

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2017



Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацевцией, 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, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.



ПОДПИСКА НА 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, pharmkaz@mail.ru

Уважаемые наши читатели и коллеги!

От всей души поздравляем всех ребят, которые, выбрав медицину, шли к своей цели долгие годы, упорным трудом добившись исполнения своей мечты! Выделение большого количества образовательных грантов в 2017 году именно на медицинские специальности говорит о том, что образование и наука были и остаются важнейшими приоритетами государства, связанными с долгосрочными перспективами развития нашей страны и влияющими на повышение ее конкурентоспособности.

Представляя очередной номер нашего журнала, нельзя не остановиться на публикации наших украинских авторов, посвященной весьма серьезной, особенно для молодежи, проблеме: сочетанному употреблению психоактивных веществ. Для того чтобы молодые люди не «спасались» от жизненных проблем, употребляя алкоголь и наркотики, нужно работать над их сознанием, то есть воспитывать молодежь на лучших традициях своего народа, тем самым развивая, прежде всего, силу духа, уверенность в собственных силах и умение жить в нашем непростом мире.

Здоровье ребенка начинается со здоровья матери. О том, какие болезни подстерегают малыша в первые часы и дни его жизни, читайте в материалах рубрики «Врачебная практика».

Тема лекарств, их правильного применения, безопасности и эффективности была, есть и будет одной из самых главных в фармации. Особенно если это касается антибиотиков, чрезмерное «увлечение» которыми уже негативно сказывается на здоровье миллионов людей. Сравнительной оценке антибактериальной активности одного из самых востребованных антибиотиков – цефтриаксона – посвящено исследование экспертов Национального Центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Очередной номер журнала выходит накануне самого значимого государственного праздника – Дня Конституции Республики Казахстан. Основной закон страны является фундаментом всех достижений, гарантом равных прав и возможностей ее граждан. Сегодня главными целями остаются укрепление единства и сплоченности многонационального казахстанского народа, повышение гражданской ответственности, благосостояния людей, развитие образования и здравоохранения.

В День Конституции мы с уверенностью смотрим в будущее, верим, что наша сплоченность и созидательная энергия ведут к дальнейшему процветанию общества в целом и каждого из нас в отдельности.

Счастья всем нам и трудовых успехов во имя нашей любимой родины – Республики Казахстан!

*От имени редакционной коллегии
журнала «Фармация Казахстана»*

*Ф. СУЛЕЕВА,
заместитель главного редактора*

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

№8 (194) август • 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)
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)
Д.А. Рождественский (Беларусь)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

**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;
www.pharmkaz.kz

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ

ОО «Казахское общество слепых»
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82
Дата издания: 14.09.2017 г.
Тираж — 600 экз. Заказ №1016
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.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	6
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
<i>У.Б. ДЕРБИСБЕКОВА, У.М. ДАТХАЕВ, О.А. ЗАВАДА, И.А. ЖУРАВЕЛЬ.</i> Разработка и валидация методики количественного определения субстанции 2-(6-гидрокси-метил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ил-сульфанил)-1-пиперидинилэтанона.....	9
<i>П.В. ТКАЧЕНКО, С.В. КОЛЕСНИК, И.А. ЖУРАВЕЛЬ, О.А. ЗАВАДА, У.Б. ДЕРБИСБЕКОВА.</i> Разработка и валидация методики количественного определения субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола.....	13
<i>М. AMIRKULOVA, А. SEITALIYEVA, Е. SATBAYEVA, L. ANANYEVA.</i> The use of LD ₅₀ index for the study of the acute toxicity of newly synthesized derivatives of piperidine.....	17
<i>В.В. КАЧАНЮК, Б.М. БОНДАР.</i> Система риск-менеджмента как один из элементов управления качеством при производстве радиофармацевтических препаратов.....	20
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО	
<i>В.В. ШАПОВАЛОВ, А.А. ГУДЗЕНКО, В.А. ШАПОВАЛОВА, И.В. ТАРАСОВА, В.В. ШАПОВАЛОВ, А.А. ОСИНЦЕВА.</i> Судебно-фармацевтическое изучение сочетанного употребления психоактивных веществ.....	27
АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА	
<i>А.У. ТУЛЕГЕНОВА.</i> Фармакопея Евразийского экономического союза: пути гармонизации и поиск уникальности.....	33
ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА	
<i>Б.Н. БИЩЕКОВА, Г.Ж. БОДЫКОВ, А.Р. ДЖУМАГУЛОВА, М.Б. РИЗАМЕТОВА, Н.К. ТОГЫЗОВА, Д.С. ШЫНДАЛИЕВА.</i> Роды крупным плодом.....	39
<i>Б.Н. БИЩЕКОВА, Э.К. ШУКЕНОВА, Г.Ф. ХАЙБУЛЛАЕВА, Ж.Р. ИЗБАСАРОВА, А.Р. ДЖУМАГУЛОВА, М.Б. РИЗАМЕТОВА.</i> Жаңа туған балалардың ми ишемиясына акушерлік қауіп факторлары.....	43
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛС	
<i>О.Т. ТУГАМБАЕВА, А.А. НОГАЙБАЕВА, А.Т. ЖАМАНБАЛАЕВА, К.К. БАЙЗАКОВА.</i> Сравнительная оценка антибактериальной активности цефтриаксона методом диффузии в агар.....	46

«ЙОКС», ЖЕРГІЛІКТІ ҚОЛДАНУҒА АРНАЛҒАН ЕРІТІНДІ, 50 МЛ-ДЕН ШЫНЫ ҚҰТЫДА, ӨНДІРУШІ «ТЕВА ЧЕХ ӨНДІРИСТЕРІ С.Р.О.», (ЧЕХИЯ) ДӘРІЛІК ЗАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУҒА, САТУҒА ТЫЙЫМ САЛУ ЖӘНЕ ЗА0340213Р ЖӘНЕ ЗА0490913Р СЕРИЯЛАРЫН АЙНАЛЫМНАН АЛУ ТУРАЛЫ»

2017 ЖЫЛҒЫ 25 ШІЛДЕДЕГІ ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ №181 БҰЙРЫҒЫ

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 ақпандағы №106 бұйрығымен бекітілген Дәрілік заттарға, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техникаға тыйым салу, оларды тоқтата тұру, айналыстан алып қою немесе шектеу қағидаларының 2-тармағының 1) тармақшасына, 3-тармақтың 2) тармақшасына сәйкес, ел азаматтарының денсаулығы мен өмірін қорғау мақсатында, БҰЙЫРАМЫН:

1. Йокс, жергілікті қолдануға арналған ерітінді, 50 мл-ден шыны құтыда, өндіруші ТЕВА Чех Өндірістері с.р.о. (Чехия) дәрілік затының, 2017 жылғы 28 ақпанға дейін жармады ЗА0340213Р сериясы және 2018 жылғы 30 қыркүйекке дейін жарамды ЗА0490913Р сериясы, 2012 жылғы 7 желтоқсандағы №ҚР-ДЗ-5№010826, медициналық қолдануға, сатуға тыйым салынсын және айналыстан алып тасталсын.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің Алматы қаласы бойынша департаменті осы бұйрықты алған күннен бастап күнтізбелік үш күннің ішінде осы шешім туралы осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік затты мемлекеттік тіркеуге өтініш берушіге (тіркеу куәлігінің иесіне) жазбаша хабарласын.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің аумақтық бөлімшелері (бұдан әрі – Комитеттің аумақтық бөлімшелері):

1) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік бес күн ішінде осы бұйрықты бұқаралық ақпарат құралдары мен арнайы баспа басылымдары арқылы облыстардың, республикалық маңыздағы қалалардың және астананың денсаулық сақтауды мемлекеттік басқарудың жергілікті органдарына, дәрілік заттарды өндірушіге (оның Қазақстан Республикасының аумағындағы өкіліне), дистрибьюторларға, «СҚ-Фармация» ЖШС-не, сондай-ақ медициналық және фармацевтикалық қызметтерді жүзеге асыратын субъектілерге,

және құзіреті бойынша басқа да мемлекеттік ұйымдарға жеткізсін;

2) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік отыз күннің ішінде осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттарың серияларын (партияларын) айналымнан шығаруға қатысты тиісті шаралар жүргізісін және күнтізбелік үш күн ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетіне осы шешімді орындауға қатысты қабылданған шаралар туралы хабарласын.

4. Осы бұйрықтың 1-тармағына сәйкес айналыстан алынып тасталуы тиіс аталған дәрілік заттардың сериялары (партиялары) бар субъектілер ақпаратты алған сәттен бастап күнтізбелік бес күн ішінде орналасқан жері бойынша Комитеттің аумақтық бөлімшесіне осы шешімді орындауға қатысты қабылданған шаралар туралы хабарласын.

5. Тіркеу куәлігінің иелері немесе дистрибьюторлар (келісім бойынша):

1) осы бұйрықтың 1-тармағына сәйкес аталған дәрілік заттар серияларының (партияларының) қалдықтарын жинап алуды және кейіннен оны Қазақстан Республикасы заңнамаларының талаптарына сәйкес жоюды қамтамасыз етсін;

2) осы бұйрыққа қол қойылған күннен бастап бір ай мерзім ішінде орналасқан жері бойынша Комитеттің аумақтық бөлімшесіне осы тармақтың 1) тармақшасында көзделген шаралардың орындалуы туралы хабарласын.

6. Осы бұйрықтың орындалуын өзін бақылаймын.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: «ратиофарм Казахстан» ЖШС 2017 жылғы 11 шілдедегі № R-17-416 хаты.

Төрағаның міндетін атқарушы

Ж. ОРДАБЕКОВА

**«СЕБИВО®», ҮЛЫРЛІ ҚАБЫҚПЕН ҚАПТАЛҒАН ТАБЛЕТКАЛАР, 600 МГ»,
ӨНДІРУШІ «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ» (ШВЕЙЦАРИЯ),
ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ИЕСІ – «НОВАРТИС ФАРМА АГ» (ШВЕЙЦАРИЯ) ДӘРІЛІК
ЗАТЫНЫҢ 2014 ЖЫЛҒЫ 11 СӘУІРДЕ БЕРІЛГЕН
ҚР-ДЗ-5№013673 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҚАЙТАРЫП АЛУ ТУРАЛЫ**

2017 ЖЫЛҒЫ 26 ТАМЫЗДАҒЫ ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ №188 БҰЙРЫҒЫ

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасы Кодексінің 71-бабының 17-тармағына, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 ақпандағы №106 бұйрығымен бекітілген Дәрілік заттарға, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техникаға тыйым салу, оларды тоқтата тұру, айналыстан алып қою немесе шектеу қағидаларының 2-тармағының 7) тармақшасына сәйкес, БҰЙЫРАМЫН:

1. Себиво®, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 600 мг, дәрілік затының, өндіруші «Новартис Фарма Штейн АГ» (Швейцария) тіркеу куәлігінің иесі – «Новартис Фарма АГ» (Швейцария) 2014 жылғы 11 сәуірде берілген ҚР-ДЗ-5№013673 тіркеу куәлігі қайтарылып алынсын.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің Алматы қаласы бойынша департаменті осы бұйрықты алған күннен бастап күнтізбелік үш күннің ішінде осы шешім туралы осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеуге өтініш берушілерге (тіркеу куәліктерінің иелеріне) жазбаша хабарласын.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің аумақтық бөлімшелері (бұдан әрі – Комитеттің аумақтық бөлімшелері):

1) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік бес күн ішінде осы бұйрықты бұқаралық ақпарат құралдары мен арнайы баспа басылымдары арқылы облыстардың, республикалық маңыздағы қалалардың және астананың денсаулық сақтауды мемлекеттік басқарудың жергілікті органдарына, дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымды өндірушіге (оның Қазақстан Республикасының аумағындағы өкіліне), дистрибьюторларға, «СҚ-Фармация» ЖШС-не, сондай-ақ медициналық және фармацевтикалық қызметтерді жүзеге асыратын субъектілерге, және құзіреті бойынша басқа да мемлекеттік ұйымдарға жеткізсін;

2) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік отыз күннің ішінде осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттарды айналымнан шығаруға қатысты тиісті шаралар жүргізісін және күнтізбелік үш күн ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетіне осы шешімді орындауға қатысты қабылданған шаралар туралы хабарласын.

4. Осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттар бар субъектілер ақпаратты алған сәттен бастап күнтізбелік бес күн ішінде орналасқан жері бойынша Комитеттің аумақтық бөлімшесіне осы шешімді орындауға қатысты қабылданған шаралар туралы хабарласын.

5. Тіркеу куәлігінің иелері немесе дистрибьюторлар (келісім бойынша):

1) осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымның қалдықтарын жинап алуды және кейіннен оны Қазақстан Республикасы заңнамаларының талаптарына сәйкес жоюды қамтамасыз етсін;

2) осы бұйрыққа қол қойылған күннен бастап бір ай мерзім ішінде орналасқан жері бойынша Комитеттің аумақтық бөлімшесіне осы тармақтың 1) тармақшасында көзделген шаралардың орындалуы туралы хабарласын.

6. Осы бұйрықтың орындалуын Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитеті Фармацевтикалық инспекторат басқармасының басшысы Ж.К. Ордабековаға жүктелсін.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: «Новартис Фарма Сервисс АГ» Компаниясы өкілдігінің, тіркеу куәліктерін маркетингтік себеппен қайтарып алу туралы 2017 жылғы 11 тамыздағы №246 хаты.

Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА

ҚҰРМЕТТІ ЖУРНАЛҒА 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.



ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК №560 ОТ 27 ИЮЛЯ 2017 ГОДА

О РАЗМЕЩЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЗАКАЗА НА ПОДГОТОВКУ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ НА 2017-2018 УЧЕБНЫЙ ГОД

В соответствии с подпунктом 15) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения», в целях реализации постановления Правительства Республики Казахстан от 22 июня 2017 года №386 «Об утверждении государственного образовательного заказа на подготовку специалистов с высшим и послевузовским образованием, а также с техническим и профессиональным, послесредним образованием в организациях образования, финансируемых из республиканского бюджета (за исключением организаций образования, осуществляющих подготовку специалистов для Вооруженных сил, других войск и воинских формирований, а также специальных государственных органов), на 2017-2018 учебный год» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Разместить государственный образовательный заказ на подготовку специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на 2017-2018 учебный год согласно приложению к настоящему приказу.

2. Департаменту науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) в течение десяти календарных дней со дня государственной регистрации настоящего приказа на-

правление в одном экземпляре его копии в бумажном и электронном виде на казахском и русском языках в периодические печатные издания и Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр правовой информации» для официального опубликования и включения в Эталонный контрольный банк нормативных правовых актов Республики Казахстан;

3) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан;

4) доведение настоящего приказа до сведения организаций образования в области здравоохранения;

5) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Департамент юридической службы Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1), 2) и 3) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Актаеву Л.М.

4. Настоящий приказ вводится в действие после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения Республики Казахстан
Е. БИРТАНОВ

Приложение
к приказу Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 27 июля 2017 года №560

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЗАКАЗ НА ПОДГОТОВКУ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ НА 2017-2018 УЧЕБНЫЙ ГОД

№ п/п	Организации образования в области здравоохранения	Наименование специальности	Количество выделенных мест по специальности
1	2	3	4
1.	Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова	Общая медицина	385, в том числе 270 с казахским языком обучения
		Стоматология	20, в том числе 10 с казахским языком обучения
		Сестринское дело	20, в том числе 10 с казахским языком обучения
		Фармация	15, в том числе 10 с казахским языком обучения
		Общественное здравоохранение	10, в том числе 5 с казахским языком обучения
		Педиатрия	150, в том числе 100 с казахским языком обучения
	Всего:	600	

Примечание: дополнительно 2 550 мест размещаются на конкурсной основе по заявленным специальностям в высших учебных заведениях, осуществляющих подготовку медицинских кадров, за исключением указанного в настоящем приложении.

О ЗАПРЕТЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, РЕАЛИЗАЦИИ И ИЗЪЯТИИ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ СЕРИЙ ЗА0340213Р, ЗА0490913Р ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЙОКС», РАСТВОР ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПО 50 МЛ, ВО ФЛАКОНЕ ИЗ СТЕКЛА, ПРОИЗВОДСТВА «ТЕВА ЧЕШСКИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ С.Р.О.» (ЧЕХИЯ), ОТ 25 ИЮЛЯ 2017 ГОДА

В соответствии с подпунктом 1) пункта 2, подпунктом 2) пункта 3 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, в целях защиты здоровья и жизни граждан страны, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Запретить медицинское применение, реализацию и изъять из обращения серию ЗА0340213Р (годен до 28.02.2017 года) и серию ЗА0490913Р (годен до 30.09.2018 года) лекарственного средства «Йокс», раствор для местного применения, по 50 мл, во флаконе из стекла, производства «ТЕВА Чешские предприятия с.р.о.» (Чехия), РК-ЛС-5№010826 от 7 декабря 2012 года.

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 заявителя на государственную регистрацию лекарственных средств (владельца регистрационного удостоверения), указанного 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 че-

рез 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 серии (партии) указанных лекарственных средств, согласно пункту 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 указанные серии (партии) лекарственных средств, подлежащих изъятию из обращения согласно пункту 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 указанных серий (партий) лекарственных средств, согласно пункту 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 оставляю за собой.

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

Основание: письмо ТОО «ратиофарм Казахстан» от 11.07.2017 года №R-17-416.

*И.о. Председателя
Ж. ОРДАБЕКОВА*

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 регистрационное удостоверение лекарственного средства «Себиво[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг», производства «Новартис Фарма Штейн АГ.» (Швейцария), владелец регистрационного удостоверения – «Новартис Фарма АГ» (Швейцария), выданное 11 апреля 2014 года №РК-ЛС-5№013673.

