и Дитя в Кузбассе. – №1 (48) 2012. – С.12-19.
3. А.С. Ракишева, Г.Е. Тулепова, Г.А. Шопаева. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита. – Вестник КазНМУ. – №3. – 2015. – С. 155-157.
4. С.А. Ветушенко, Т.Г. Захарова. Частота и тяжесть осложнений беременности и родов у женщин с туберкулезом различной локализации в Красноярском крае. – Журнал акушерства и женских болезней, т. 13, выпуск 3/2014. – С. 58-65.
5. С.Н. Мнуани. Взаимодействие беременности, родов, послеродового периода и туберкулеза органов дыхания у женщин в условиях мегаполиса.: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2011, с. 31.
6. Алимбекова О.А., Калиева Л.К. Рентгенодиагностика туберкулеза женских половых органов. – Алматы, 2002 г., с. 114.
7. Drobac P.C., del Castillo H., Sweetland A. Treatment of multidrug resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 1689-1692.

### НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

#### Подписан Меморандум о взаимопонимании и двустороннем сотрудничестве с Китайской фармакопейной комиссией

В июне 2017 года в Синьцзяне состоялся Фармакопейный симпозиум, организованный Китайской фармакопейной комиссией и Национальным центром экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РК (НЦЭЛС). Мероприятие проходило в рамках концепции «Единый пояс – единый путь» и было посвящено актуальным проблемам в области развития фармакопейных стандартов.

В процессе симпозиума подписан Меморандум о взаимопонимании и двустороннем сотрудничестве с Китайской фармакопейной комиссией. Развитие фармакопейного сотрудничества двух стран началось с участия в Первом глобальном саммите фармакопей мира в Пекине в 2011 году, найдя продолжение в последующих фармакопейных саммитах и международных совещаниях фармакопей мира под эгидой ВОЗ. Меморандум подписан Генеральным секретарем Китайской фармакопейной комиссии Вэй ЧЖАНГОМ и от лица НЦЭЛС – руководителем Центра по совершенствованию ГФ РК и Фармакопеи ЕАЭС, главным редактором ГФ РК, доктором фармацевтических наук, профессором Ардак ТУЛЕГЕНОВОЙ.

В рамках Меморандума предусмотрен обмен опытом в создании и совершенствовании фармакопейных стандартов, экспертной оценки ЛС, а также в области борьбы с контрафактной и фальсифицированной продукцией. В процессе сотрудничества предполагается продолжение проекта по созданию Глобального фармакопейного индекса, начатого ранее по инициативе Фармакопейной конвенции США и Китайской фармакопейной комиссии. Перспективна разработка раздела в ГФ РК, посвященного средствам традиционной казахской медицины, пользующейся широкой известностью в Синьцзянь-Уйгурском регионе Китая, подобно стандартам Китайской фармакопеи на средства традиционной китайской медицины. Важная роль в сотрудничестве отведена совместной научно-практической, образовательной и издательской деятельности.

dari.kz,  
pharmkaz.kz

ИБРАЕВА А.К.<sup>1</sup>, ОСПАНОВА М.Б.<sup>2</sup>,

заведующая отделением соматики КФ «МУС» ННЦМД<sup>1</sup>; врач гастроэнтеролог, АО «Медицинский университет Астана»<sup>2</sup>, Астана

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ КИШЕЧНИКА В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ БИОСИМИЛЯРОМ ИНФЛИКСИМАБА ФЛАММЭГИСОМ (FLAMMEGIS)

**Доказательством аутоиммунного характера воспалительных заболеваний кишечника является наличие системности поражения и сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как гемолитическая анемия, интерстициальный фиброз легочной ткани, коллагенозы, тиреоидит.**

**Н**а сегодняшний день наблюдается тенденция к росту воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей, распространенность которого в различных регионах мира имеет различную частоту колебаний: язвенного колита (ЯК) – от 30 до 240 человек на 100 тысяч, болезни Крона (БК) – от 10 до 150 человек на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост ЯК составляет 5-30 случаев на 100 тысяч, а БК – 5-20 случаев на 100 тысяч населения [1-5]. При этом максимальные показатели зарегистрированы в северных регионах: странах Скандинавии, Северной Америки, Канаде и Израиле [4,6]. Распространенность ЯК всегда превышает распространенность болезни Крона, хотя рост заболеваемости этим недугом в последние 20 лет опережает рост заболеваемости язвенным колитом. Эту тенденцию можно объяснить не только истинным приростом заболеваемости, но и улучшением диагностики данной группы заболеваний благодаря разработке четких диагностических критериев. Отмечается более высокая заболеваемость в северных странах по сравнению с южными, что пока не удается объяснить какими-либо внешними факторами. В 30-50% случаев ВЗК манифестируют в детском возрасте. Основными задачами медикаментозной терапии ВЗК является индукция ремиссии и под-

держание ее в течение длительного периода. Медикаментозная терапия снижает риск долгосрочных осложнений, улучшая качество жизни пациентов за счет сокращения числа рецидивов.