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 инспектора Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Ордабекову Ж.К.

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

Основание: письмо филиала компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» от 11 августа 2017 года за №246 об отзыве репарационного удостоверения по маркетинговым причинам.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*



УВАЖАЕМЫЕ ПОДПИСЧИКИ!

На журнал «Фармация Казахстана» можно подписаться в любом отделении АО «Казпочта». Сведения о журнале Вы сможете найти в ноябрьском, восьмом (в почтовой программе) дополнении к каталогу АО «Казпочта» (индекс 75888). Также оформить подписку на журнал можно в Национальном центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (г. Алматы, тел.: 8 (727) 273 03 73), в подписном агентстве «Евразия Пресс» и ТОО «Эврика пресс». Зарубежные читатели могут оформить подписку на электронную версию журнала в редакции.

Цены на издание в Алматы и областных центрах на 2017 год одинаковы.

ДЕРБИСБЕКОВА У.Б.¹, ДАТХАЕВ У.М.¹, ЗАВАДА О.А.², ЖУРАВЕЛЬ И.А.³,

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, ²Харьковский медицинский университет, ³Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ

2-(6-ГИДРОКСИМЕТИЛ-9-МЕТИЛ-2-(4-ФТОРФЕНИЛ)-5Н-ПИРИДО[4,3,5,6]ПИРАНО[2,3-*D*]ПИРИМИДИН-4-ИЛСУЛЬФАНИЛ)-1-*N*-ПИПЕРИДИНИЛЭТАНОНА

Разработка и валидация методик количественного определения активного вещества в готовых лекарственных средствах и субстанциях для определенного анализа, которые не требуют значительного расхода реактивов, а также растворителей, продолжительного времени проведения анализа, позволяющие получать наиболее точный результат, продолжают оставаться одними из актуальных проблем медицины и фармацевтической химии.

АННОТАЦИЯ

В работе представлена методика количественного определения впервые синтезированной субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона. Методика была валидирована по следующим параметрам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

Ключевые слова: противогрибковые препараты, количественное определение, титрование, валидация методики, готовые лекарственные средства, субстанции.

ВВЕДЕНИЕ

Особое внимание при создании новых лекарственных препаратов уделяют вопросам стандартизации, которая подразумевает разработку аналитической нормативной документации, регламентирующей показатели качества и методики их определения на всех этапах жизненного цикла препарата [1,2].

Объектом нашего исследования стала впервые синтезированная субстанция 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона (рисунок 1), проявляющая противогрибковую активность, перспективная как новый активный фармацевтический ингредиент [3-5].

С целью стандартизации исследуемого вещества была разработана методика количественного определения 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона в субстанции, проведена ее валидация.

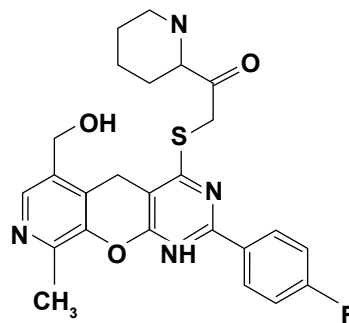


Рисунок 1 – Молекула 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5Н-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона

ЦЕЛЬ

Исходя из актуальности темы, целью работы была определена разработка методики количественного

определения субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона методом потенциометрического титрования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование: аналитические весы Mettler Toledo AB 204, рН-метр Seven Easy (Mettler Toledo, Швейцария) с комбинированным стеклянным электродом с подвижной муфтой, диафрагмой-шлифом для титрования в неводной среде, бюретки и мерная посуда (класс А).

Реактивы: метанол, уксусная кислота, хлорная кислота (в соответствии с требованиями ГФ РК) [1].

Методика количественного определения: 0,240 г субстанции растворяют в 20,0 мл метанола, перемешивают, прибавляют 30 мл уксусной кислоты, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически до первого скачка потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 47,96 мг 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона.

Содержание действующего вещества в субстанции (в процентах) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,047958 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)};$$

где:

V – объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;

K – поправочный коэффициент;

0,047958 – количество грамм 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты;

m – масса навески субстанции;

W – значение потери в массе при высушивании субстанции, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке методики количественного определения 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона в субстанции использованы подходы международных фармакопей. Выбран прямой метод определения – потенциометрическое титрование (как обеспечивающий высокую чувствительность и точность).

Подбор растворителя для определения проводили с учетом того, что анализируемая субстанция проявляет слабо основные свойства. Оптимальны-

ми растворителями для подобных веществ являются безводные органические кислоты, такие как муравьиная или уксусная. В нашем случае наиболее приемлемой оказалась смесь растворителей, то есть метанола и уксусной кислоты. В результате нами была предложена методика количественного определения 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона в субстанции методом неводного потенциометрического титрования с использованием в качестве титранта хлорной кислоты.

Как известно, при разработке методики обязательной является её валидация, которая проводится для подтверждения соответствия методики заранее выбранным критериям пригодности. Валидационными характеристиками метода количественного определения в соответствии с требованиями ГФ РК являются специфичность, линейность, правильность, прецизионность, сходимость (повторяемость) и внутрилабораторная прецизионность.

Предварительно нами был осуществлен расчет полной прогнозируемой неопределенности методики. Для этого была рассчитана неопределенность пробоподготовки (стадии взвешивания и разведения) и неопределенность конечной аналитической операции с учетом допуска содержания ($B = \pm 1,5\%$) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты расчета неопределенности методики анализа

Фактор	Расчет неопределенности, %
Пробоподготовка: • взятие навески 240 мг	$\Delta_{m1} = 0,2/240 \cdot 100\% = 0,083$
Конечная аналитическая операция: • неопределенность концентрации 0,1 М раствора хлорной кислоты: навеска калия гидрофталата РО при установлении титра 0,1 М раствора хлорной кислоты (350 мг); • установление титра (бюретка 25 мл с неопределенностью 0,05 мл); • неопределенность титрования субстанции (бюретка 25 мл с неопределенностью 0,05 мл)	$\Delta_{m2} = 0,2/350 \cdot 100\% = 0,057$ $\Delta_{v1} = 0,05/25 \cdot 100\% = 0,2$ $\Delta_{v2} = 0,05/25 \cdot 100\% = 0,2$

Из полученных данных видно, что полная прогнозируемая неопределенность разработанной методики не превышает 1,5, что соответствует критериям приемлемости.

Специфичность методики исследовали по изучению влияния компонентов холостого раствора (метанол и уксусная кислота). При титровании холостого раствора был израсходован объем титранта, составляющий одну каплю ($\leq 0,05$ мл). Так подтверждено, что компоненты холостого раствора не влияют на результаты титрования, и методика характеризуется допустимой специфичностью (таблица 2).

При проведении количественного определения 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона методом неводного по-

тенциметрического титрования диапазон применения составил от 80 до 120% от номинального содержания основного вещества в субстанции.

Таблица 2 – Влияние компонентов холостого раствора на результаты определения

№	Объем титранта, который был потрачен на титрование, мл	
	«Холостой» раствор	Испытуемый раствор
1	1 капля (≤0,05 мл)	5.03
2	1 капля (≤0,05 мл)	5.05
3	1 капля (≤0,05 мл)	5.04

Валидационные характеристики методики – линейность, правильность, прецизионность (сходимость) – изучали одновременно на девяти модельных растворах с концентрацией 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона от 80 до 120% от номинального содержания, указанного в методике, с шагом в 5% [6]. Результаты расчетов приведены в таблице 3. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с рекомендациями ГФ РК «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [1] и рекомендаций стандартизированных процедур [6].

Таблица 3 – Результаты валидации методики количественного определения (диапазон 80-120%, шаг – 5%, P=95%, n=9)

Раствор №	Введено X_i , г	Объем титранта, $V_{\text{экв}}$, мл	Y_i , найдено, г	$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100\%$
1	0,192	4,01	0,192	99,90
2	0,205	4,31	0,207	101,07
3	0,218	4,55	0,218	100,03
4	0,230	4,82	0,231	100,48
5	0,240	5,05	0,242	100,80
6	0,251	5,25	0,252	100,21
7	0,264	5,46	0,262	99,16
8	0,276	5,76	0,276	100,00
9	0,288	6,03	0,289	100,34
Среднее значение $Z_{\text{ср}}$				100,22
S_0 (стандартное отклонение), %				0,554
Относительный доверительный интервал, $\Delta_z = t(95\%, 8) \cdot S_0 (\%) = 1,8595 \cdot S_0 (\%)$				1,031
Ошибка, $\delta = Z_{\text{ср}} - 100 $				0,22

Линейную зависимость рассчитывали методом наименьших квадратов $Y_i = b \cdot X_i + a$, где X_i – концентрация основного вещества в процентах от номинальной, Y_i – объем титранта в процентах от теоретического. График сохраняет линейную зависимость во всем интервале исследуемых концентраций (рисунок 2). Параметры линейности соответствуют критериям приемлемости для методик количественного определения с допусками содержания основного вещества: $V = \pm 1,5\%$ (таблица 3).

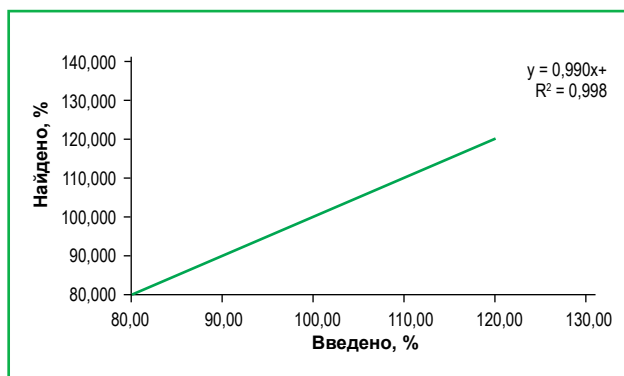


Рисунок 2 – График зависимости объема титранта от концентрации 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона в нормализованных координатах

Определение правильности и сходимости разработанной методики проводили на тех же модельных растворах. Заключение о соответствии валидационных параметров методики было сделано на основании сравнения их с критериями приемлемости (таблица 4).

Из данных таблиц 3 и 4 видно, что методика характеризуется достаточной сходимостью и правильностью в диапазоне исследуемых концентраций. Значение относительного доверительного интервала ($\Delta_z = 1,031\%$) меньше критического значения для сходимости результатов (1,5%). Систематическая погрешность методики $\delta = 0,22\% < 0,48$, то есть практически не значима.

Таблица 4 – Соответствие рассчитанных валидационных параметров методики критериям приемлемости

Параметр	Критерий приемлемости	Рассчитанное значение параметра	Вывод
Линейность			
$ a $	$\leq 2,4$	1,182	Соответствует
S_0	$\leq 0,79$	0,554	Соответствует
r	$\geq 0,99833$	$R^2 = 0,9984$ $r = 0,9992$	Соответствует
Правильность			
Статистическая незначимость			
$\max \sigma$	$\leq \Delta_z / \sqrt{n} = 0,32$	0,22	Соответствует
Практическая незначимость			
$\max \sigma$	$\leq \max \Delta_{AS} = 0,32 = 0,48$	0,22	Соответствует
Прецизионность (сходимость)			
Δ_z	$\leq \max \Delta_{AS} = 1,5$	1,031	Соответствует

Полученные экспериментальные данные и приведенные на их основе расчеты указывают на то, что все исследуемые валидационные параметры разработанной методики соответствуют необходимым критериям приемлемости.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика количественного определения основного вещества в субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона методом потенциометрического титрования.

Проведена валидация разработанной методики и установлено, что методика может быть использована для количественного определения основного вещества в субстанции 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5H-пиридо[4,3,5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил)-1-N-пиперидинилэтанона и может быть рекомендована для включения в аналитическую нормативную документацию.

SUMMARY

**DERBISBEKOVA U.B.¹, DATKHAYEV U.M.¹,
ZAVADA O.A.², ZHURAVEL I.A.³,**

¹Kazakh National University named after
S.D. Asfendiyarov, ²Kharkov Medical University,

³Kharkov Medical Academy of
Postgraduate Education, Ukraine

**DEVELOPMENT AND VALIDATION
OF THE METHOD OF QUANTITATIVE
DETERMINATION OF THE
SUBSTANCE 2-(6-HYDROXYMETHYL-
9-METHYL-2-(4-FLUOROPHENYL)-
5H-PYRIDO[4,3,5,6]PIRANO[2,3-D]-
PYRIMIDINE-4-ILSULPHANIL)-
1-N-PIPERIDINYLETHANE**

The method of quantitative determination of the first synthesized substance of 2-(6-hydroxymethyl-9-methyl-2-(4-fluorophenyl)-5H-pyrido[4,3,5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-ilsulfanyl)-1-N-piperidinyethanone. The methodology was validated according to the following parameters: specificity, linearity, accuracy and precision.

Keywords: antifungal preparations, quantitative determination, titration, method validation, medicines, substance.

Литература:

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан, Т. 1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008, 592 с.
2. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств: Методические рекомендации. / Н.В. Юргель. – М.: Издательство «Спорт и Культура – 2000», 2007, 48 с.
3. Фармацевтический гель с противогрибковым действием. / У.Б. Дербисбекова, У.М. Датхаев, И.А. Журавель, Е.В. Гладух, Г.О. Устенова, К.К. Кожанова. // Патент Республики Казахстан на полезную модель KZ (13)U(11)2239, МПК: C07D 404/14; заявлено 15.09.2016; опубл. 30.06.2017, Бюл. №12, 4 с.
4. Изучение реологических свойств геля под условным названием «Антикандид». / У.Б. Дербисбекова, У.М. Датхаев, И.А. Журавель, А.С. Калькова. – Вестник Алматинского технологич. ун-та. – 2016. – №4. – С. 85-89.
5. Antifungal activity of "Antikandid" gel. / U.B. Derbisbekova, U.M. Datkhayev, I.O. Zhuravel, S.B. Abdykerimova. – Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – V. 7, №6. – С. 1803-1808.
6. Стандартизованная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств. / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Т.Н. Доценко, В.А. Загорий. – Фармаком. – 2009. – №2. – С. 5-29.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ**Сообщения о развитии остеонекроза наружного слухового прохода у больных, получающих деносумаб**

Национальное фармацевтическое агентство Великобритании сообщает об ассоциации между препаратом деносумаб и риском развития остеонекроза челюсти, остеонекроза наружного слухового прохода.

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное IgG2 антитело. Инъекционная форма препарата деносумаб в дозе 60 мг (Пролиа) одобрена для терапии остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин с повышенным риском переломов, а также для лечения снижения костной ткани, ассоциированной с гормональной терапией у мужчин с раком предстательной железы и повышенным риском переломов.

Деносумаб, выпускаемый в виде раствора для инъекций, 120 мг (Эксджиива), имеет следующие показания:

-профилактика событий со стороны скелетной системы (патологические переломы, радиотерапия костей, компрессия спинного мозга или операции на костях) у взрослых с солидными опухолями с метастазами в кости;

-гигантоклеточные опухоли костей у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом, которые являются нерезектабельными или в случае, если хирургическое вмешательство приведет к серьезным последствиям.



internist.ru

ТКАЧЕНКО П.В.¹, КОЛЕСНИК С.В.¹, ЖУРАВЕЛЬ И.А.², ЗАВАДА О.А.³, ДЕРБИСБЕКОВА У.Б.⁴,

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, ²Харьковская медицинская академия последипломного образования, ³Харьковский медицинский университет, Украина, ⁴Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ 4-(4-ХЛОРФЕНИЛ)СУЛЬФО-3-ЭТИЛТИО-5-АМИНОПИРАЗОЛА

Одна из ключевых задач медицинской химии – поиск новых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), обладающих значительным терапевтическим эффектом и минимальным побочным действием. Разработка противомикробных или противогрибковых средств, кроме всего прочего, требует постоянного обновления линейки молекул, что обусловлено устойчивостью микроорганизмов к существующим препаратам, их непрерывной эволюцией, появлением устойчивых мутаций и новых штаммов возбудителей бактериальных инфекций и микозов и на сегодняшний день является одной из самых актуальных тем [1-4].

АННОТАЦИЯ

Разработана методика количественного определения субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола методом неводного потенциометрического титрования. Определены валидационные характеристики методики и экспериментально подтверждено их соответствие критериям приемлемости.

Ключевые слова: показатели качества субстанции, неводное потенциометрическое титрование, количественное определение, валидация, производные 5-аминопиразола.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих работах нами описан синтез 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола [5,6]. Последующее изучение биологической активности показало, что соединение проявляет фунгицидную и фунгистатическую активность и может быть использовано для применения в качестве активной субстанции в фармацевтических композициях с антимикотическим действием.

Качество лекарственного препарата должно контролироваться на всех этапах его жизненного цикла, поэтому одним из ключевых элементов создания нового АФИ является разработка методик контроля качества субстанции, в частности, количественное определение действующего вещества.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и валидация методики количественного определения субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола с использованием метода неводного потенциометрического титрования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – вновь синтезированная субстанция 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола.

Реактивы: уксусная, хлорная кислоты (в соответствии с требованиями ДФУ).

Оборудование: аналитические весы MettlerToledo AB 204, pH-метр SevenEasy (MettlerToledo, Швейцария) с комбинированным стеклянным электродом с подвижной муфтой, диафрагмой-шлифом для титрования в неводной среде, бюретки и мерная посуда (класс А).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения физико-химического поведения субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-

5-аминопиразола (рисунок 1) в различных растворителях для ее количественного определения нами предложено потенциометрическое неводное титрование в среде уксусной кислоты с использованием в качестве титранта хлорной кислоты.

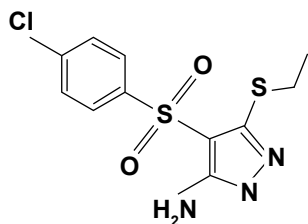


Рисунок 1 – Молекула 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола

Методика количественного определения: 0,200 г субстанции растворяют в 50,0 мл уксусной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты потенциометрически [7] до первого скачка потенциалов на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 31,78 мг 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола.

Содержание 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола в субстанции (в процентах) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0,03178 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)};$$

где:

V – объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл;

K – поправочный коэффициент;

0,03178 – количество грамм 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты;

m – масса навески субстанции;

W – значение потери в массе при высушивании субстанции, %.

Обязательным условием, подтверждающим пригодность предложенной методики, является её валидация. Предварительно, для оценки корректности воспроизведения разработанной методики количественного определения в другой лаборатории, был осуществлен расчет полной прогнозируемой неопределенности. Определение проводили путем расчета неопределенности пробоподготовки (стадии взвешивания и разведения) и неопределенности конечной аналитической операции с учетом допуска содержания активного вещества ($B = \pm 1,5\%$) (таблица 1).

Таким образом, полная прогнозируемая неопределенность разработанной методики не превышает 1,5, что соответствует критериям приемлемости.

Таблица 1 – Расчет неопределенности методики анализа

Фактор	Расчет неопределенности, %
Пробоподготовка: • взятие навески 200 мг	$\Delta_{m1} = 0,2/200 \cdot 100\% = 0,1$
Конечная аналитическая операция: • неопределенность концентрации 0,1 М раствора хлорной кислоты: навеска калия гидрофталата РО при установлении титра 0,1 М раствора хлорной кислоты – 350 мг;	$\Delta_{m2} = 0,2/350 \cdot 100\% = 0,057$
• установление титра – бюретка 25 мл с неопределенностью 0,05 мл);	$\Delta_{v1} = 0,05 \cdot 25/100 = 0,2$
• неопределенность титрования субстанции (бюретка 25 мл с неопределенностью 0,05 мл)	$\Delta_{v2} = 0,05 \cdot 25/100 = 0,2$

Специфичность аналитической методики устанавливали по результатам изучения влияния компонентов холостого раствора (уксусная кислота) на результаты определения. Так, на титрование холостого раствора тратится объем титранта, равный одной капле ($\leq 0,05$ мл), что не влияет на результаты измерения, и методика характеризуется достаточной специфичностью. Результаты определения специфичности обобщены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние компонентов холостого раствора на результаты определения

№	Объем титранта, который был потрачен на титрование, мл	
	«Холостой» раствор	Испытуемый раствор
1	1 капля ($\leq 0,05$ мл)	6.33
2	1 капля ($\leq 0,05$ мл)	6.35
3	1 капля ($\leq 0,05$ мл)	6.34

Таблица 3 – Результаты определения параметров линейности, прецизионности и правильности методики

Раствор №	Введено X_i , г	Объем титранта, $V_{\text{экв}}$, мл	Y_i , найдено, г	$Z_i = Y_i/X_i \cdot 100\%$
1	0,162	5,09	0,162	99,94
2	0,172	5,41	0,172	100,29
3	0,181	5,73	0,182	100,33
4	0,199	6,33	0,200	100,50
5	0,201	6,36	0,202	100,65
6	0,221	6,99	0,222	100,24
7	0,221	6,99	0,222	100,45
8	0,240	7,61	0,241	100,37
9	0,240	7,61	0,239	99,54
Среднее значение Z_{cp}				100,26
S_0 (стандартное отклонение), %				0,332
Относительный доверительный интервал, $\Delta_z = t(95\%, 8) \cdot S_0(\%) = 1,8595 \cdot S_0(\%)$				0,618
Ошибка, $\delta = Z_{\text{cp}} - 100 $				0,26

Линейность, правильность и прецизионность (сходимость) методики изучали на 9-ти модельных растворах с концентрацией действующего вещества от 80 до 120% от номинального содержания, указанного в методике, с шагом в 5% [8]. Результаты расчетов пара-

метров приведены в таблице 3. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в соответствии с рекомендациями ГФУ – «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [7] и рекомендаций стандартизированных процедур [8,9].

Для оценки линейности методики полученные данные обрабатывали методом наименьших квадратов для прямой $Y_i = b \cdot X_i + a$. График сохраняет линейную зависимость во всем интервале исследуемых концентраций (рисунок 2), а рассчитанные параметры линейности соответствуют критериям приемлемости для методик количественного определения с допусками содержания основного вещества $B = \pm 1,5\%$ (таблица 3).

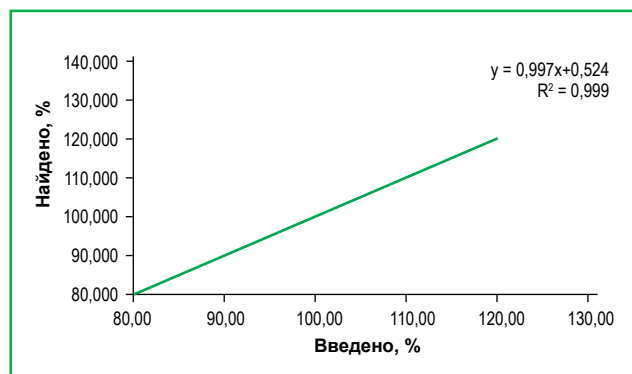


Рисунок 2 – График зависимости объема титранта от концентрации 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола в нормализованных координатах

Таблица 4 – Соответствие рассчитанных валидационных параметров методики критериям приемлемости

Параметр	Критерий приемлемости	Рассчитанное значение параметра	Вывод
Линейность			
$ a $	$\leq 2,4$	0,5248	Соответствует
S_0	$\leq 0,79$	0,332	Соответствует
r	$\geq 0,99833$	$R^2=0,9994$ $r=0,9997$	Соответствует
Правильность			
Статистическая незначимость			
$\max \sigma$	$\leq \Delta_z / \sqrt{n} = 0,32$	0,26	Соответствует
Практическая незначимость			
$\max \sigma$	$\leq \max \Delta_{AS} + 0,32 = 0,48$	0,26	Соответствует
Прецизионность (сходимость)			
Δ_z	$\leq \max \Delta_{AS} = 1,5$	0,618	Соответствует

Литература:

1. National Summary Data on Antibiotic Resistance in the U.S, 2013, [Электронный ресурс]: <http://www.cdc.gov>. [Режим доступа]: <http://www.cdc.gov/media/releases/2013/p0916-untreatable.html>.
2. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance / J. Xia, J. Gao, W. Tang. – Biosci Trends. – 2016. – №10 (1). – P. 14-21. Doi: 10.5582/bst.2016.01020.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. – WHO, Geneva, Switzerland, 2014.
4. Potential impact of antimicrobial resistance in wildlife, environment and human health. / H. Radhouani, N. Silva, P. Poeta, C. Torres, S. Correia, G. Igrejas. – Front Microbiol. – 2014. – №5. – P. 1-12.

Определение правильности и сходимости разработанной методики проводили на основании тех же результатов для модельных растворов. Полученные данные были статистически обработаны, сравнивались с критериями приемлемости (таблица 4). Из данных таблиц 3 и 4 видно, что методика характеризуется достаточной сходимостью и правильностью в диапазоне исследуемых концентраций. Найденное значение относительного доверительного интервала $\Delta_z = 0,618\%$ меньше критического значения для сходимости результатов (1,5%). Систематическая погрешность методики $\delta = 0,26 < 0,48$, то есть практически незначима. Критерии сходства методики (статистическая и практическая незначимость) выполняются.

ВЫВОДЫ

Разработана методика количественного определения основного вещества вновь синтезированной субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола. Проведенные исследования подтвердили соответствие валидационных характеристик методики критериям приемлемости.

SUMMARY

TKACHENKO P.V.¹, KOLESNIK S.V.¹,
ZHURAVEL I.A.², ZAVADA O.A.³,
DERBISBEKOVA U.B.⁴,

¹National Pharmaceutical University, Kharkov, ²Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, ³Kharkov Medical University, Ukraine, ⁴Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE SUBSTANCE OF 4-(4-CHLOROPHENYL)SULPHO-3-ETHYLTHIO-5-AMINOPYRAZOLE

A procedure for the quantitative determination of the substance 4-(4-chlorophenyl)sulfo-3-ethylthio-5-aminopyrazole by the method of non-aqueous potentiometric titration was developed. The validation characteristics of the method were determined and their compliance with the acceptance criteria was experimentally confirmed.

Keywords: substance quality indicators, non-aqueous potentiometric titration, quantitative determination, validation, 5-aminopyrazole derivatives.

5. The synthesis of the substituted 4-alkyl/arylsulfonyl-5-amino-3-alkylthiopyrazoles as promising pharmaceutical agents with the antifungal action. / P.V. Tkachenko, O.V. Tkachenko, K.Yu. Netosova, O.V. Borisov, I.O. Zhuravel. – Вестник фармации (Украина). – 2017. – №2. – С. 1-6.
6. Синтез и противомикробная активность 4-арилсульфонилпроизводных 5-аминопиразолов. / П.В. Ткаченко, Е.В. Ткаченко, И.А. Журавель, В.В. Казмирчук, У.Б. Дербисбекова. – Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 317-321.
7. Субстанции для фармацевтического применения. – Государственная Фармакопея Украины. / ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е вид. Дополнения 1. – Харьков: РИРЕГ, 2004. – С. 275-281.
8. Стандартизованная процедура валидации количественных методик титрования лекарственных средств / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Т.Н. Доценко, В.А. Загорий. – Фармаком. – 2009. – №2. – С. 5-29.
9. Метрологический контроль качества результатов измерений. / Д.А. Леонтьев, А.И. Гризодуб. – Фармаком. – 2007. – №. – С. 16-25.

ВРАЧУ НА ЗАМЕТКУ!

ПОВСЕДНЕВНЫЕ ТОВАРЫ, ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

Из-за интенсивного использования бытовой химии возникают аллергии, повреждения дыхательных путей, кожные заболевания, гипертония. Ежедневно наше тело контактирует с 500 химическими соединениями, которые различным образом оказывают на нас влияние.

Самыми опасными являются спреи и стиральные порошки. В августе в Российской Федерации шесть наименований детских порошков было включено в «чёрный список».

Росконтроль проверил образцы детских порошков, главное нарушение – превышение индекса токсичности. В исследовании Росконтроля приняли участие 6 видов стиральных порошков: «Пемос Детский», «Ушастый нянь», «Аистёнок», Persil Expert Sensitive, «Досенька», Tide «Детский».

Важнейшим показателем безопасности моющего средства выступает индекс токсичности. Он показывает, насколько средство опасно для здоровья.

Для детских порошков установлены пределы этого показателя: от 70 до 120% (норматив указан в Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденных решением комиссии Таможенного союза 28.05.2010 г.).

У всех протестированных образцов обнаружена максимальная степень нарушения по токсичности. Худший результат по токсичности показал «Пемос Детский» – 31%. Индекс токсичности порошка «Ушастый нянь» составил 40%, что также находится вне пределов допустимых значений. У «Аистёнка» этот показатель оказался на уровне 39%, кроме этого эксперты отметили резкий неприятный запах. Persil Expert Sensitive показал индекс токсичности в 42%. Также этот образец среди всех протестированных порошков показал максимальное значение по токсичным анионным ПАВ (238±38 мг/л), остающимся после стирки. У «Досеньки» индекс токсичности оказался 41%, а у Tide «Детский» – 47%.

Заключение экспертов однозначно по всем образцам: «По результатам определения индекса токсичности не может использоваться для стирки детского белья».

Российские эксперты также проверили женские прокладки импортных и отечественных производителей на безопасность и способность «дышать». Специалисты Роскачества совместно с немецкими коллегами в области сравнительных потребительских испытаний и гинекологами исследовали 31 образец прокладок, произведённых в России и за рубежом. В итоге только треть образцов признана качественным товаром.

Результаты исследования приведены на сайте ведомства. Специалисты проверяли продукцию по 41-му критерию.

В группу товаров повышенного качества попали образцы брендов Хаммингс Делайт, Натали, ЭКОномочка део, Bella, BIBI и OLA. Также качественной признана продукция брендов Organuc, Always, Clever, Милана.

Все остальные образцы были отнесены в группу товаров с нарушениями Единых санитарных эпидемиологических и гигиенических требований. В образце La Fresh были обнаружены энтеробактерии, в образце Normal Clinic – золотистый стафилококк, а в изделиях «Я-НЯНЯ», Libresse, Naturella, Ria – плесневые грибы.

Эксперты констатируют, что такая продукция потенциально может негативно отразиться на женском здоровье.

Предположительно, патогенные микроорганизмы могли быть занесены на различных этапах производства, при упаковке либо хранении товара, в результате человеческого фактора.

Исследователи также обнаружили повышенный уровень изменения pH, что может вызвать изменения в микрофлоре и привести к заболеванию.

Ксения МАКСИМОВА, Елена ЗАЙГРАЕВА,
sibmeda.ru

THE USE OF LD₅₀ INDEX FOR THE STUDY OF THE ACUTE TOXICITY

OF NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVES OF PIPERIDINE

The LD₅₀ (lethal dose index) is an average dose of the substance in milligrams, which causes the death of 50% of experimental animals. This index is used in evaluation of toxicity of chemicals or drugs.

ABSTRACT

In this work the results of study of acute toxicity of newly synthesized derivatives of piperidine under laboratory codes: MAB-205, MAB-206, MAB-207 after intraperitoneal injection are presented.

It was revealed that all compounds had low toxic effect on the organism of experimental animals, in compare with the usual reference preparations.

Keywords: piperidine, toxicity, lethal dose, poison, LD₅₀.

Currently this classification of toxicity of chemicals on four main groups is used:

I – substances with extremely high toxicity (extremely hazardous), most drugs in this category are not used, or their use is severely limited and strictly controlled;

II – highly toxic substances, used within strict limits;

III – substances with moderate toxicity, application is permitted with caution;

IV – substances with low toxicity, the use is permitted.

The average lethal dose of the test substance depends on the method of administration: oral, subcutaneous, intraperitoneal and intravenous. Therefore, when calculating the LD₅₀ it is necessary to specify methods of administration in the organism of experimental animals.

THE PURPOSE OF THE STUDY

The aim of this study was to identify substances with low toxicity administered by intraperitoneal injection, among

the new derivatives of piperidine in preclinical studies compared to usual drugs.

MATERIALS AND METHODS

For the experiment were selected new derivatives of piperidine with laboratory codes MAB-205, MAB-206, MAB-207, synthesized in the Institute of Chemical Sciences named by A.B. Bekturov (RK). Preclinical studies of acute toxicity were conducted according to the methodological recommendations approved by the Pharmacological Committee of the RK, and guidance on experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances of R.U. Khabriev (Moscow, 2005), on adult albino mice of either sex, with weight 15,0-22,0 gr. Animals were divided on groups in accordance with a series (6 animals in each group). Acute toxicity was determined by single intraperitoneal injection of 4% aqueous solution of studied compounds and drugs of comparison. Control and experimental groups were kept in identical conditions. The surviving animals were placed in the vivarium, where they were under continuous observation for 2 weeks [4]. On the first day after administration of the studied compounds and in the subsequent 2 weeks the animals were under continuous observation. The toxicity was revealed by clinical symptoms of intoxication, such as: animals' General condition, locomotor activity, reaction to sound and light stimuli, condition of skin and fur, the color of the mucous membranes, the consumption of feed and water.

THE RESULTS

The symptoms of poisoning after injection of toxic doses of the compounds MAB-205, MAB-206, MAB-207 and the comparison drugs were identical and differed with the rapid rise of toxic manifestations at the increasing of doses. After injection of compound MAV-205 in the dose of 500 mg/kg behavioral responses did not deviate from the norm. Reactions to tactile, pain, sound and light stimuli were unchanged. The changes in condition of the hair and skin are not marked. At a dose of 700 mg/kg symptoms of intoxication after 2-3 min were revealed. The animals had dyspnea, motor excitation, they become restless, there was muscle twitching, then clonic-tonic

convulsions. Mouse took a lateral position, death occurred in 30-60 minutes following the injection of a substance at a dose of 750 mg/kg and caused by respiratory arrest. After injection of the compound at a dose of 1050 mg/kg 100% mortality of the animals was observed. The mortality rate MAV 205 is shown in table 1.

Table 1 – Obtained results by MAV 205 toxicity after intraperitoneal injection

Dose, mg/kg	Actual result	Accumulated frequency	% of mortality
700	0/6	0/21	0
750	1/5	1/15	6,25
800	2/4	3/10	23,07
850	3/3	6/6	50,0
900	4/2	10/3	76,9
950	5/1	15/1	93,75
1000	6/0	21/0	100

At the studying the index LD₅₀ of compounds MAV-206 after a single intraperitoneal injection to mice at a dose of 200 mg/kg and 300 mg/kg general condition of the animals of the experimental group have not changed. The character of motor activity, coordination of movements, skeletal muscle tone remained at the same level. Behavioral responses did not deviate from the norm. Response to all types of stimuli was unchanged. Mortality among animals was not observed. After injection the compound at a dose of 350 mg/kg and 400 mg/kg symptoms of intoxication were observed. Changes were revealed in motor activity. The animals showed the excitement of the central nervous system, clonic – tonic and clonic convulsions. The animals became restless, and then pressed to the bottom of the cage and sat without motions, developed shortness of breath. With increasing doses up to 600 mg/kg increased shortness of breath, motor agitation and symptoms of intoxication, mouse took a lateral position, at a dose of 650 mg/kg 100% mortality of the animals was observed. The results of the data are showed in table 2.