Тем не менее, большинство пациентов имеют хроническое активное заболевание, часто требующее нескольких курсов системных стероидов, с последующим рецидивом симптомов на фоне снижения дозы стероидов или вскоре после их отмены. Применение кортикостероидов сопряжено с развитием ряда осложнений (иммуносупрессия, остеопороз, гипергликемия, синдром Кушинга, задержка роста, пептические язвы, гипертензия и прочее). Кроме того, все чаще встречаются рефрактерные формы воспалительных заболеваний кишечника, лечение которых с помощью глюкокортикоидов не дает ожидаемого эффекта. Такие пациенты считаются стероидозависимыми.

Биосимиляр – биотехнологический лекарственный препарат, подобный с произведенным впервые (оригинальным) лекарственным препаратом по качеству, безопасности, эффективности, представленный на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального лекарственного препарата. Разработка биосимиляров стала осуществимой благодаря уникальным достижениям в области биотехнологий, в частности, аналитических и технологических наук, а также технологиям производства.

Внедрение биологических препаратов в лечение больных ВЗК позволило контролировать заболевание у пациентов с непереносимостью и/или неэффективностью традиционной терапии. Одним из эффективных классов для лечения ВЗК являются ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Клинический эффект заключается в умень-

шении проявлений симптомов заболевания, индукции клинической ремиссии и заживлении слизистой оболочки кишечника.

Одним из первых представителей из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  является рекомбинантный препарат инфликсимаб, представляющий собой химерные моноклональные мышиные антитела к ФНО- $\alpha$ , соединенные с человеческим иммуноглобулином G1 (25% мышиного белка и 75% человеческого иммуноглобулина). Инфликсимаб специфически связывает человеческий ФНО- $\alpha$ , обладает высокой аффинностью к растворимому ФНО-тримеру и блокирует мембран-связанный ФНО.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценка эффективности и переносимости терапии биосимиляром инфликсимаба Фламмэгисом в ходе клинического наблюдения за состоянием конкретного пациента.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

Пациент Г., 16 лет, болен с 2014 года. Клинический диагноз: «Неспецифический язвенный колит». Жалобы на разжижение и учащение стула до 7-8 раз в сутки с примесью крови и слизи, боли в животе спастического характера до и во время акта дефекации. Находился на стационарном лечении в детском инфекционном отделении с острым гастроудоденитом и дисбактериозом кишечника. Лечение эффекта не дало. В феврале 2015 года поступил в Национальный научный центр материнства и детства (г. Астана) с язвенным колитом тяжелой степени и высокой степени активности. К тому же диагностировали катаральный рефлюкс гастрит, катаральный дуоденит и анемию легкой степени тяжести.

Заключение ФКС от 23.02.15 года: «Язвенный колит с тотальным поражением, степень активности максимальная».

После исключения специфического процесса (скрининг на туберкулез) и проведения дифференциальной диагностики БК назначен прием гормонов в течение 4 месяцев. В амбулаторных условиях пациент прекратил гормональную терапию самостоятельно. В июне 2015 г. повторно госпитализирован в связи с обострением состояния.

Заключение ФКС от 24.06.2015 года: «Язвенный колит, тотальное поражение, умеренная активность».

Заключение гистологического исследования от 26.06.2015 года: «Хронический эрозивный колит с обострением, хронический энтерит».

### **Литература:**

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь, 2002, 128 с.
2. Ekbohm A., Helmick C., et al. – Gastroenterol. –1991. – Vol. 100. – P. 350-358.
3. Langholz E., Munkholm P., et al. – Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 324. – P. 84-88.
4. Mendelof A.I. // Inflamm. Bowel Dis. – Ed. G. Jarnerot. – N. Y., 1992. – P. 15-34.
5. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R. – Gut. – 1996. – Vol. 3. – P. 690 – 697.
6. Molinie F. – Gut. – 2003. – Vol. 52. – Suppl. 6. – A 78.8.

Пациенту проведена коррекция дозы гормонов. На фоне принимаемой гормонотерапии отмечалась положительная динамика в виде эндоскопической ремиссии, купирования гемоколитического и болевого синдромов.

Заключение ФГДС от 12.11.2015 года: «Дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит 2 степени».

Заключение ФКС от 12.11.2015 года: «Язвенный колит, признаки эндоскопической ремиссии».

В марте 2016 года произошел рецидив в виде обострения гемоколитического синдрома.

Заключение ФКС от 26.02.16 года: «Эндоскопические признаки тотального колита, терминального катарального илеита. Признаки долихоосигмы».