Table 2 – Obtained results by MAV-206 toxicity after intraperitoneal injection

Dose, mg/kg	Actual result	Accumulated frequency	% mortality
350	0/6	0/21	0
400	1/5	1/15	6,25
450	2/4	3/10	23,07
500	3/3	6/6	50,0
550	4/2	10/3	76,9
600	5/1	15/1	93,75
650	6/0	21/0	100

In the study of acute toxicity of compounds MAV 207 at a dose of 350 mg/kg mortality among the mice was not observed. At a dose of 400 mg/kg toxic symptoms appeared immediately after the introduction in the

form of weak tremor, lethargy, slowness of moving reactions, which lasted for a few hours (1-1,5 hours). The first deaths were noted after 20-30 minutes, after the injection of the MAV-207 at a dose of 450 mg/kg. In the surviving mice toxic symptoms such as weakness, lethargy and loss of appetite would be sustainable and pass on 2-day.

After administered dose of 700 mg/kg 100% mortality of the animals was observed. The results of the data reflected in table 3.

Table 3 – Obtained results by MAV 207 toxicity after intraperitoneal injection

Dose, mg/kg	Actual result	Accumulated frequency	% mortality
400	0/6	0/21	0
450	1/5	1/15	6,25
500	2/4	3/10	23,07
550	3/3	6/6	50,0
600	4/2	10/3	76,9
650	5/1	15/1	93,75
700	6/0	21/0	100

The toxicity of the studied compounds was evaluated by the average lethal dose. LD₅₀ was calculated by one of the graphical methods of Brens [3] also we performed the calculation of the correlation coefficient compared with the usual reference drugs.

Table 4 – Indicators LD₅₀ for studied compounds and the usual reference drugs after intraperitoneal injection

Compound, drug	LD ₅₀ (mg/kg)	P – correlation coefficient
MAB-205	785±22,2	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001
MAB-206	475±22,4	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001
MAB-207	525±19,6	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001
Lidocaine	95±13,1	
Novocaine	170±5,0	
Trimekaine	185±2,7	

Notes: P₁ – correlation coefficient compared with trimekaine, P₂ – comparison with lidocaine, P₃ – comparing with the novocaine.

The comparative indicators of LD₅₀ for the studied compounds and the reference preparations showed that the compound MAV-205 injected intraperitoneally in compare to lidocaine, novocaine and lidocaine is less toxic 8.2, 4.6, and 4.2 times, respectively. [4]

Compound MAV-206 in compare to lidocaine, novocaine and lidocaine is less toxic at 5.0, 2.7 and 2.5 times, respectively.

Compound MAV-207 in compare to lidocaine, novocaine and lidocaine is less toxic, 5.5, 3.1 and 2.8 times, respectively. (p<0.001).

CONCLUSION

Thus, the analysis of the obtained results of studies of acute toxicity showed that these compounds were less toxic than the reference drugs, it allow us to offer them for further study of pharmacological activity.

ТҮЙІНДЕМЕ

АМИРКУЛОВА М.К.¹, А.М. СЕЙТАЛИЕВА А.М.¹,
САТБАЕВА Э.М.¹, АНАНЬЕВА Л.В.¹,
¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ
Ұлттық медицина университеті

ЖАҢАДАН СИНТЕЗДЕЛГЕН ПИПЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ЖЕДЕЛ УЫТТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУДЕ ЛД₅₀ КӨРСЕТКІШІН ҚОЛДАНУ

Берілген жұмыста жаңадан синтезделген ЖЖЗ-205, ЖЖЗ-206, ЖЖЗ-207 шифрымен белгіленген пиперидин туындыларының жедел уыттылығын ақ тышқандардың ішпердесі ішіне енгізу арқылы анықтау және олардың ЛД₅₀ көрсеткіштерін дәстүрлі препараттармен салыстырмалы сипаттамасы көрсетілген.

Literature:

1. Kuzenbaeva R.S., Rakhimov K.D., Shin S.N., Chukanov, G.N. Preclinical study mestnoanesteziruyushey activity of new biologically active substances. Textbook, Almaty, 2000.
2. Mironov A.N., Bunatyan N.D. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one. Publishing house Grif & K, 2012, 944 s.
3. Khabriev R.U. Guidance on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, Moscow, 2005, p. 104-120
4. Раимкулова К.Б., Кадырова Д.М., Смагулова Г.С., Ким И.И., Пичхадзе Г.М., Амиркулова М.К., Жаксыханов Е.Ж., Омарбек Н. Изучение местноанестезирующей активности при терминальной анестезии и острой токсичности среди новых производных пиперидина. – Фармация Казахстана. – 2015. – №11. – С. 22-25.

Түйін сөздер: пиперидиндер, уыттылық, леталды мөлшер, улану, ЛД₅₀.

РЕЗЮМЕ

АМИРКУЛОВА М.К.¹, СЕЙТАЛИЕВА А.М.¹,
САТБАЕВА Э.М.¹, АНАНЬЕВА Л.В.¹,
¹Казахский национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ЛД₅₀ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

В настоящей работе изложены результаты изучения ЛД₅₀ вновь синтезированных производных пиперидина под лабораторными шифрами МАВ-205, МАВ-206, МАВ-207 при внутрибрюшинном введении.

Установлено, что вышеуказанные соединения оказали менее токсичное воздействие на организм экспериментальных животных, чем препараты сравнения.

Ключевые слова: пиперидины, токсичность, летальная доза, яд, ЛД₅₀.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Сообщения об остеонекрозе наружного слухового канала

В декабре 2015 года была опубликована статья, касающаяся редких случаев развития остеонекроза наружного слухового канала у больных, получающих бисфосфонаты. С тех пор Фармакологический надзор тщательно отслеживает аналогичные случаи. Обращает на себя внимание, что прием бисфосфонатов и деносуаба может быть также ассоциирован с остеонекрозом челюсти. Необходимо отметить, что частота развития остеонекроза наружного слухового канала ниже, чем остеонекроза челюсти.

В настоящее время зарегистрированы 5 случаев остеонекроза наружного слухового канала у больных, получавших 60 мг деносуаба по поводу остеопороза. В связи с этим инструкция к препаратам, содержащим деносуаб, будет пересмотрена, в нее будет добавлен риск остеонекроза наружного слухового прохода. Что касается бисфосфонатов, то риск остеонекроза других органов, отличных от челюсти и наружного слухового канала, активно мониторируется Фармакологическим надзором Великобритании.

Информация для специалистов здравоохранения. У пациентов, находящихся на терапии деносуабом и имеющих симптомы хронической инфекции уха и/или холестеатому, необходимо исключить остеонекроз наружного слухового прохода.

Возможными факторами риска остеонекроза наружного слухового прохода считается применение стероидов и химиотерапия с/без локальных факторов риска (инфекции, травмы). Необходимо предупредить пациентов, что в случае появления боли в ушах или инфекционного процесса на фоне терапии деносуабом следует обратиться к врачу, сообщив ему об этом.



internist.ru

УДК 615.12:615.072

КАЧАНЮК В.В.¹, БОНДАР Б.М.²,¹Украинская военно-медицинская академия, ²Клиническая больница «Феофания», г. Киев, Украина

СИСТЕМА РИСК-МЕНЕДЖМЕНТА

КАК ОДИН ИЗ ЭЛЕМЕНТОВ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Медицинские циклотроны предназначены для производства радиоактивных нуклидов, наиболее распространенным из которых для ПЭТ-томографии (позитронно-эмиссионной томографии) является фтор-18. Данный радионуклид входит в состав лекарственного средства «Фтор-дезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций» [4].



АННОТАЦИЯ

Для производства высококачественных радиофармацевтических препаратов (РФП) в условиях растущей конкуренции на фармацевтическом рынке жизненно важно выявлять, анализировать, оценивать, устранять и предупреждать происшествия и сбои, возникающие на этапах инсталляции, испытания и эксплуатации оборудования для производства РФП [1]. В данной статье представляется анализ возможных отказов оборудования для производства РФП, в частности, медицинских циклотронов. В результате анализа была построена система идентификации отказов при циклотронном производстве методом FTA (дерево отказов) и HAZOP (анализ опасных факторов производства).

Ключевые слова: управление рисками, отказ оборудования, радиофармпрепараты, FTA, HAZOP.

ВВЕДЕНИЕ

Современный подход к управлению рисками в фармацевтической области, описанный в нескольких документах МЗ Украины, основным из которых является руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лекарственные средства. Управление рисками для качества (ICH Q9)», которое и предназначено для приме-

нения в различных аспектах фармацевтического качества. Согласно этому руководству, управление рисками для качества может быть применимо для идентификации, анализа и оценивания характера потенциальных отказов оборудования, а также их возможных последствий на результат процесса или характеристики продукции. Важность систем качества давно признана в фармацевтической промышленности, и очевидно, что управление рисками является неотъемлемой частью обеспечения эффективности данных систем [2].

Деятельность по управлению рисками для качества в виде систематического процесса имеет обязательные составляющие: общее оценивание рисков, их контроль, информирование и обзор рисков для качества радиофармацевтического препарата в течение его жизненного цикла. Этот процесс осуществляется с помощью следующих методов: FTA (дерево отказов), HAZOP (анализ опасных факторов производства) [1,2,3], а также с помощью письменных методик, таких как стандартные операционные методики (СОП).

Руководством СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лекарственные средства. Управление рисками для качества (ICH Q9)» предусмотрено, что деятельность по управлению

рисками должна осуществляться мультидисциплинарными группами специалистов с привлечением экспертов соответствующих отраслей (например, инженеров-радиофизиков, инженеров-радиохимиков, радиофармацевтов, специалистов по контролю радиационной безопасности, врачей-рентгенологов, представителей регуляторной деятельности, отделов качества, статистики, юридической службы, риск-менеджеров). На каждой стадии процесса управления рисками целесообразным является комплексный подход с применением современных методик, большинство из которых базируется на мнении и оценке экспертов.

В данной работе на стадии идентификации отказов использовалась вся доступная информация (проектная документация, блок-схемы, чертежи, документация по процессам, эмпирические данные, статистика отказов оборудования, подробное описание причин и последствий отказов, ведомости по опыту работы аналогичных объектов). Анализирование и оценивание критичности рисков включало процесс определения качественной и количественной связи между вероятностью случая и тяжестью вреда для качества.

На всех стадиях общей оценки рисков имеет значение достоверность и полнота полученных данных, но возникают ситуации, когда по разным причинам, в значительной степени из-за недостатка или отсутствия необходимой информации, использование статистических или расчётно-аналитических методов невозможно. В таких ситуациях использовались методы, базирующиеся на опыте, основании причинно-следственных, дедуктивных методов экспертных оценок.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью методов FTA и HAZOP провести предварительный анализ рисков по выявлению возможных причин отказов основного оборудования, то есть медицинских циклотронов, которые используются для производства радиофармпрепарата «Фтордезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций», и разработать корректирующие и предупреждающие действия (CAPA – Corrective Action and Preventive Action).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реализация методов экспертных оценок при анализировании и оценивании рисков осуществлялась путем обобщения информации экспертов, непосредственно задействованных в процессе производства РФП. Группа по управлению рисками анализировала риски и оценивала тяжесть последствий отказов циклотронных установок. Медицинские циклотроны предназначены для производства радиоактивных нуклидов, наиболее распространенным из которых для ПЭТ-томографии (позитронно-эмиссионной томографии) является фтор-18. Данный радионуклид входит в состав лекарственного средства «Фтордезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций» [4].

Анализ обобщенных мнений экспертов позволил подготовить информацию для принятия соответствующих решений по управлению идентифицированными рисками. При экспертной оценке особое внимание уделялось формированию экспертной группы, так как от правильности и достоверности оценок экспертов, их компетентности зависит эффективность принятых решений. Методы, которые использовались, не имеют строгих математических доказательств оптимальности решений, применяются экспертами как «измерительные» приборы для получения качественных и количественных оценок и суждений. Однако особенностью применений данных методов в фармацевтической отрасли является наличие доказательств оптимальности принятых решений.

Для идентификации рисков применялся метод FTA. С помощью данного метода были определены виды отказов циклотрона, установлены связи между видами отказов, такими как аварии, происшествия, последствия нежелательных событий. На основе метода FTA были построены логико-вероятностные модели причинно-следственных связей отказов циклотрона и отдельных его элементов.

Группой экспертов рассматривались отказы, которые приводят к полной остановке циклотрона (то есть к невозможности наработать радионуклид), а именно отсутствие напряжения в сети, низкий вакуум, неисправность системы охлаждения, модуля мишени, RF системы, отсутствие протонного тока на мишени.

На рисунке 1 схематично изображено «Дерево отказов», которое состоит из последовательностей и комбинаций нарушений, неисправностей подсистем и узлов оборудования. «Дерево отказов» имеет графическое представление условий и других факторов, которые вызывают нежелательное событие, называемое вершиной событий. Представление приведено в форме, которая в дальнейшем была проанализирована и оценена качественным методом HAZOP.

Анализ «Дерева отказов» проводился в основном дедуктивным (нисходящим) методом анализа, который нацелен на точное определение комбинаций причин, приводящих к вершине событий [2].

Для качественной оценки рисков группой экспертов проводился анализ и оценивание идентифицированных рисков с помощью метода HAZOP.

С помощью этого метода был детально рассмотрен процесс наработки радиоактивного фтора, инженерные узлы циклотрона и их слабые места (существующие и предполагаемые). Была оценена потенциальная опасность функционирования при отклонениях от заданных проектных параметров при неправильной работе отдельных узлов циклотрона и их воздействия на весь объект.

Для четкого понимания потенциальных проблем проводилась оценка надёжности оборудования путём сбора, систематизации и обработки статистических данных о наблюдениях за работой, состоящая из 4 основных этапов:

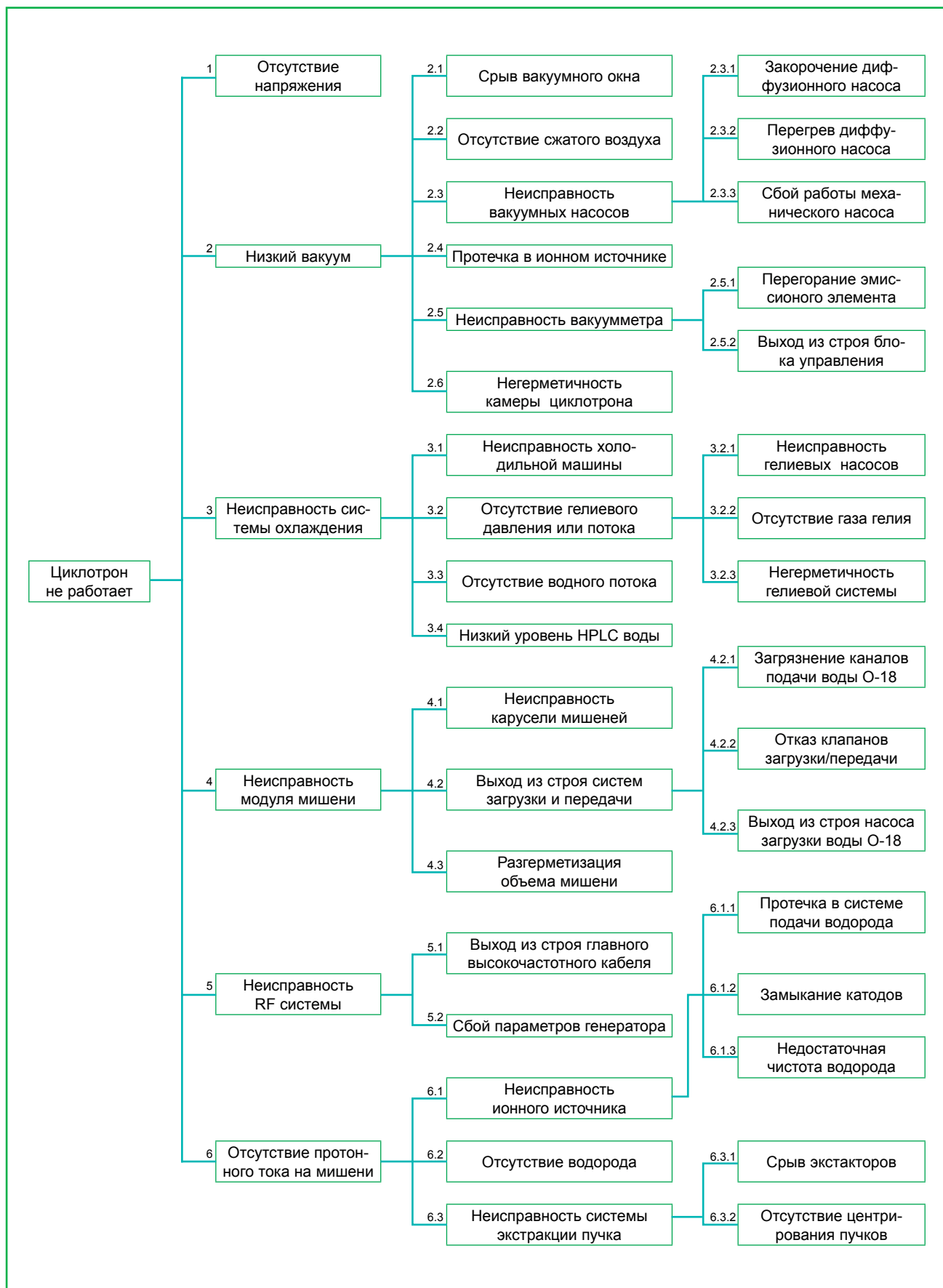


Рисунок 1 – «Дерево отказов» (последовательность, комбинации нарушений, неисправностей подсистем и узлов оборудования)

- накопление статистической информации об отказах циклотрона;
- систематизация, анализ и обобщение полученных статистических данных;
- выбор и обоснование количественных показателей для оценки надёжности циклотрона;
- математическая обработка полученных эмпирических данных для определения закономерностей отказов анализируемого оборудования.