Наблюдались тотальное поражение слизистой кишечника, диффузная гиперемия. Слизистая разрыхлена, контактно кровоточива, тусклая, с наличием единичных округлых линейных эрозий по типу «бульжной мостовой». Отмечалось наличие единичных псевдополипов, расположенных на стенках сосудов. Сосудистый рисунок не определялся, имелась неправильной формы неглубокая язва, покрытая грязно-желтоватым фибриновым налетом.

Патогистологическое заключение от 26.02.2016 года: «Морфологическая картина с учетом данных ФКС больше соответствует неспецифическому язвенному колиту».

Проведен консилиум по определению лечебной тактики, на котором было принято решение о проведении биологической терапии. Назначена и проведена индукция биосимиляром инфликсимаба Фламмэгисом с дозированием 5 мг/кг-235 мг в течение 2 и 6 недель терапии через каждые 8 недель.

Терапию проводили в соответствии с рекомендациями ЕССО. Результатом лечения явилась положительная динамика в виде купирования гемоколитического синдрома.

Заключение ФКС от 01.11.2016 года: «Признаки неспецифического язвенного колита в стадии ремиссии».

Слизистая на всем протяжении розовая, несколько разрыхлена, отсутствуют язвы, эрозии, псевдополипы, что соответствует стадии ремиссии. На протяжении всего периода лечения не было отмечено проявлений каких-либо побочных реакций.

### **ВЫВОДЫ**

В ходе наблюдения клинического случая отмечена эффективность Фламмэгиса: достигнута клиническая ремиссия, побочных явлений в ходе терапии на протяжении 24 недель не наблюдалось.

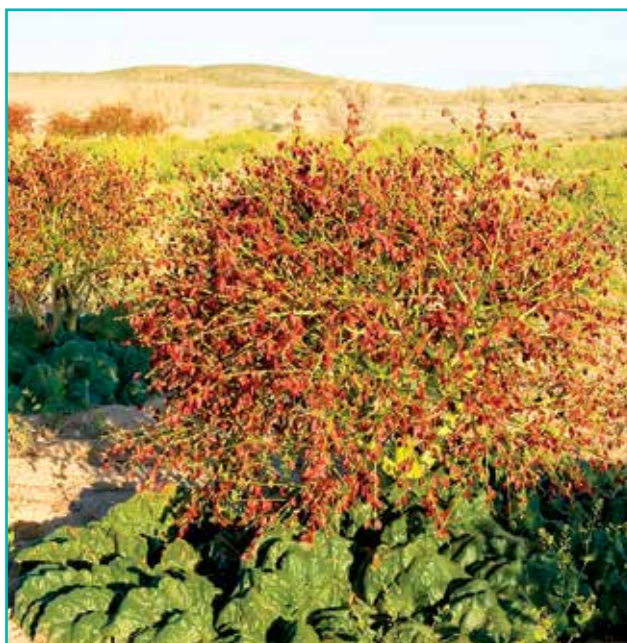
МРТИ: 76.31.31

**ЖУМАШОВА Г.Т.<sup>1</sup>, САЯКОВА Г.М.<sup>1</sup>, ГЕМЕДЖИЕВА Н.Г.<sup>2</sup>,**

*магистрант 2-го года обучения; кандидат фармацевтических наук, доцент, факультет фармации и технологии фармацевтического производства, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>; доктор биологических наук, заведующая лабораторией РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК<sup>2</sup>, Алматы*

## **ПРАВИЛА СБОРА, ЗАГОТОВКИ И ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РЕВЕНЯ ТАТАРСКОГО (RHEUM TATARICUM L.)**

**В статье представлены правила сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья – Ревеня татарского (*Rheum tataricum* L.). Исследование динамики накопления основных групп биологически активных веществ (антраценпроизводных) в разные вегетативные фазы позволило установить оптимальный период сбора сырья в фазу плодоношения ( $1,71 \pm 0,04\%$ ).**



### **АННОТАЦИЯ**

Рекомендовано производить сушку на открытом воздухе, без воздействия прямых солнечных лучей, при температуре  $30 \pm 5^\circ \text{C}$ , разложив сырье в один слой на специальных рамках с условием периодического ворошения (не менее 2 раз в сутки). Установлены условия хранения: температура не выше  $25^\circ \text{C}$ , влажность  $45 \pm 5\%$ , защищенном от света помещении.

**Ключевые слова:** *Rheum tataricum* L., сбор, сушка, хранения, лекарственное растительное сырье, технологическая схема, биологически активные вещества, GACP (Good Agro Culture Practice).

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработка технологии сбора, способа сушки и условий хранения лекарственного растительного сырья – Ревеня татарского (*Rheum tataricum* L.).

### **ОПИСАНИЕ**

Ревень татарский *Rheum tataricum* L. – многолетний эфемероид, пустынный и пустынно-степной вид, образующий заросли на сильно уплотненных и засоленных серо-бурых и сероземных почвах. Корневище вертикальное с темно-бурыми влагалищами. Стебли в количестве 2 или 3, полые, крепкие, бороздчатые, высотой до 45-50 см, от середины густо ветвятся, образуя широкое соцветие. Листья крупные, округлые, бугристые, с сердцевидным основанием и тремя выдающимися жилками. Цветки кремоватые, мелкие. Плоды трехгранные, сердцевидные, мелкоморщинистые, темно-бурые, тусклые крылатые орешки с темно-красно-бурыми узкими крыльями. Цветет в апреле-мае, плодоносит в мае – начале июня [1]. Встречается повсеместно на равнинах и в пустынях, имеет промышленные запасы сырья в Республике Казахстан [2,3].



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор и заготовку дикорастущего сырья Ревеня татарского осуществляли в соответствии с принципами Надлежащей практики сбора лекарственных растений (GACP) в фазах бутонизации, цветения и плодоношения в долине реки Иле на территории Балхашского района Алматинской области в апреле-мае 2016 года [4]. Заготавливали подземную часть растения, в возрасте не менее 4 лет. У выкопанных растений обрезали надземную часть, подземную часть отряхивали от земли и сразу же мыли в холодной воде. После подсыхания и провяливания на открытом воздухе сырье разрезали ножами вдоль на куски для ускорения сушки. Заготовку лекарственного растительного сырья проводили в течение всего светового дня.

Сушку корневищ осуществляли на производственной площадке РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК в тени на специальных рамках при температуре  $30 \pm 5^\circ \text{C}$ , разложив сырье в один слой с условием периодического ворошения (не менее 2-х раз в сутки). Окончание сушки сырья определяли по характерному треску при изломе. Высушенное сырье очистили от посторонних органических и минеральных примесей. Идентификацию лекарственного растительного сырья проводили по макроскопическим и микроскопическим признакам в соответствии с требованиями ГФ РК [5]. Сырье упаковывали в мешки из крафт-бумаги по 10 кг, наклеивая этикетку с указанием наименования сырья, места заготовки, времени сбора и массы нетто. Технологическая схема заготовки и сушки сырья представлена на рисунке.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено исследование по динамике накопления антраценпроизводных и дубильных веществ в корневищах ревеня татарского из Южного Прибалхашья в течение вегетационного периода. Количественное

определение содержания антраценпроизводных проводили методом фотоколориметрии [6]. Количественное определение содержания дубильных веществ проводили фармакопейным титриметрическим методом (2.8.14.). Результаты количественного содержания обсуждаемых групп биологически активных веществ отражены в таблице. Максимальное содержание производных антрацена наблюдается в период плодоношения –  $1,71 \pm 0,04\%$ . В период бутонизации и цветения содержание производных антрацена составило  $1,45 \pm 0,09\%$  и  $1,11 \pm 0,23\%$  соответственно. Максимальное содержание дубильных веществ также наблюдается в период плодоношения –  $12,05 \pm 0,06\%$ . В период бутонизации и цветения содержание дубильных веществ –  $7,3 \pm 0,34\%$  и  $6,23 \pm 0,04\%$  соответственно.

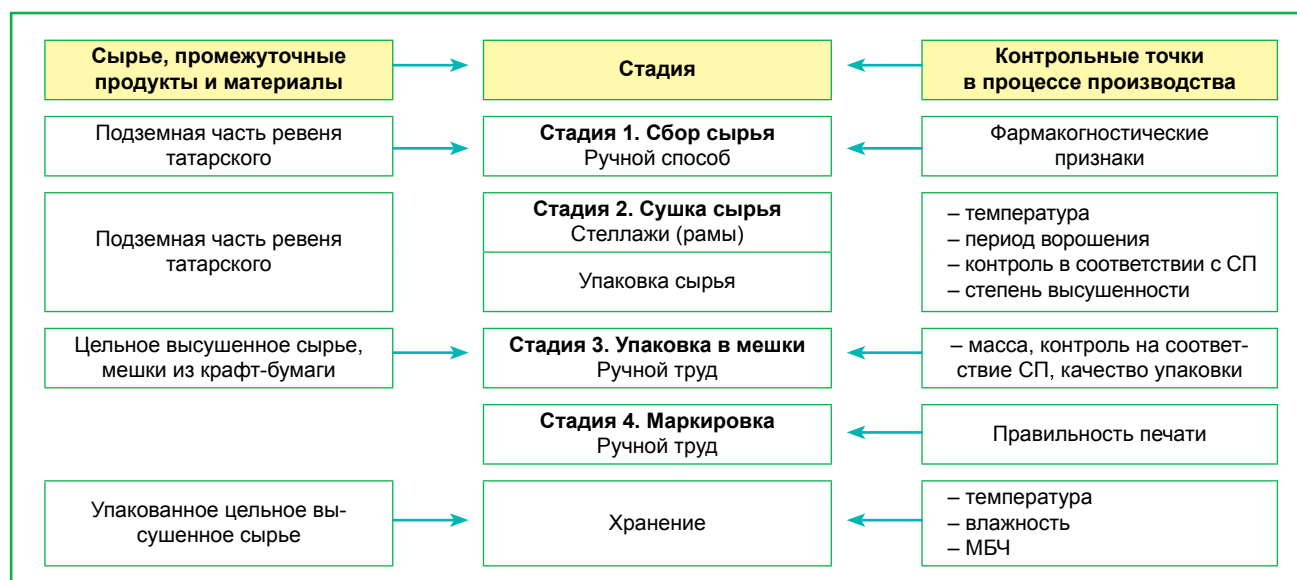
Полученные результаты подтверждают целесообразность заготовки сырья Ревеня татарского, произрастающего в долине реки Иле, прежде всего в период плодоношения.