Для сбора и обработки информации о надёжности циклотрона применяли организационно-методическую структуру для получения достаточной и достоверной информации, которая базируется на использовании современных технических средств автоматизированной системы управления (АСУ) и программном обеспечении RAPPIS (Radiopharmaceutical Production Failure Indication System).

Также принимались во внимание результаты квалификации циклотрона, при определении которой производили моделирование эксплуатации циклотрона с различными режимами эксплуатации, таки-

ми как запуск, нормальная эксплуатация, нормальное завершение, чрезвычайное (аварийное) завершение.

Результатом выполнения HAZOP анализа является «Отчёт о результатах анализа и работоспособности медицинского циклотрона», включающий в себя результаты проведенного исследования операционных рисков, рекомендаций по их снижению, программу действий, позволяющую провести организационные мероприятия по снижению риска отказа оборудования, изучение характера и причин возникновения отказов циклотрона, выявление и оценку конструктивных, технологических и эксплуатационных факторов, снижающих надёжность оборудования и влияющих на величину затрат труда, времени и средств при ремонте, уточнение норм расхода запасных частей, разработку предложений по совершенствованию существующей системы технического обслуживания и ремонтов, оценку эффективности мероприятий по повышению надёжности и экономичности работы оборудования, а также инвестиционную программу,

Рисунок 2 – Результаты HAZOP анализа

Ключевое слово	Отклонение	Причины	Последствия	В	Т	К	Рекомендации
Нет	1. Отсутствие напряжения в сети.	Авария электросети	Отсутствие напряжения в дуантах или вспомогательных системах циклотрона, обеспечивающих ускорение пучка в циклотроне до необходимых энергий	1	1	2	Наличие резервного источника электроэнергии
Меньше	2. Низкий вакуум	2.1 Срыв вакуумного окна; 2.2 Отсутствие сжатого воздуха 2.3 Неисправность вакуумных насосов 2.3.1 Короткое замыкание диффузного насоса 2.3.2 Перегрев диффузного насоса 2.3.3 Сбой работы механического насоса 2.4 Протечка в ионном источнике 2.5 Неисправность вакуумметра. 2.5.1 Перегорание эмиссионного элемента. 2.5.2 Выход из строя блока управления. 2.6 Негерметичность камеры циклотрона.	Циклотрон не осуществляет инициализацию	3	4	7	Определить необходимое количество проведения сервисного обслуживания и планово-предупредительных ремонтов
Больше	3. Неисправность системы охлаждения	3.1 Неисправность холодильной машины 3.2 Отсутствие гелиевого давления или потока 3.2.1 Неисправность гелиевых насосов. 3.2.2 Отсутствие газа гелия 3.2.3 Негерметичность гелиевой системы 3.3 Отсутствие потока воды 3.4 Низкий уровень HPLC воды	Перегрев системных узлов циклотрона	2	1	3	Определить необходимое количество проведения сервисного обслуживания и планово-предупредительных ремонтов
Нет	4. Неисправность модуля мишени	4.1 Неисправность карусели мишеней 4.2 Выход из строя загрузки и передачи 4.2.1 Загрязнение каналов подачи воды O-18 4.2.2 Отказ клапанов загрузки/передачи 4.2.3 Выход из строя насоса загрузки воды O-18 4.3 Разгерметизация объема мишени	Нарушение управления производством изотопа	1	1	2	Определить необходимое количество проведения сервисного обслуживания и планово-предупредительных ремонтов
Нет	5. Неисправность RF системы	5.1 Выход из строя главного высокочастотного кабеля 5.2 Сбой параметров генератора	Нарушение функционирования дуантов для ускорения пучка в циклотроне до необходимой энергии	2	2	4	Определить необходимое количество проведения сервисного обслуживания и планово-предупредительных ремонтов
Нет	6. Отсутствие протонного тока на мишени	6.1 Неисправность ионного источника 6.1.1 Протечка в системе подачи водорода 6.1.2 Закорочены катоды ионного источника 6.1.3 Недостаточная чистота газа 6.2 Отсутствие водорода 6.3 Неисправность системы экстракции пучка 6.3.1 Срыв экстракторов 6.3.2 Отсутствие центрирования пучка	Нарушения процесса облучения мишени	2	2	4	Определить необходимое количество проведения сервисного обслуживания и планово-предупредительных ремонтов

направленную на повышение безопасности производственного персонала и окружающей среды (рисунк 2).

ВЫВОДЫ

Для эффективной и бесперебойной работы основного оборудования, которое используется для получения активного вещества в производстве радиофармпрепарата «Фтордезоксиглюкоза 18F, раствор для инъекций», необходимо интегрировать риск-ориентированный подход с применением основных и вспомогательных методов управления риском.

В данной работе был проведен анализ возможных отказов циклотронных систем, которые используются для производства РФП методами FTA и HAZOP.

Полученные результаты могут быть использованы для внедрения системы риск-менеджмента в радиофармацевтическое производство, что позволяет обеспечить стабильную работу и снижение затрат путем повышения уровня организации производства и улучшения качества труда каждого сотрудника.

Построенная составляющая риск-менеджмента является универсальной и может быть использована для любых циклотронных лабораторий.

SUMMARY

KACHANIUK V.V.¹, BONDAR B.M.²,
¹Ukrainian Military Medical Academy, ²Clinical Hospital «Feofania», Kyiv, Ukraine

RISK MANAGEMENT SYSTEM AS ONE OF THE QUALITY MANAGEMENT ELEMENTS IN THE MANUFACTURE OF RADIO PHARMACEUTICALS

For the production of high-quality radiopharmaceuticals in condition of growing competition in the pharmaceutical market, it is vital to identify, analyze, evaluate, and eliminate accidents and disruptions arising during the installation, testing and operation of equipment for the production of radiopharmaceuticals. This work present the analysis of possible failures for radiopharmaceutical production equipment, in particular for medical cyclotrons. As the result of this analysis, the identification system of cyclotron failures was build applying FTA (Fault Tree Analysis) and HAZOP (Hazard and Operability Study) methods.

Key words: risk management , equipment failure, radiopharmaceuticals, FTA, HAZOP.

Литература:

1. Руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лекарственные средства. Управление рисками для качества (ICH Q9)», 2011, 12 с.
2. Национальный стандарт Российской Федерации: ГОСТ Р 51901.13-2005 «Менеджмент риска. Анализ дерева неисправностей», 2005, 2 с.
3. Национальный стандарт Российской Федерации: ГОСТ Р 51901.11-2005 «Менеджмент риска. Исследование опасности и работоспособности», 2005, 5 с.
4. И.П. Семенов и соавторы Я.В. Кметюк, О.И. Москалец, А.В. Ашихмин. Доклад «Опыт внедрения и первые итоги применения позитронно-эмиссионной томографии в Всеукраинском центре радиохирургии» на конференции «Ведущие направления развития ядерной медицины в Украине», Киев, 2014 г. [Электронный ресурс]: <http://radiolog.kiev.ua/novosti.html>.

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Количество фармпредприятий в РК растет

В рамках завершающейся в 2019 году государственной программы индустриально-инновационного развития в Казахстане планируется ввод ряда крупных проектов для фармацевтической отрасли.

Это строительство нового завода по производству фармацевтических пероральных препаратов групп: сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, антибиотиков, общего назначения АО «Хикма СНГ» стоимостью 6,5 млрд тенге. Производственная мощность предприятия – 30 млн штук таблеток, 90 млн штук капсул.

Кроме того, будет построен медицинский завод по производству одноразовых медицинских изделий из полимеров ТОО «Juldyz Kenan Co., LTD» стоимостью 1,7 млрд тенге. Производственная мощность предприятия составит 29 млн штук, а количество рабочих мест – 200.

ТОО «ASTANA PHARMBIOSYNTHESIS» построит комплекс по производству основных фармацевтических и химических препаратов стоимостью 32,9 млрд тенге, который будет выпускать 447,2 млн единиц продукции, на нем будут работать более 290 человек.

inform.kz

Нивалин®

Галантамин
обратимый ингибитор
ацетилхолинэстеразы

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активному веществу галантамина гидробромид или любому из вспомогательных веществ препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин)
- тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh > 9)
- бронхальная астма
- брадикардия, стенокардия, повышение АД
- АВ-блокада
- ишемическая болезнь сердца
- тяжелая сердечная недостаточность (III-IV группа по NYHA)
- механическая клапанная непроходимость
- нарушение проводимости мочевого пузыря
- эпилепсия
- гиперкинезы
- беременность и период лактации
- детский возраст до 6 лет (таблетированная форма)
- детский возраст до 1 года (инъекционная форма)

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные действия галантамина связаны с его фармакодинамикой и могут быть выражены в основном в виде никотиновых или реже мускариновых эффектов, характерных для фармакологического класса.

- часто (>1/100 до <1/10)
- головкружение, головная боль
- потеря аппетита, анорексия, депрессия, тремор, обмороки, сонливость, летаргия (заторможенность), утомление, слабость
- брадикардия, гипертензия
- тошнота, рвота, метеоризм (усиление газообразования), спонгиозные мышечные спазмы, астения, уменьшение массы тела, падение шум в ушах
- зрительные и слуховые галлюцинации, парестезии, гиперсомния, затуманенное зрение, дезидратация (обезвоживание), дисгевзия (изменение вкуса)
- наджелудочковая экстрасистолия, атриоventрикулярная блокада I степени, синусовая брадикардия, сердечные блокады
- мышечная слабость
- повышение уровня печеночных ферментов
- мышечная и почечная колика
- спазм accommodation
- редко (>1/10 000 до <1/1 000)
- галатиты
- С неизвестной частотой
 - усиление кишечной перистальтики

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении галантамина с другими парасимпатомиметиками (такими как амбенол, донепезил, неостигмин, пиридостигмин или системно применяемый пилокарпин) может наблюдаться усиление их холинэстеразного действия, в связи с чем они не должны применяться совместно.

Галантамин антагонизирует действие антихолинэргических средств (атропина и подобных субстанций), гексаметония и других ганглийных блокаторов, недеполяризирующих миорелаксантов (тубокурарина). Возможны взаимодействия галантамина при его одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими замедление сердечного ритма, таких как дигоксин, бета-блокаторы, блокаторы каналов кальция и амлодипин.

Проклофамид, терапевтический эффект которого отчасти обуславливается антихолинэстеразной активностью, нельзя применять одновременно с галантамином, так как последний может антагонизировать его терапевтический эффект.

Аминопикамиды (пентамин, амиксин) могут уменьшить терапевтический эффект галантамина при лечении глумадина gravis.

Действие деполаризирующих нейро-мышечных блокаторов (суксаметиона) может быть усилено при одновременном применении с галантамином и, особенно, в случаях дефицита псевдохолинэстеразы. Галантамин усиливает угнетающее действие на ЦНС этанола и седативных средств

Условия отпуска из аптек по рецепту

За дополнительной информацией обращайтесь.

ТОО «Софарма Казахстан»
в г. Алматы, Казахстан, 050036, мкр. «Мамыр 4», д. 190
Тел.: 7 (727) 380 01 03, 380 01 37, 380 01 42 (вн. 108)
Факс: 7 (727) 381 63 86
E-mail: info@sopharma.kz





СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА НИВАЛИН

Показания к применению	Способ применения	
	взрослые	дети
Инъекции (показания к применению) Заболевания периферической нервной системы (полирадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, полиневрит, полиневропатия) Состояния, связанные с нарушением передних рожков спинного мозга (после полиомиелита, миелиита, спинная мышечная атрофия) Церебральный паралич (состояния после мозгового инсульта, детский церебральный паралич) Нарушения нервно-мышечного синяса (миастения гравис, мышечная дистрофия)	Рекомендуемая начальная доза 2,5 мг в сутки Суточная доза постепенно повышается через 3 - 4 дня на 2,5 мг, разделенная на 2 - 3 равных приема Максимальная однократная доза 10 мг подкожно	Дети с 1 года До 2 лет: 0,25 - 1 мг. Дети старше 3 лет: с 3 до 5 лет: 0,5 - 5 мг; с 6 до 8 лет: 0,75 - 7,5 мг; с 9 до 11 лет: 1 - 10 мг; с 12 до 15 лет: 1,25 - 12,5 мг; старше 15 лет: 1,25 - 15 мг.
	Отравление антиколлинэргическими средствами При послеоперационных парезах желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря вводятся подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозе в соответствии с возрастом, разделенной на 2-3 раза в сутки	В качестве антидотного средства и антитокста при передозировке периферическими недеполяризующими нейро-мышечными блокаторами Нивалин® вводится внутривенно в дозе 10-20 мг в сутки
Физиотерапия С помощью ионофореза при неврологических нарушениях периферической нервной системы и хронического недаружания Мочич	В виде ионофореза - 2,5 до 5 мг галлантамина (при силе электрического тока с 1 до 2 мА) в продолжении 10 минут в течение 10 - 15 дней. Длительность лечения определяет лечащий врач	
Хирургия Лечение послеоперационных парезов тонкого кишечника и мочевого пузыря	При послеоперационных парезах желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря вводятся подкожно, внутримышечно или внутривенно в дозе в соответствии с возрастом, разделенной на 2-3 раза в сутки	

РК-ЛС-5 № 011158 от 28.01.2013 до 28.01.2018
 РК-ЛС-5 № 011159 от 28.01.2013 до 28.01.2018
 РК-ЛС-5 № 011160 от 28.01.2013 до 28.01.2018

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА НИВАЛИН

Показания к применению	Способ применения	
Таблетки	взрослые	дети
Применяется в комплексном лечении: Слабо до умеренно выраженной деменции альцгеймеровского типа	Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 2 раза в день, предпочтительно с утренним и вечерним питанием. После проведения 4-недельного курса лечения можно увеличить до достижения поддерживающей дозы по 20 мг в день, разделенную на 2 приема (по 10 мг 2 раза в день). Дозу увеличивают в зависимости от клинической картины и индивидуальной реакции пациента	Обычная доза составляет 10-40 мг, разделенная на 2-4 приема
Заболевания периферической нервной системы (полирадикулоневрит, радикулоневрит, неврит, полиневрит, полиневропатия)		
Состояния, связанные с нарушением передних рожков спинного мозга (после полиомиелита, миелиита, спинная мышечная атрофия)		
Церебральный паралич (состояния после мозгового инсульта, детский церебральный паралич)		
Нарушения нервно-мышечного синяса (миастения гравис, мышечная дистрофия)		

РК-ЛС-5 № 010820 от 28.01.2013 до 28.01.2018



ШАПОВАЛОВ В.В.¹, ГУДЗЕНКО А.А.², ШАПОВАЛОВА В.А.², ТАРАСОВА И.В.²,
ШАПОВАЛОВ В.В.², ОСИНЦЕВА А.А.²,

¹Управление здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, ²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармацевтическое право является базовой основой и инструментом для разработки ювенального законодательства, призванного защищать права, свободы, жизнь, здоровье молодежи и противодействовать наркотизации ПАВ, губительными для юных граждан страны.

АННОТАЦИЯ

В статье приведено судебно-фармацевтическое изучение сочетанного употребления психоактивных веществ различных классификационно-правовых групп на примере сочетанного употребления лекарственных средств и алкогольных напитков (водка, пиво, слабоалкогольные коктейли) среди населения. Результаты исследования показали, что зависимость исследуемых веществ распространена в различных регионах, постоянно увеличивается среди лиц подросткового и молодого возраста. Анализ примеров из судебно-фармацевтической практики правоохранительных органов показал, что злоупотребление психоактивными веществами сопряжено с высокой криминогенностью. Поэтому в целях профилактики распространения преступности и сочетанного употребления лекарственных средств и алкоголя следует особое внимание уделять духовному, нравственному, материальному и физическому развитию подростков и молодежи.

Ключевые слова: лекарственные средства, психоактивные вещества, алкоголь, злоупотребление.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последнее десятилетие в мире динамика распространённости злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) различных классификационно-пра-



вовых групп (КПГ) и аддиктивных расстройств здоровья, а также роста незаконного оборота ПАВ и правонарушений приобрела почти эпидемический характер, причем сочетанное злоупотребление лекарственными средствами (ЛС) с другими ПАВ регистрируется преимущественно среди лиц молодого возраста. Как показывают научные исследования, к сочетанному употреблению ЛС и ПАВ все больше проявляет склонность молодежь не только из групп риска, но и социально благополучных семей. Наиболее часто молодежь злоупотребляет ПАВ – спиртом этиловым различной крепости, что является отправным моментом в развитии наркотизации. Ранее при изучении особенностей наркотизации в молодежной среде было установлено, что наиболее характерным является совместное применение психоактивных ЛС с ПАВ различных КПГ без назначения врача с целью злоупотребления. Согласно судебно-фармацевтическим данным, в классификационно-правовой системе выделено более 10 групп ПАВ: наркотические, психотропные, сильнодействующие, ядовитые, ПАВ прекурсоры, ПАВ общей группы, ПАВ спирт и другие [6,8,23,25]. Сочетанное употребление ПАВ разных КПГ с целью получения наркотического эффекта (например, сочетанное употребление алкогольных напитков, ЛС, никотина, наркотических, психотропных ПАВ) приводит

к развитию аддиктивной зависимости и полинаркомании. Среди особенностей формирования аддиктивной зависимости и полинаркомании отдельное место занимает нерациональное употребление ЛС без назначения врача [2,4,7,8,11,14,15,17].