**Таблица** – Содержание биологически активных веществ в корневищах Ревеня татарского *Rheum tataricum* L. в различные фазы вегетации

Дата сбора	Фаза вегетации растения	Содержание дубильных веществ, %	Содержание производных антрацена в пересчете на хризофановую кислоту, %
13.04.2016 г.	Период цветения	$6,23 \pm 0,04$	$1,11 \pm 0,23$
29.04.2016 г.	Фаза бутонизации	$7,3 \pm 0,34$	$1,45 \pm 0,09$
15.05.2016 г.	Период плодоношения	$12,05 \pm 0,06$	$1,71 \pm 0,04$

## ВЫВОДЫ

1. На основании результатов изучения динамики накопления основных биологически активных веществ в различных фазах вегетации установлено, что опти-



**Рисунок** – Технологическая схема заготовки и сушки сырья Ревеня татарского

мальным периодом сбора подземной части Ревеня татарского *Rheum tataricum* L. является фаза плодоношения, при которой отмечается максимальное содержание производных антрацена ( $1,71 \pm 0,04\%$ ) и дубильных веществ ( $12,05 \pm 0,06\%$ ).

2. Разработана технологическая схема заготовки и сушки сырья ревеня татарского *Rheum tataricum* L.

3. Рекомендовано производить сушку сырья на открытом воздухе, без воздействия прямых солнечных лучей, при температуре  $30 \pm 5^\circ \text{C}$ .

4. Необходимо хранить лекарственное растительное сырье Ревеня татарского при температуре не выше  $25^\circ \text{C}$ , влажности  $45 \pm 5\%$ , в защищенном от света помещении (под влиянием света сырье Ревеня татарского темнеет) в соответствии с требованиями приказа МЗ РК №262 от 24.04.15 г. по хранению и транспортировке ЛС, ИМН и МТ.

В статье использованы материалы исследований, собранные при выполнении грантового проекта: 0939/ГФ4 «Ресурсная характеристика некоторых хозяйственно-ценных растений (солодка, гармала, ремень) Прибалхашья» (2015-2017 гг.).

#### ТҮЙІНДЕМЕ

ЖУМАШОВА Г.Т.<sup>1</sup>, САЯКОВА Г.М.<sup>1</sup>, ГЕМЕДЖИЕВ Н.Г.<sup>2</sup>,

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің 2 курс магистранты; доцент, фармация және фармацевтикалық өндіріс технологиясы факультеті, фармацевтикалық ғылымдар кандидаты<sup>1</sup>, ҚР БЖҒМ «Ботаника және фитоинтродукция институты» зертхана меңгерушісі, биология ғылымдарының докторы<sup>2</sup>*

### ТАТАР РАУҒАШЫ (*RHEUM TATARICUM* L.) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЖИНАУ, КЕПТІРУ ЖӘНЕ САҚТАУ ТӘРТІПТЕРІ

Мақалада татар рауғашы (*Rheum tataricum* L.) дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау ережелері келтірілген. Әр түрлі вегетативті фазада биологиялық белсенді заттардың негізгі тобының (антрацентуиндылардың) жинақталу динамикасының зерттеу нәтижелері шикізатты жинаудың тиімді мерзімі жеміс беру кезеңі екендігін көрсетті. Сол кездегі антрацентуиндылардың мөлшері  $1,71 \pm 0,04\%$ .

Кептіруді ашық ауада, тікелей күн сәулесі түс-

пейтін жерде,  $30 \pm 5^\circ \text{C}$  жоғары емес температурада, арнайы тақтайшаларда бір қабатты етіп жайып, аударыстыру (тәулігіне 2 реттен кем емес) арқылы жүргізу ұсынылды. Өсімдік шикізатын  $25^\circ \text{C}$  температурадан жоғары емес және ылғалдылығы  $45 \pm 5\%$ , жарықтан қорғалған жерде сақтау қажет.

**Түйін сөздер:** *Rheum tataricum* L., жинау, кептіру, сақтау, дәрілік өсімдік шикізаты, технологиялық схема, биологиялық белсенді заттар, GACP (Good Agro Culture Practice).

#### SUMMARY

ZHUMASHOVA G.T.<sup>1</sup>, SAYAKOVA G.M.<sup>1</sup>, GEMEJIYEVA N.G.<sup>2</sup>,

*2 year undergraduate of learning; Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Pharmaceutical and technology of pharmaceutical production faculty, Kazakh National Medical University S.D. Asfendiyarov<sup>1</sup>; Doctor of Biology, Head of the Laboratory of the Institute of Botany and Phytointroduction of Ministry of Education and Sciences<sup>2</sup>*

### RULES FOR THE COLLECTION, STORING UP AND STORAGE OF THE MEDICINE PLANT RAW MATERIALS OF THE TATAR

(*RHEUM TATARICUM* L.)

The article presents the rules for collecting, storing up and storage of medicinal plant raw material of Rhubarb Tatar (*Rheum tataricum* L.). The study of the dynamics of accumulation of the main groups of biologically active substances (anthracene derivatives) in different vegetative phases made it possible to establish the optimal period for the collection of raw materials in the fruiting phase ( $1,71 \pm 0,04\%$ ).

It is recommended to perform drying in the open air, without exposure to direct sunlight, at a temperature of  $30 \pm 5^\circ \text{C}$ , decomposing raw materials into one layer on a special framework with the condition of periodic tedding (at least 2 times per day). Storage conditions are set: temperature not higher than  $25^\circ \text{C}$ , humidity  $45 \pm 5\%$ , in a protected from light stockroom.

**Keywords:** *Rheum tataricum* L., collection, drying, storage, medicinal plant raw materials, technological scheme, biologically active substances, GACP (Good Agro Culture Practice).

#### Литература:

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений Казахстана. / Коллектив авторов. – Алматы: Ғылым, 1994, 168 с.
2. Флора Казахстана. Т.3. – Алма-Ата, 1960, с. 103-110.
3. Гемеджиева Н.Г., Мусаев К.Л., Каржаубекова Ж.Ж., Лесова Ж.Т., Рамазанова М.С., Кириенко В.А. Распространение и запасы *Rheum tataricum* L. в долине р. Иле. // Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская. – Алматы, НАН РК, 2016. – №2 (314). – С. 72-79.
4. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. – Женева: 2003, с. 17-24.
5. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.1. – Алматы: «Жибек Жолы», 2008, 585 с.
6. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. / МЗ СССР – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989, 400 с.

**Приложение 1**  
к Правилам проведения фармаконадзора  
лекарственных средств и мониторинга  
побочных действий лекарственных  
средств, изделий медицинского  
назначения и медицинской техники

Форма

**КАРТА-СООБЩЕНИЕ**  
**О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ, СЕРЬЕЗНЫХ**  
**ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ И ОБ ОТСУТСТВИИ**  
**ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

При подозрении на побочное действие, передозировку, злоупотребление или отсутствие эффективности, применение у беременных и кормящих, передачу инфекционного агента посредством ЛС, лекарственные взаимодействия с одним или более препаратом/вакциной просьба заполнить данную карту-сообщение.

**Пожалуйста, заполните максимально полно все разделы (синей/черной шариковой ручкой или на компьютере, кликнув по серому полю для заполнения). Сведения о пациенте и лице, предоставившем отчет, останутся конфиденциальными.**

**1. Наименование организации:**

Адрес:

Телефон/факс, e-mail:

Внутренний номер:

Номер (медицинской карты амбулаторного или стационарного пациента):

Тип сообщения: спонтанный  литературное  клиническое исследование   
постмаркетинговое исследование

Начальное сообщение:  Дата получения: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Последующее сообщение:  Дата последующего наблюдения: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

**2. Информация о пациенте:** Инициалы: \_\_\_\_\_

**Дата рождения:** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г. **Возраст:** \_\_\_\_\_ (лет, мес., нед., дней, часов)

**Пол:** Мужской  Женский  Неизвестно  **Рост:** \_\_\_\_\_ см **Вес:** \_\_\_\_\_ кг

**Национальность:** азиат  азиат (Восточная Азия)  европеец   
другая (указать) \_\_\_\_\_

**3. Клинический диагноз** (Заполняется только сотрудниками здравоохранения)

код МКБ10

Основной: \_\_\_\_\_

Сопутствующий: \_\_\_\_\_

**4. Информация о беременности**

**Беременность?** Да  Нет  Неизвестно  **Если да** Дата последней менструации: \_\_\_\_\_

Предполагаемая дата родов: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Количество плодов** \_\_\_\_\_ **Зачатие нормальное (включая прием лекарств)**