Поэтому проведение судебно-фармацевтических исследований в области нерационального употребления ЛС совместно с ПАВ для получения наркотического эффекта, безрецептурного отпуска рецептурных ЛС с психоактивными свойствами и незаконного оборота ПАВ остается актуальным и необходимым.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести судебно-фармацевтическое изучение сочетанного употребления ПАВ различных КПП на примере сочетанного употребления ЛС и алкогольных напитков (водка, пиво, слабоалкогольные коктейли) среди населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования использовались нормативно-правовая и документальная информация ВОЗ, Казахстана, Украины, Российской Федерации (РФ), статистические данные ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» о распространенности психических и поведенческих расстройств здоровья вследствие употребления ПАВ в Украине, статистические данные Департамента по противодействию наркопреступности Национальной полиции Украины, данные судебно-фармацевтической практики с 2013 по 2017 гг.

Для достижения поставленной цели использовались методы нормативно-правового, документального, судебно-фармацевтического и графического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема зависимости от ПАВ, в частности, психические и поведенческие расстройства вследствие злоупотребления ПАВ алкоголем разной крепости (водка, пиво, слабоалкогольные коктейли) самостоятельно или в сочетании с другими ПАВ, на сегодняшний день остро связана с понятием здорового образа жизни всех слоев населения [13].

По данным ВОЗ, среди стран Центральной Азии первое место по распространенности алкогольной зависимости занимает Казахстан, где алкоголь начинают пробовать в возрасте 10-12 лет. Среди 100% пьющих людей 65% составляют мужчины и 35% – женщины, а на одного жителя приходится 10-12 литров чистого спирта. 35% населения употребляет алкоголь, из них чрезмерно употребляют 17% населения в возрасте 25-40 лет. В связи с этим правительство страны разработало меры противодействия алкоголизму, которые включали увеличение акциза на алкоголь и работу с молодежью с целью формирования у нее негативного отношения к алкоголю. В результате принятых мер (по данным Министерства здравоохранения РК) были отмечены положительные тенденции относительно снижения алкоголизма среди подростков. Тем не менее, в Казахстане остается актуальной проблема подростковой наркомании. Так, самый молодой наркозависимый, принимающий наркотические средства внутривенно, зарегистрирован в возрасте 5 лет. По статистическим данным, курить в Казахстане начинают в возрасте 6-7 лет [5].

Статистические данные Российской Федерации свидетельствуют о том, что от случайных отравлений ПАВ алкоголем умирает более 10 тысяч человек. В 2006 году в РФ было зафиксировано массовое отравление спиртовыми ЛС со смертельным исходом [10]. В больницах находились пациенты с диагнозом «Токсический шок». В связи с этим правительство РФ обратилось к министерству здравоохранения с предложением исключить спиртовые ЛС из перечня лекарств, отпускаемых без рецепта врача [7].

В Украине острые и хронические расстройства здоровья вследствие сочетанного употребления ЛС и ПАВ занимают далеко не последние места в рейтинге заболеваемости психическими болезнями. Совокупная часть данных расстройств составляла 61,55% всех новых случаев психопатологии, зарегистрированных в стране за 2008 год, а в структуре заболеваемости по расстройству психики и поведения в результате употребления ПАВ показатель 2015 года составил 28,7% (в этой группе показатель алкогольной зависимости составлял 88,8%).

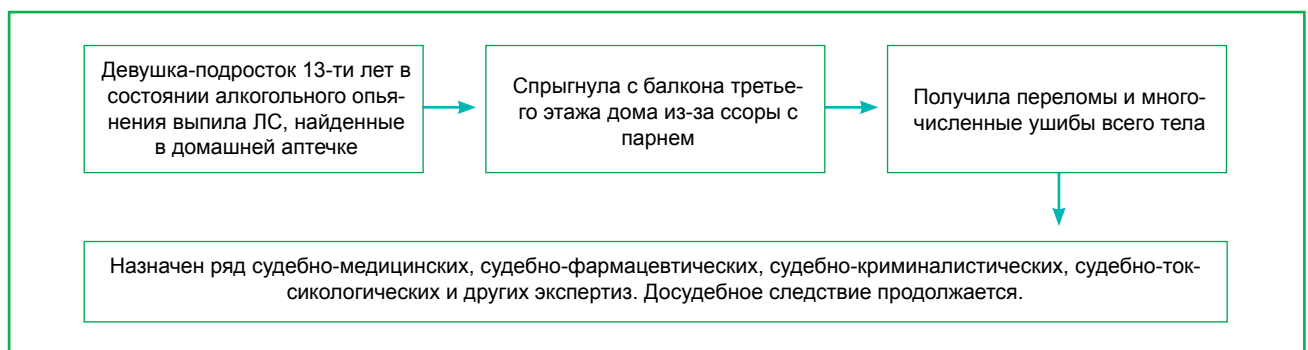


Рисунок 1 – Пример 1 из практики следователей НП Украины [24]

За последние 50 лет в Украине фактически имели место две эпидемические волны наркологической заболеваемости: алкогольная зависимость, затем полинаркомания. В отличие от распространения алкогольной зависимости, психические и поведенческие расстройства вследствие сочетанного применения ЛС и ПАВ демонстрируют четкую и понятную зональность. Так, в 2011 году высокие показатели указанных расстройств наблюдались преимущественно в индустриальных областях Украины (восток и юг), средние – в индустриально-аграрных (центр и север Украины), а самые низкие – в аграрных (запад страны). Отличительной особенностью наркотизации различных возрастных групп населения становятся опережающие темпы роста в сельских районах, что может вызвать более тяжёлые последствия, чем в городах и областных центрах. Такой эффект объясняется социально-экономическими и культурными особенностями сельских районов, трудностями проведения лечебно-профилактических мероприятий в данных регионах [8,9,11,23,25].

Ранее в Украине было проведено судебно-фармацевтическое изучение рисков, влияющих на развитие аддиктивной зависимости у молодежи, которое показало, что распространённость употребления ПАВ алкоголем с ПАВ других КПП постоянно увеличивается среди подростков и молодежи [19]. Статистические показатели находящихся на диспансерном учёте подростков с диагнозом «Расстройства психики и поведения вследствие употребления психоактивных веществ» (код Международной классификации болезней 10 пересмотра F10-F19) указывают на то, что в последние годы их количество увеличилось в 12,5 раза, а злоупотребляющих наркотическими ПАВ – в 5 раз [2,6,7,8,9,12,18].

При систематизации причин злоупотребления несовершеннолетними ПАВ можно использовать 2 кри-

терия: влияние окружения и получение эйфоризирующего эффекта. Важно, что злоупотребление ПАВ несовершеннолетними приводит к формированию девиантного поведения, что позволяет в структуре преступности несовершеннолетних выделить наркопреступления и правонарушения общекриминальной направленности (кражи, хулиганство, нанесение телесных повреждений разной степени тяжести, разбойные нападения, убийства). С научной точки зрения представляет интерес определение злоупотребления несовершеннолетними ПАВ по 4 степеням (0 степень – никогда не употреблял, 1 степень – употреблял 1-2 раза, 2 степень – употреблял 2-10 раз, 3 степень – употреблял более 10 раз, 4 степень – употреблял регулярно). Установлено, что 3,2% несовершеннолетних злоупотребляют ЛС «Коаксил», что указывает на формирование нового вида аддиктивной зависимости – «коаксильной зависимости» [6].

На основании судебно-фармацевтического мониторинга нелегального употребления ПАВ среди молодежи были сделаны выводы, что наркотизация молодежи ПАВ различных КПП оказывает непосредственное влияние на повышение уровня преступности в молодежной среде и криминогенности общества в целом. Настораживает тот факт, что в структуре преступлений, совершенных молодежью, значительную часть составляют преступления, совершенные под влиянием ПАВ, которые зачастую становятся причиной или орудием преступлений, а все виды преступлений, совершенных молодежью, имеют первопричину – злоупотребление ПАВ. Установлено, что в структуре аддиктивных расстройств здоровья у молодежи 78% составляет алкогольная зависимость, а в структуре сопутствующих заболеваний – дермато-венерологические заболевания (19%). При изучении контингента потребителей ПАВ было указано, что основную часть составляют лица в возрас-

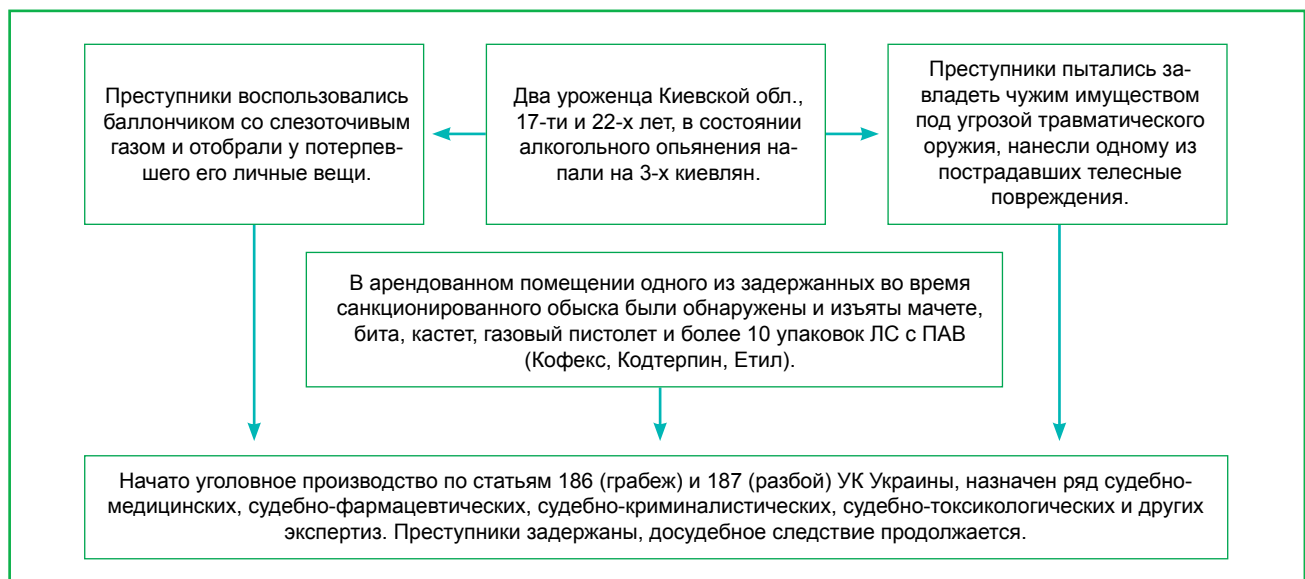


Рисунок 2 – Пример 2 из практики следователей НП Киевской области [1]

те от 18 до 28 лет. В молодежной среде основная часть потребителей ПАВ приходится на учащихся профессионально-технических училищ, колледжей и техникумов [2].

Анализ данных правоохранительных органов свидетельствует о том, что злоупотребление ПАВ алкоголем с ПАВ других КПП сопряжено с высокой криминогенностью [20,22]. На основании анализа статистических данных Украины, каждый больной полинаркоманией совершает ежегодно в среднем 275 незаконных деяний. В групповом же варианте наркотизации, а тем более в молодежной среде, криминогенность еще выше. Фиксируются случаи правонарушений, где участвуют подростки в состоянии алкогольного опьянения вследствие сочетанного злоупотребления ПАВ алкоголя разной крепости (водка, пиво, слабоалкогольные коктейли) и ЛС (рисунки 1,2,3).

В рассматриваемой ситуации (рисунок 2) фигурируют изъятые сотрудниками правоохранительных органов ЛС с ПАВ. Это кофлекс и кодтерпин, содержащие наркотическое средство кодеин, а также этил, в состав которого входит ПАВ этанол.

Приведенные примеры из судебно-фармацевтической практики (рисунки 1,2,3) свидетельствуют о том, что несовершеннолетние имеют открытый доступ к ПАВ различных КПП [3]. Вследствие злоупотребления ими с алкогольными напитками разной крепости (пиво, вино, водка) совершают попытки суицида, побеги из дома, правонарушения, влекущие травмы разной степени тяжести.

Следует отметить, что сочетанное злоупотребление ПАВ алкоголя и ЛС в подростковом и юношеском возрасте с психологической точки зрения отличается от проблемы алкоголизма и полинаркомании у взрослых. Если у взрослых десоциализация начинается после формирования психической зависимости от ПАВ, то у несовершеннолетних сначала – десоциализация, а разные злоупотребления являются составляющей социальной дезадаптации [6,8].

Для эффективной профилактики зависимостей у подростков необходимо выявление среди них лиц, склонных к аддиктивному поведению. Должна суще-

ствовать система предоставления своевременной психологической помощи подросткам группы риска. Особое внимание надо обратить на духовное, нравственное, материальное и физическое становление личности подростков, усвоения присущих украинской нации духовных, национальных и общечеловеческих культурных ценностей [12].

Проведенные исследования показали, что распространенность аддиктивных форм девиантного поведения у подростков невысока и носит ситуативный характер. В большей степени склонность к зависимому поведению проявляется у мальчиков [21]. Установлено, что подростки, склонные к зависимому поведению, имеют низкий уровень самоконтроля, несформированную мотивацию деятельности, повышенную тревожность, стремление к успешности, разные проявления агрессии, активность и ориентацию на одобряемое группой поведение.

Показано, что фармацевтическое законодательство, доказательная фармация и судебная фармация, как составляющие фармацевтического права, являются базовой основой и инструментом для разработки ювенального законодательства, призванного защищать права, свободы, жизнь, здоровье молодежи и противодействовать наркотизации ПАВ. Предложенные мероприятия по разработке ювенального и усовершенствованию фармацевтического законодательства призваны стать барьером для дальнейшего процесса приобщения молодежи к ПАВ и помочь тем, кто уже стал жертвой наркотизации, реабилитироваться и вернуться в социум. [26]

ВЫВОДЫ

Проведенное судебно-фармацевтическое изучение сочетанного употребления ПАВ различных КПП на примере ЛС и алкогольных напитков разной крепости (водка, пиво, слабоалкогольные коктейли) среди различных возрастных групп населения показал следующее:

- Зависимость от ПАВ алкоголя распространена в исследуемых странах, в частности, в Казахстане, Российской Федерации и Украине.

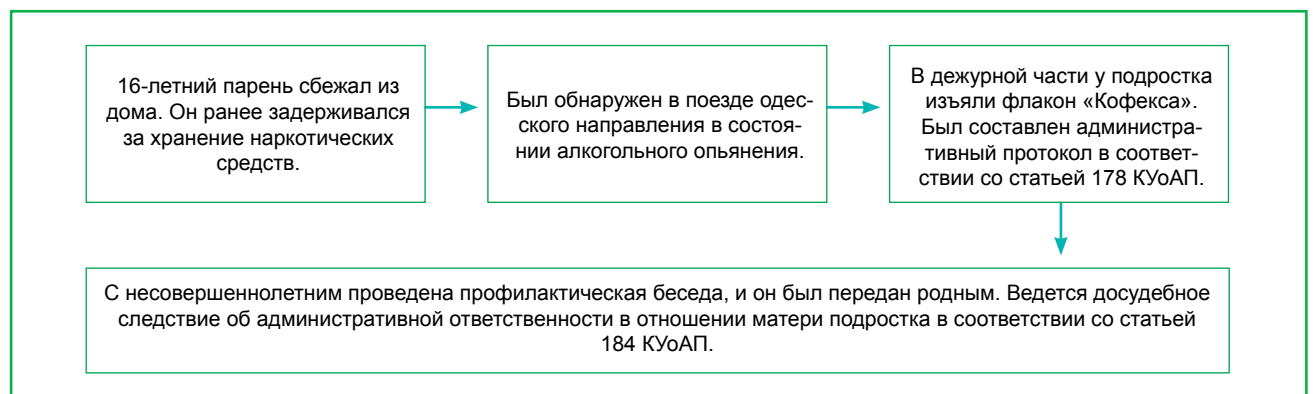


Рисунок 3 – Пример 3 из практики работников УМВД Украины на Одесской железной дороге [16]

• За последние 50 лет в Украине фактически имели место две эпидемические волны наркологической заболеваемости – алкогольная зависимость и затем полинаркомания. [26]

• Высокие показатели психических и поведенческих расстройств в результате употребления ПАВ наблюдались преимущественно в индустриальных областях Украины (восток и юг), средние – индустриально-аграрных (центр и север Украины), а самые низкие – в аграрных (запад страны).

• Анализ судебно-фармацевтической практики показал, что злоупотребление ПАВ алкоголем с ПАВ других КПГ сопряжено с высокой криминогенностью. Несовершеннолетние имеют открытый доступ к ПАВ, что приводит к попыткам суицида, побегам из дома, правонарушениям, травмам разной степени тяжести, употребляют алкогольные напитки разной крепости (пиво, вино, водка).

• Распространенность злоупотребления ПАВ постоянно увеличивается среди лиц подросткового и молодого возраста.

• Особое внимание необходимо обратить на духовное, нравственное, материальное и физическое развитие различных возрастных групп населения, наследие духовных, национальных и общечеловеческих культурных ценностей.

Предложены мероприятия по разработке ювенального законодательства и усовершенствованию фармацевтического законодательства.

SUMMARY

SHAPOVALOV V.V.¹, GUDZENKO A.A.²,
SHAPOVALOVA V.A.², TARASOVA I.V.²,
SHAPOVALOV V.V.², OSINTSEVA A.A.²,

¹The healthcare department of the Kharkiv regional state administration, ²the Kharkiv medical academy of postgraduate education, Ukraine

FORENSIC AND PHARMACEUTICAL STUDY OF THE COMBINED USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

The article presents a forensic and pharmaceutical study of the combined use of psychoactive substances of various classification and legal groups, on example of combined use of medicines and alcoholic beverages (vodka, beer, low-alcohol cocktails) among the population. The results of the study showed that the dependence of the studied substances is widespread in various regions and is constantly increasing among adolescents and young people. An analysis of examples from the forensic and pharmaceutical practice of law enforcement agencies showed that substance abuse is associated with high crime. Therefore, in order to prevent the spread of crime and the combined use of drugs and alcohol, special attention should be paid to the spiritual, moral, material and physical development of adolescents and young people.

Keywords: medicines, psychoactive substances, alcohol, abuse.

Литература:

1. В течение одной ночи неизвестные совершили грабеж и разбойное нападение (фото). [Электронный ресурс]: www.pri.gov.ua (23.06.2015). [Режим доступа]: <https://www.npu.gov.ua/ru/publish/article/1371815>.
2. Васіна Ю.В. Організаційні дослідження судової фармації щодо протидії наркотизації молоді психоактивними речовинами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». / Ю.В. Васіна. – Харків, 2009, 24 с.
3. Визначення доступності лікарських засобів для фармакотерапії алкогольної та пивної адикції з позиції фармацевтичного і медичного права та судової фармації. / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, А.О. Осинцева. – Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2014. – №3-4. – С. 39-46.
4. Волошин В.П. Про необхідність підвищення якості життя та доступності до лікарських засобів хворих на психічні розлади здоров'я. – Український вісник психоневрології. – 2009. – Т. 17, вип. 2 (59), додаток. – С. 17-18.
5. Казахстанцы употребляют алкоголь больше остальных жителей Центральной Азии. [Электронный ресурс]: https://tengrinews.kz/kazakhstan_news. (31.10.2012). [Режим доступа]: https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/kazahstansyiyupotrebyayut-alkogol-ostalnyih-jiteley-222670/.
6. Курижева О.О. Судово-фармацевтичне попередження адиктивної залежності та наркозлочинності серед неповнолітніх: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Харків, 2011, 24 с.
7. Лекарственный алкоголизм. [Электронный ресурс]: <http://www.medicus.ru>. [Режим доступа]: <http://www.medicus.ru/narcology/patient/lekarstvennyj-alkogolizm-34430.phtml>.
8. Лінський І.В. Конкуренція різних психоактивних речовин за споживача в Україні. – Український вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 2 (47), додаток. – С. 168-169.
9. Лінський І.В. Моніторинг тенденцій поширення залежності від особливо небезпечних наркотичних засобів та інших груп психоактивних речовин, як складової системи національної безпеки в Україні. / І.В. Лінський, О.І. Мінко, В.В. Шаповалов. – Ліки України. – 2007. – №112, додаток. – С. 12-26.
10. Настойка боярышника не может использоваться как алкогольный напиток. [Электронный ресурс]: <http://alcogolizm.com>. [Режим доступа]: <http://alcogolizm.com/pyanstvo/nastojka-boyarishnika-alkogolnyj-napitok.html>.
11. Національний звіт за 2016 рік щодо наркологічної ситуації в Україні (за даними 2015). [Електронний ресурс]: www.ummcda.org.ua.
12. Негрецький С.М. Судово-фармацевтичне обґрунтування організаційних заходів для забезпечення ліками наркохворих з залежністю від каннабіноїдів (F12): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Київ, 2016, 24 с.

13. Особенности оборота алкогольных напитков на примере пива в Украине и Российской Федерации с позиции медицинского и фармацевтического права / В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, А.А. Осинцева. – Научные ведомости Белгородского государственного университета (серия «Медицина. Фармация»). – 2016. – №5, вып. 33. – С. 91-98.
14. Особенности фармацевтического обеспечения анальгетическими лекарственными средствами онкобольных в различных странах мира. / С.И. Зброжек, В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, О. Куликова. – Фармация Казахстана. – 2017. – №1. – С. 18-24.
15. Пересипкін, О.В. Судово-фармацевтичне обґрунтування обігу лікарських засобів із психоактивними властивостями різних номенклатурно-правових груп: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». / О.В. Пересипкін. – Харків, 2013, 24 с.
16. Правоохранители-транспортники вернули родным подростка-беглеца. [Электронный ресурс]: <https://www.npu.gov.ua> (10.08.2013). [Режим доступа]: <https://www.npu.gov.ua/ru/publish/article/876191>.
17. Судебная фармация в концепции государственного контроля по безопасности оборота лекарственных средств в аптечной сети. / И.К. Сосин, В.В. Шаповалов, А.А. Гудзенко, В.А. Шаповалова. – Український вісник психоневрології. – 2006. – Том 14, вип. 2 (47), додаток. – С. 30-35.
18. Сосин И.К. Эволюция взглядов на заместительную терапию в Украине (на модели типичной клинической иллюстрации). / И.К. Сосин, Ю.Ф. Чуев, Е.В. Бобырь, В.А. Пахмурный, В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, А.А. Осипов, С.И. Тараненко – Вестник психиатрии и психофармакотерапии. – 2005. – №1 (17). – С. 6-9.
19. Судебно-фармацевтическое изучение рисков, влияющих на развитие аддиктивной зависимости у молодежи. / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, А.Г. Мовсисян, А.А. Осинцева. // Фармация Казахстана. – 2016. – №7. – С. 47-55.
20. Судова фармація: вивчення кримінальних наслідків пивної адикції. / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, А.О. Казяйчева // Сучасні проблеми та шляхи їх вирішення у науці, транспорті, виробництві та освіті 2014: зб. наук. праць SWorld між нар. наук.-практ. конф. 17-28 червн. 2014 р. – Івано-Франківськ: Маркова А.Д., 2014. – Вип. 2, т. 33. – С. 72-81.
21. Судова фармація: до проблеми зловживання психоактивною речовиною алкоголю у складі пива та горілки. / В.О. Радіонова, А.О. Казяйчева, В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов. – Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2014. – Т. 9, вип. 2. – С. 69-75.
22. Судово-фармацевтичні і криміналістичні дослідження взаємозв'язку між зловживанням алкоголю і рівнем злочинності у Харківській і Київській областях. / В.В. Шаповалов, В.О. Радіонова, В.О. Шаповалова, А.О. Казяйчева. // Довженківські читання: Проблема прихильності хворих наркологічного профілю до терапії. Потреба в лікуванні і лікування за потребою: матеріали XV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8-9 квітня 2014 р. – Х.: Пляєда, 2014, с. 323-327.
23. Шаповалова В.А. Фармацевтическое право: изучение некоторых аспектов аддиктологии (обзор литературы). / В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, А.А. Казяйчева. – Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 2 (75), додаток. – С. 66-69.
24. Щербак О. Полиция Киева выясняет обстоятельства падения с высоты несовершеннолетней девушки. [Электронный ресурс]: <https://www.npu.gov.ua>. (21.07.2016). [Режим доступа]: <https://www.npu.gov.ua/ru/publish/article/1966157>.
25. The problem of turnover of the psychoactive substance alcohol: abuse, consequences, countermeasures. [Electronic resource]: V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), A.A. Osintseva/ Research result (Medicine and Pharmacy Series). – 2014. – Vol. 1, №2. – P. 45-51. [Access]: <http://www.belsu-research-result.ru/images/issue2/pharmacy/pharmacy.pdf>.
26. Шаповалов В.В. (мл.), Шаповалов В.В., С.И. Зброжек С.И., Шаповалова В.А., Комар Л.А. Судебно-фармацевтическая характеристика правонарушений в сфере оборота средств и веществ различных классификационно-правовых групп. – Фармация Казахстана. – 2015. – №3 – С. 46-50.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Решение ЕМА по применению контрастных препаратов, содержащих гадолиний

Европейское медицинское агентство 21 июля 2017 г. приняло решение об ограничении использования некоторых контрастных препаратов, содержащих гадолиний, при проведении магнитно-резонансной томографии. Такое решение было принято на основании отчета, который показал, что после применения контрастного препарата он может откладываться в тканях головного мозга.

В настоящее время не получено доказательств факту, что отложение гадолиния в головном мозге сопровождается вредом для пациентов, но ЕМА рекомендует ограничить использование препаратов во избежание потенциальных рисков.

Внутривенные линейные агенты (гадоксетовая и гадобеновая кислоты) могут использоваться для исследований печени. Одновременно с этим гадопентетовая кислота может вводиться внутрисуставно при проведении томографии суставов, так как доза препарата очень мала. Все остальные внутривенные продукты (гадодиамид, гадоверсетамид и прочие) должны быть ограничены в использовании в странах Европейского союза.

Другой класс препаратов, содержащих гадолиний, известных как макроциклические агенты (гадобутрол, гадотероная кислота, гадотеридол), являются более стабильными и имеют меньшую способность высвобождать гадолиний по сравнению с линейными агентами. Поэтому данные продукты могут использоваться, однако в наименьшей дозе, позволяющей получить изображения.



ТУЛЕГЕНОВА А.У.¹,

¹РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Алматы

ФАРМАКОПЕЯ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА:

ПУТИ ГАРМОНИЗАЦИИ И ПОИСК УНИКАЛЬНОСТИ

В условиях глобализации обращения лекарственных средств (ЛС) основными трендами развития фармакопей являются расширение территории влияния ряда национальных фармакопей (Фармакопея США, Британская фармакопея), создание наднациональных фармакопей, например, надрегиональных (Международная фармакопея), и региональных (Европейская фармакопея, Фармакопея ЕАЭС), а также гармонизация фармакопей.



АННОТАЦИЯ

В статье представлена позиция Республики Казахстан на создание и развитие Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Рассмотрены тенденции развития фармакопей в условиях глобализации обращения лекарственных средств, вопросы фармакопейной гармонизации в рамках ЕАЭС, типы и механизмы гармонизации с основными фармакопеями мира, применяемые фармакопеями государств-членов ЕАЭС, направления поиска уникальности Фармакопеи ЕАЭС и формы ее выражения, а также методологические подходы в создании фармакопейных статей региональной фармакопеи.

Ключевые слова: Государственная фармакопея РК, фармакопея ЕАЭС, Фармакопея США, Британская фармакопея, глобализация, фармакопейная гармонизация.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фактически процесс фармакопейной гармонизации начался с 1989 года и особенно активизировался в последние годы. В качестве примеров успешной гармонизации можно считать Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH), Группу по гармонизации фармакопейных монографий Европейской фармакопеи, Фармакопеи США и Японской фармакопеи (PDG), Комитет по гармонизации фармакопей стран Латинской Америки – Аргентины, Бразилии, Парагвая и Уругвая (MERCUSOR), Международный совет по гармонизации требований к вспомогательным веществам (IPEC) и другие.

В рамках ЕАЭС процесс гармонизации регулируется Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС [1]. Документ определяет роль

руководства ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика (GPhP)» при создании Фармакопеи ЕАЭС, устанавливает ее региональный статус, регламентирует фармакопеи, на основе которых должна быть создана Фармакопея ЕАЭС. К ним относятся фармакопеи государств-членов ЕАЭС: Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ) [2], Государственная фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК) [3], Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) [4]. В их число входят и основные фармакопеи мира – Европейская фармакопея (Ph. Eur.) [5], Британская фармакопея (BP) [6] и Фармакопея США (USP-NF) [7]. При этом базовой фармакопеей для гармонизации признана Европейская фармакопея. В документе указаны типы и механизмы гармонизации, приемлемые для создания Фармакопеи ЕАЭС.

Для приобретения опыта гармонизации представители фармакопей государств-членов ЕАЭС являются официальными наблюдателями Европейской фармакопейной комиссии, полноправными членами Фармакопейной конвенции США. Фармакопеи государств-членов ЕАЭС, в свою очередь, используют различные подходы к гармонизации с основными фармакопеями мира. Для гармонизации национальных фармакопей Республики Беларусь и Республики Казахстан с Европейской фармакопеей получено разрешение Европейского директората по качеству лекарственных средств Совета Европы (EDQM), подписаны Соглашения с Фармакопейной конвенцией США (U.S. Convention).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Соглашение о гармонизации ГФ РК с Британской фармакопеей подписано Министерством здравоохранения Республики Казахстан с Агентством по регулированию обращения лекарственных средств и продуктов для здравоохранения Великобритании (MHRA). Соглашения являются официальными документами, подтверждающими гармонизацию национальных фармакопей с основными фармакопеями мира (таблица 1).

Соглашения регламентируют основные типы и механизмы, применяемые для гармонизации национальными фармакопеями. Ввиду того, что создание ГФ РБ и ГФ РК осуществляется впервые, наиболее целесообразным признан перспективный тип гармонизации, распространяющийся на лекарственные средства (ЛС) и методы их испытаний, ранее не являвшиеся предметом фармакопейной стандартизации. Гармонизация текстов осуществлена с использованием как полного, так и селективного (частичного) механизмов. Полный механизм предусматривает заимствование в полном объеме, исключая любое изменение. Селективный механизм сводится к заимствованию избранных частей, предполагающему согласованные изменения.

Не смотря на гармонизацию национальных фармакопей с основными фармакопеями мира, следует признать ее недостаточность для создания Фармако-

пеи ЕАЭС. Односторонность такого подхода, которая ограничивается только национальными фармакопеями, может быть обоснована следующими факторами:

- ограниченностью круга ЛС, охватываемых требованиями национальных фармакопей;
- поздней актуализацией национальных фармакопей в соответствии с текущими изданиями основных фармакопей мира, с которыми они гармонизированы;
- длительной процедурой утверждения и введения в действие национальных фармакопей.

Таблица 1 – Фармакопеи государств-членов ЕАЭС и их гармонизация с основными фармакопеями мира

Государственная фармакопея Республики Беларусь	Государственная фармакопея Республики Казахстан	Государственная фармакопея Российской Федерации
2-е издание (с 2013 г.)	2-е издание (с 2016 г.)	Издание XIII (2016 г.)
Разрешение EDQM на гармонизацию с Ph. Eur. как с базовой фармакопеей (2007-2017 гг.) Соглашение с U.S. Convention о гармонизации с USP-NF (2013 г.)	Разрешение EDQM на гармонизацию с Ph. Eur. как базовой фармакопеей (2007-2017 гг.) Соглашение с U.S. Convention о гармонизации с USP-NF (2010 г., 2016 г.) Соглашение с MHRA Великобритании о гармонизации с BP (2014 г., 2017 г.)	Соглашения о гармонизации с основными фармакопеями мира не заключены

Гармонизация с основными фармакопеями мира, осуществляемая наряду с национальными фармакопеями, обеспечивает широту возможностей и необходимую степень жесткости требований Фармакопеи ЕАЭС в регламентировании фармакопейного качества. Официальной основой ее проведения являются соответствующие документы о гармонизации, которые должны быть заключены Евразийской экономической комиссией (ЕЭК) с обладателями авторских прав основных фармакопей мира (EDQM, U.S. Convention, MHRA).

В зависимости от условий соглашения с основными фармакопеями мира и степени их приоритетности для Фармакопеи ЕАЭС механизм гармонизации может быть различен. Европейская фармакопея, определяемая Концепцией [1] в качестве базовой, предполагает перспективную гармонизацию по полному механизму, которая реализуется за счет перевода, копирования текстов базовой фармакопеи и адаптирования с целью облегчения понимания при неизменности их содержания, а также включения (инкорпорирования) собственных фрагментов в базовые тексты. Целесообразным представляется при этом сохранение нумерации и названий разделов и монографий Европейской фармакопеи, что облегчает их распознавание и применение. Маркировка использованных текстов специальным символом или ссылкой на них относится к этическим аспектам гармонизации. Одним из важных условий процедуры является своевременное обновление текстов в соответствии с текущим изданием базовой фармакопеи.

Условия гармонизации с базовой фармакопеей диктуют соответствующую структуру фармакопейной статьи Фармакопеи ЕАЭС (рисунок 2).

Таблица 2 – Структура фармакопейной статьи Фармакопеи ЕАЭС в зависимости от условий гармонизации с текстами базовой фармакопеи

№	Процедура гармонизации текстов	Структура фармакопейной статьи (ФС)
1.	Копирование	Одночастная ФС, состоящая из текста Европейской фармакопеи
2.	Адаптирование	Одночастная ФС, состоящая из текста Европейской фармакопеи
		Двухчастная ФС, состоящая из текста Европейской фармакопеи и оригинальных текстов Фармакопеи ЕАЭС
3.	Инкорпорирование	Одночастная ФС, состоящая из текста Европейской фармакопеи и оригинальных текстов Фармакопеи ЕАЭС, включенных в ее тексты

Процедура гармонизации с другими основными фармакопеями мира (Британская фармакопея и Фармакопея США) включает как полный, так и селективный механизмы. При этом требования к маркировке использованных текстов и своевременному их обновлению аналогичны Европейской фармакопее.

Какова эффективность гармонизации Фармакопеи ЕАЭС с основными фармакопеями мира? Вопрос относится исключительно к практической стороне процедуры для пользователей фармакопеи, поскольку его решение определяет:

- конкурентоспособность и рост экспортного потенциала фармацевтической продукции производителей ЕАЭС;
- качество проведения экспертизы ЛС при регистрации в рамках ЕАЭС (наряду с нормативными правовыми актами ЕАЭС 2-го и 3-го уровней, разработанными на основе соответствующих руководств ICH, EMA, WHO);
- объективность выявления фальсифицированной фармацевтической продукции с помощью гармонизированных методов/методик.