In vitro

**Исход беременности:**

- беременность продолжается
- живой плод без врожденной патологии
- живой плод с врожденной патологией
- прерывание без видимой врожденной патологии
- прерывание с врожденной патологией
- спонтанный аборт без видимой врожденной патологии (<22 недель)
- спонтанный аборт с врожденной патологией (<22 недель)
- мертвый плод без видимой врожденной патологии (>22 недель)
- мертвый плод с врожденной патологией (>22 недель)
- внематочная беременность
- пузырный занос
- дальнейшее наблюдение невозможно
- неизвестно

**Если беременность уже завершилась:** Дата родов: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Гестационный срок при рождении/невынашивании/прерывании:** \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Тип родов:** нормальный  вагинальный  Кесарево сечение  патологические вагинальные  (щипцы, вакуум экстракция)

**Вес ребенка:** \_\_\_\_\_ гр. Рост \_\_\_\_\_ см **Пол:** Мужской  Женский

**Шкала Апгар:** 1 минута \_\_\_\_\_, 5 минута, \_\_\_\_\_ 10 минута

**Дополнительная информация:** \_\_\_\_\_

5. Подозреваемый препарат/вакцина*1 (Непатентованное & коммерческое название)	Дата начала приема	Дата завершения приема	Путь введения, частота приема	Серия/партия №, срок годности	Показания

**Предпринятые меры**

- Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений
- Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

5. Подозреваемый препарат/вакцина*3 (Непатентованное & коммерческое название)	Дата начала приема	Дата завершения приема	Путь введения, частота приема	Серия/партия №, срок годности	Показания

**Предпринятые меры**

- Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений
- Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

2. Побочное действие	Дата начала	Дата окончания	Исход			Связь с ЛС	
1.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно
2.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно
3.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно

\*Указать в описании нежелательного явления

**3. Рассматриваете ли Вы это побочное действие как СЕРЬЕЗНОЕ?** Да  Нет

Если да, пожалуйста, укажите, почему это явление рассматривается, как серьезное (поставьте все, что применимо): \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> Угрожает жизни?	<input type="checkbox"/> Выраженная или постоянная инвалидность?	<input type="checkbox"/> Требуется или удлиняет госпитализацию?
<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии?	<input type="checkbox"/> Медицински значимое?	<input type="checkbox"/> Пациент умер?

**Описание побочного действия, ЛС для коррекции, дополнительная информация:**  
**Если пациент умер, что явилось причиной смерти?**  
*Предоставьте результаты аутопсии, если возможно*

\*Если вакцина, введите номер дозы. Если номер дозы неизвестен, напишите П для первичной вакцинации и Б – для бустерной дозы.

Пожалуйста, укажите, если какие-либо вакцины были введены в одном шприце.

**Был ли подозреваемый препарат или курс вакцинации отменен?**

5. Сопутствующее ЛС 1 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

**Предпринятые меры**  
 Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений  
 Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

5. Сопутствующее ЛС 2 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

**Предпринятые меры**  
 Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений  
 Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

5. Сопутствующее ЛС 3 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

#### Предпринятые меры

- Препарат отменен    Курс остановлен    Доза снижена    Без изменений  
 Доза увеличена    Неизвестно    Другое \_\_\_\_\_

6. Значимые данные анамнеза, сопутствующие заболевания, аллергия (включая курение и употребление алкоголя)	Продолжается?	Значимые данные анамнеза, сопутствующие заболевания, аллергия (включая курение и употребление алкоголя)	Продолжается?

#### 7. Данные об источнике информации, и/или лице заполнившем карту-сообщение (врач, провизор, пациент, другие)

- Врач (специальность) \_\_\_\_\_    Медсестра    Фармацевт    Пациент/Потребитель  
 Другой \_\_\_\_\_

Имя:

Контактные данные   Тел. \_\_\_\_\_ Моб. \_\_\_\_\_ Факс: \_\_\_\_\_  
 e-mail: \_\_\_\_\_

*Я (врач, пациент) подписывая эту форму, разрешаю уполномоченной организации в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения связаться со мной или с моим лечащим врачом (включая врача, который сообщил о нежелательном явлении) для уточнения дополнительной информации, включая информацию о состоянии здоровья и принятых назначенных лекарствах.*

- Да (Ф.И.О., контактные данные врача/ей) \_\_\_\_\_  
 Да, другое (я не знаю, кто мой врач, впишите дополнительные данные название клиники и т.д.) \_\_\_\_\_

- Нет, не разрешаю

Подпись лица, направляющего сообщение:

\_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

#### Примечание:

Обязательный минимальный объем информации в карте-сообщении, требуемый для установления оценки причинно-следственной связи между развитием побочных реакций/действий и/или отсутствием эффективности применением лекарственного средства:

информация о пациенте: возраст, пол и краткая история болезни.

информация о побочных реакциях/действиях и/или отсутствии эффективности: описание (вид, локализация, тяжесть, характеристика), результаты исследований и анализов, время начала, течение и исход реакции.

информация о подозреваемом лекарственном средстве: торговое название, международное непатентованное название, дозировка, способ введения, дата начала и окончания приема, показания к применению, номер серии.

информация о сопутствующих препаратах (включая средства самолечения): торговые названия, дозы, способ применения, дата начала и окончания приема.

факторы риска (например, снижение почечной функции, применение подозреваемого препарата ранее, предшествующие аллергии, периодический прием наркотиков).

информация о репортере, направившем сообщение о возникновении побочных реакций/действий и/или отсутствии эффективности (информация является конфиденциальной и используется только для проверки и дополнения данных, а также динамического наблюдения).

**Приложение 2**  
к Правилам проведения фармаконадзора  
лекарственных средств и мониторинга  
побочных действий лекарственных  
средств, изделий медицинского  
назначения и медицинской техники

Форма

КАРТА-СООБЩЕНИЕ  
**О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ, СЕРЬЕЗНЫХ  
ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ И ОБ ОТСУТСТВИИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Получатель \_\_\_\_\_  
адрес государственной уполномоченной организации в области здравоохранения

Дата уведомления \_\_\_\_\_

Номер документа, присвоенный уведомителем \_\_\_\_\_

Тип документа: первоначальный, продолжающийся, комбинированный, завершающий (нужное подчеркнуть).

Представляет ли происшествие серьезную опасность для общественного здоровья? (да/нет).

Классификация происшествия: смерть, серьезное нарушение здоровья, другое (нужное подчеркнуть).

Отметка об отправке сообщения уполномоченному органу в области здравоохранения.

**ИНФОРМАЦИЯ О ЛИЦЕ, ПРЕДСТАВИВШЕМ УВЕДОМЛЕНИЕ**

Статус лица, представившего уведомление: держатель регистрационного удостоверения (уполномоченный представитель или производитель), медицинская организация, пользователь, оператор, пациент или его опекун (нужное подчеркнуть).

Информация о производителе (заполняется, если подателем является производитель):

Наименование (контактное наименование) \_\_\_\_\_

Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Информация об уполномоченном представителе производителя (заполняется, если лицом, представившим уведомление, является уполномоченное лицо):

Наименование \_\_\_\_\_

Контактное лицо уполномоченного представителя, ответственное за мониторинг медицинских изделий \_\_\_\_\_

Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_  
Телефон \_\_\_\_\_  
Факс \_\_\_\_\_  
e-mail \_\_\_\_\_

### **ИНФОРМАЦИЯ О ДРУГОМ О ЛИЦЕ, ПРЕДСТАВИВШЕМ УВЕДОМЛЕНИЕ**

Наименование \_\_\_\_\_  
Контактное лицо, представившее уведомление \_\_\_\_\_  
Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_  
Телефон \_\_\_\_\_  
Факс \_\_\_\_\_  
e-mail \_\_\_\_\_

### **ОПЕРАТОР ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Профессиональный медицинский работник \_\_\_\_\_  
Пациент \_\_\_\_\_  
Другой \_\_\_\_\_

### **ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ (ВЫБРАТЬ ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННОГО)**

первичное использование;  
повторное применение одноразового изделия;  
повторное применение изделия для повторного применения;  
после повторного сервиса/восстановленное;  
другое;  
проблема выявилась перед использованием.

### **ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**

Исход \_\_\_\_\_  
Лечебные действия, примененные к пациенту \_\_\_\_\_  
Пол \_\_\_\_\_  
Возраст \_\_\_\_\_  
Вес \_\_\_\_\_

### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИЗДЕЛИИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКЕ**

Класс: активные медицинские имплантируемые изделия, изделия класса риска I, изделия класса риска IIa, изделия класса риска IIb, изделия класса риска III, IVD общие, IVD для самотестирования (нужное подчеркнуть).

**Подпись**



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

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

## 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, исследование 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 2017 ГОД

Регион: **город**  
1 месяц – 768,30  
3 месяца – 2 304,90  
6 месяцев – 4 609,80  
12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**  
1 месяц – 772,60  
3 месяца – 2 317,80  
6 месяцев – 4 635,60  
12 месяцев – 9 271,20

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.  
Полноцветный вкладыш  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.

Оформить подписку можно в любом отделении связи республики (подписной индекс в каталоге АО «Казпочта» – 75888) или в территориальных филиалах и структурных подразделениях РГП «НЦЭС», в отделе распространения журнала в Алматы в течение всего 2016 г.

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

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

Факс: **8 (727) 273 63 80;**

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

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



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