Другим, не менее важным для пользователей Фармакопеи ЕАЭС вопросом является приоритетность фармакопей, практически определяющая порядок их применения в зависимости от присвоенного статуса. Приоритетность фармакопей позволяет расширить область применения фармакопейных стандартов в условиях, когда возможности той или иной фармакопеи ограничены определенными ее особенностями. Сущность данного подхода заключается в признании Фармакопеи ЕАЭС как фармакопеи первого уровня приоритетности. При отсутствии в ней необходимой фармакопейной статьи действующими признаются стандарты фармакопеи второго уровня – Европейской фармакопеи как базовой. Если же она не содержит необходимых требований, например, частных фармакопейных статей на лекарственные препараты, вступают в силу

соответствующие статьи фармакопеи третьего уровня – Британской фармакопеи и Фармакопеи США. Включение основных фармакопей мира в систему приоритетности обосновано, с одной стороны, гармонизацией с ними Фармакопеи ЕАЭС, а с другой – гармонизацией основных фармакопей между собой либо по полному механизму, как в случае Европейской и Британской фармакопей, либо по селективному механизму с Фармакопеей США, осуществляемой в рамках PDG. Однако использование в системе приоритетности фармакопей государств-членов ЕАЭС не следует считать оправданным. Во избежание неоднозначного понимания приоритетности следует подчеркнуть, что определение степени приоритетности фармакопей касается только области применения Фармакопеи ЕАЭС, а не ее разработки на основе принципов гармонизации. [10]

Исключительным преимуществом фармакопейной гармонизации является экономия ресурсов и времени разработчиков, которые могут быть направлены на создание собственных фармакопейных стандартов, характеризующихся уникальностью подходов, содержания, методов/методик испытаний или объектов фармакопейной стандартизации. Поиск уникальности в фармакопейных стандартах, давно ставших классическими, весьма проблематичен.

Любая региональная или национальная фармакопея имеет свои особенности, отличающие ее от других фармакопей и способствующие ее узнаванию среди них. Например, сильной стороной Европейской фармакопеи являются научно обоснованные фармакопейные стандарты для контроля примесей в субстанциях для фармацевтического применения. К исключительным преимуществам Британской фармакопеи можно отнести частные монографии на лекарственные препараты в различных лекарственных формах. Фармакопея США уникальна научными исследованиями, положенными в основу методик испытания на растворение твердых лекарственных форм, а также фармакопейными стандартами на лекарственные препараты и диетические добавки. Примеры решения вопроса уникальности основными фармакопеями мира приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Примеры решения вопроса уникальности основными фармакопеями мира

Европейская фармакопея	Фармакопея США	Британская фармакопея
<ul style="list-style-type: none"> • Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения • Общие методы испытания • Новые технологии • Биологические ЛС • Стандартные образцы 	<ul style="list-style-type: none"> • Частные монографии на лекарственные препараты • Испытание на растворение твердых лекарственных форм • Стандартные образцы • Диетические добавки 	<ul style="list-style-type: none"> • Частные монографии на лекарственные препараты • ЛС, применяемые в ветеринарии

Из числа национальных фармакопей следует отметить Китайскую фармакопею (ChP) [8], уникальность которой составляют фармакопейные стандарты на средства традиционной китайской медицины.

Каковы возможные направления поиска уникальности в Фармакопее ЕАЭС? К таким направлениям можно отнести следующие:

- новые лекарственные формы для применения в медицине и ветеринарии;
- лекарственные препараты в различных лекарственных формах;
- растительные ЛС;
- биологические ЛС (несмотря на сложность);
- биологические испытания ЛС;
- стандартные образцы, в том числе для испытаний растительных и биологических ЛС, и другие.

Важно отметить, что создание уникальных, научно обоснованных фармакопейных стандартов невозможно без установления на постоянной основе тесного конструктивного сотрудничества Фармакопеи ЕАЭС (в лице ЕЭК) с научно-исследовательскими центрами, образовательными учреждениями, производителями фармацевтической продукции, лабораториями контроля качества ЛС, регуляторными и экспертными органами государств-членов ЕАЭС.

Формы выражения уникальности в Фармакопее ЕАЭС могут быть различны: в виде региональной фармакопейной статьи (общей или частной), региональной части фармакопейной статьи, текста, инкорпорированного в фармакопейную статью, региональных стандартных образцов или стандартных спектров.

Создание Фармакопеи ЕАЭС должно осуществляться с использованием определенных методологических подходов. Среди множества существующих в современной фармакопейной практике подходов в настоящей статье освещены лишь те, которые, на взгляд автора, представляются наиболее значимыми для разработки региональной фармакопеи, а их понимание со стороны разработчиков не всегда однозначно. К таким методологическим подходам относятся гибкость, альтернативность и подход 3R. Вышеперечисленные подходы в полной мере применяются основными фармакопеями мира, отражая современные тренды развития фармакопей на глобальном уровне. [10]

Гибкость фармакопейных методик обоснована многообразием и различием существующих на рынке ЛС, которые проявляются в виде:

- различия профиля примесей в фармацевтических субстанциях ввиду различных путей их синтеза;
- различия в содержании кристаллизационной воды (растворителей) в фармацевтических субстанциях;
- различия используемых полиморфных модификаций фармацевтических субстанций;
- различия состава лекарственных препаратов-аналогов и другого.

В наиболее общем случае сущность данного подхода сводится к включению нескольких различных испытаний/методик и критериев их приемлемости в одну фармакопейную статью по одному показателю качества. Эффективность применения подхода оправдана тем, что только релевантные испытания/методики, учитывающие указанные выше различия, объек-

тивно отражают качество ЛС в отличие от унифицированных испытаний/методик.

Гибкие испытания/методики имеют следующие особенности:

- являются дополнительными, но не заменяют друг друга;
- не обеспечивают получение эквивалентных результатов по одному и тому же показателю качества;
- могут иметь различные критерии приемлемости, для которых должно быть подтверждено отсутствие влияния на качество и безопасность ЛС;
- особо значимы для биологических ЛС.

Подход гибких испытаний/методик успешно применяется основными фармакопеями мира. Использование его особенно оправдано для таких показателей качества ЛС, как «Родственные примеси» и «Растворение». Определение родственных примесей в активных субстанциях, произведенных с помощью различных технологий синтеза, должно проводиться по различным методикам, разработанным в соответствии с их профилем примесей. Аналогично испытание на растворение лекарственных препаратов с разным составом вспомогательных веществ требует различной методологии (приборов для растворения, методик испытания, критериев приемлемости). Примеры использования подхода гибких испытаний/методик в частных монографиях Фармакопеи США представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Использование подхода гибких испытаний/методик в Фармакопее США

Показатель качества «Органические примеси»		Показатель качества «Растворение»	
Название частной монографии	Число методик	Название частной монографии	Число испытаний
Fluconazole	3	Clarithromycin Extended-Release Tablets	4
Fluconazole Injection	4	Lamotrigine Tablets	3
Loratadine	2	Megestrol Acetate Oral Suspension	2
Loratadine Orally Disintegrating Tablets	2	Mercaptopurine Tablets	2
Meclizine Hydrochloride	2	Mycophenolate Mofetil Tablets	3
Methylphenidate Hydrochloride	2	Nifedipine Extended-Release Tablets	8
Oseltamivir Phosphate	3	Nitrofurantoin Capsules	3
Oxcarbazepine	2	Omeprazole Delayed-Release Tablets	2
Tacrolimus	2	Oxycodone Hydrochloride Extended-Release Tablets	2
Tacrolimus Capsules	2	Pantoprazole Sodium Delayed-Release Tablets	4
Valacyclovir Hydrochloride	3	Quetiapine Tablets	3

Гибкость часто используется Британской фармакопеей в пробоподготовке. Сущность подхода: в фармакопейной методике указывают только концентрацию

конечного раствора определяемого вещества. Процесс получения конечного раствора (навески, разведения, мерная посуда) определяется пользователем. Подход предоставляет свободу действий пользователю, но требует валидации такой методики (прогноз и требования неопределенности пробоподготовки).

В современных фармакопеях «гибкий» подход применяется также и в отношении характера предъявляемых требований. Если ранее фармакопейные требования носили исключительно обязательный характер, то в настоящее время наряду с ним фармакопейные статьи могут иметь рекомендательный или информационный характер. Например, в Европейской и Британской фармакопеях степень обязательности требований указывается в преамбуле или непосредственно в тексте фармакопейной монографии, также излагается в Техническом руководстве по разработке монографий Европейской фармакопеи [9].

Фармакопея США разделяет фармакопейные монографии по обязательности требований, используя их нумерацию. Монографии с номером до 1 000 имеют обязательный характер, а с номером свыше 1 000 – рекомендательный или информационный характер.

Подход альтернативности в данной статье рассмотрен в аспекте применения к терминологии, хотя имеет отношение к испытаниям, методам, методикам и прочему. Альтернативность в фармакопейной терминологии допускает равнозначность понятий, но при этом одно из них может иметь преимущественное применение в фармакопейных текстах для достижения их унификации. Например, в Европейской фармакопее повсеместно используется термин «Субстанция для фармацевтического применения», но при этом допускается эквивалентность термина «Фармацевтическая субстанция», широко применяемого в директивах и руководствах ЕМА. Данный подход может быть приемлем и при создании Фармакопеи ЕАЭС, что требует указания альтернативных понятий, наряду с основными, в справочнике фармакопейной терминологии. В таблице 5 приведены примеры использования некоторых альтернативных терминов в Европейской фармакопее и возможных терминов в Фармакопее ЕАЭС.

Таблица 5 – Альтернативность в фармакопейной терминологии

Европейская фармакопея		Фармакопея ЕАЭС	
Субстанция для фармацевтического применения	Фармацевтическая субстанция	Фармакопейная статья	Фармакопейная монография
Гастрорезистентные лекарственные препараты	Кишечнорастворимые лекарственные препараты	Действующие вещества	Активные вещества
Коэффициент удерживания	Коэффициент емкости	Оптическая плотность	Поглощение
Константа расщепления	Коэффициент распределения	Отложенное высвобождение	Отсроченное высвобождение

Последний из рассматриваемых в данной статье подходов основан на Концепции 3R, которая установлена Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях. Концепция регламентирует постепенное свертывание испытаний с использованием животных путем замены (Replacement), сокращения (Reduction) или совершенствования (Refinement) методов их проведения. В Европейской фармакопее концепция реализуется посредством подхода 3D:

- прямое использование альтернативных испытаний/методик (Direct);
- исключение испытаний/требований (Delete);
- разработка новых методов (Develop).

Последовательно выполняя требования концепции, Европейская фармакопея в рамках 9-го издания исключает испытания на аномальную токсичность для препаратов крови в полном объеме, а для вакцин – в повседневном анализе. Предусмотрено исключение испытаний на содержание депрессорных веществ в гепарине, интерфероне-альфа, урофоллитропине, ряде антибиотиков (например, блеомицине, даунорубицине, гентамицине). Осуществляется разработка нового общего раздела 5.2.14. Замена методов *in vivo* на методы *in vitro* в контроле качества вакцин. Для замены испытаний на животных рекомендовано широкое применение метода ELISA.

ВЫВОДЫ

Применение изложенных выше методологических подходов на основе принципа разумной целесообразности позволит в итоге создать Фармакопею ЕАЭС, сочетающую в себе современность стиля, широту возможностей для объективной оценки качества ЛС и жизненность фармакопейных методик.

SUMMARY

TULEGENOVA A.U.¹,

¹Republican State Enterprise on the Right of Economic Management “National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty city

PHARMACOPOEIA OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION: WAYS OF HARMONIZATION AND SEARCH OF UNIQUENESS

The article presents the position of the Republic of Kazakhstan on the creation and development of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (EAEU). The tendencies of development of pharmacopoeia in the context of globalization of drugs, questions of pharmacopoeia harmonization within the EAEU, the types and mechanisms of harmonization with the major pharmacopoeias of the world used pharmacopoeias of the Member States of the EAEU, the uniqueness of the search di-

rection of the Pharmacopoeia of the EAEU and its form of expression, as well as methodological approaches in the creation of pharmacopoeia articles of regional pharmacopoeia were considered.

Keywords: State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, the pharmacopoeia of the EAEC, the United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, globalization, pharmacopoeial harmonization.

Литература:

1. Концепция гармонизации фармакопей государств-членов Евразийского экономического союза. – Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №119 от 22 сентября 2015.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ). 2-е издание. – 2013.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК). 1-е издание в 3-х томах. – 2008-2014, 2-е издание в 2-х томах. – 2015-2017.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ XIII). – 2016.
5. Европейская фармакопея (Ph. Eur.). 9-е издание.
6. Британская фармакопея 2017 (BP 2017).
7. Фармакопея США 39 – Национальный формуляр 34 (USP 39 – NF 34).
8. Фармакопея Китайской народной республики 2015 (ChP, 2015).
9. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. 7-th edition. – European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – 2015. – 74 p.
10. Мусинов С.Р., Тулегенова А.У. Государственная фармакопея – главный стандарт качества лекарственных средств и медицинских изделий в Республике Казахстан – Фармация Казахстана. – 2016. – №1 – С. 14-18.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Эксперты FDA не оценили препарат Johnson & Johnson для лечения ревматоидного артрита

Предполагаемая польза от применения экспериментального лекарственного препарата компании Johnson & Johnson в терапии ревматоидного артрита не превышает потенциальные риски. К такому выводу пришли члены независимого экспертного совета Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), пишет Reuters.

Совет большинством голосов (12-1) проголосовал за то, что препарат сирукумаб (sirikumab) не должен быть зарегистрирован в США из-за недостаточности доказательств безопасности ЛС, а также с учетом несоответствия числа летальных исходов на фоне приема сирукумаба и плацебо. Наиболее распространенными причинами смерти среди участников клинических исследований были заболевания сердца, инфекционные заболевания и злокачественные новообразования. Сирукумаб изначально разрабатывался Johnson & Johnson совместно с GlaxoSmithKline, однако недавно GlaxoSmithKline заявила о возвращении всех своих прав на лекарственный препарат Johnson & Johnson (за исключением Северной, Центральной и Южной Америки).

Сирукумаб является анти-IL-6 моноклональным антителом, селективно подавляющим интерлейкин-6 – цитокин, которому принадлежит центральная роль в воспалительном процессе. В 2016 году были представлены результаты КИ, доказывающие эффективность лекарственного средства. Согласно озвученным результатам, применение экспериментального препарата на протяжении 16 недель привело к 20-процентному снижению выраженности симптомов заболевания у 53,5-54,8% пациентов (100 мг и 50 мг соответственно), тогда как в плацебо-группе этот показатель составил 26,4%. Сокращение выраженности симптомов ревматоидного артрита на 50% было отмечено у 30% пациентов, получавших сирукумаб, и 12% из контрольной группы.

В США стали больше доверять лекарствам из Индии

Количество одобренных американскими регуляторами заявок на регистрацию дженериков из Индии выросло на 45% за последние два года. Всплеск числа одобренных регистрационных заявок совпал с проводимой в США программой по снижению стоимости лекарственных препаратов, пишет The Pharma Letter. За период январь-июль 2015 года в США было зарегистрировано 89 индийских дженериков, тогда как в этом году маркетинговое разрешение получили 129 препаратов. Право на реализацию на территории США дженериков получили 6 компаний из Индии, это Cadila Healthcare, Unichem Laboratories, Glenmark Pharmaceuticals, Divi's Laboratories, Sun Pharmaceuticals и Dr Reddy's.

В течение трех последних лет американские регуляторы не раз выявляли нарушения на индийских производственных площадках и запрещали импорт выпущенных там лекарств. После модернизации предприятий и обеспечения соответствия требованиям Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США выпускаемой там продукции компании могли вновь подать заявку на регистрацию ЛС и допуск на американский рынок.



БИЩЕКОВА Б.Н.¹, БОДЫКОВ Г.Ж.², ДЖУМАГУЛОВА А.Р.¹, РИЗАМЕТОВА М.Б.¹,
ТОГЫЗОВА Н.К.¹, ШЫНДАЛИЕВА Д.С.¹,

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, ²Городской родильный дом №5
г. Алматы

РОДЫ КРУПНЫМ ПЛОДОМ

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению родов крупным плодом, частота которых по данным различных авторов составляет от 8,0% до 18,5% [1]. Актуальность изучения данной проблемы продиктована большим количеством осложнений течения беременности и родов, высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности, травматизма матери и плода.



АННОТАЦИЯ

Одной из приоритетных задач современного акушерства является снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Неблагополучные исходы родов при макросомии в 3,6 раза чаще, уровень перинатальных потерь в 3 раза выше, чем при родах со средней массой плода. Своевременная диагностика макросомии и в последующем оптимальная тактика ведения беременности и родов – основной путь снижения родового травматизма матери и плода [2,3].

Ключевые слова: беременность, макросомия, роды, перинатальная заболеваемость, перинатальная смертность, родовый травматизм.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Роды крупным плодом (макросомия) диагностируются в том случае, если масса плода к концу внутриутробного периода составляет 4 000 грамм и более. [4]

Этиология крупного плода изучена недостаточно. Основная причина развития крупного плода – неправильное питание матери. Группу риска также состав-

ляют беременные с прибавкой в массе тела более 15 кг за беременность и перенашиванием. [5]

Следует также отметить, что множество исследований посвящено макросомии при эндокринных заболеваниях у матери. Рождение крупного ребенка у беременной с диагностированным сахарным диабетом, как известно, объясняется гормонально-обменными нарушениями, когда в ответ на гипергликемию поджелудочная железа плода секретирует повышенное количество инсулина, дающего анаболический эффект, также активируются контринсулярные механизмы с развитием дисметаболизма. [6]

Одним из факторов развития макросомии является ожирение. У беременной с ожирением различной степени повышен риск частоты преждевременных родов, мертворождения, перинатальной заболеваемости и смертности, врожденных пороков развития (в частности, дефектов нервной трубки и пороков сердца) и макросомии. [7,8]

Роды крупным плодом часто наблюдаются у много рожавших женщин, у беременных с большой прибавкой массы тела, а также у матерей, предыдущие

роды которых закончились рождением крупных детей. [9]

Течение беременности и родов при крупном плоде оценивается неоднозначно. Большинство исследователей считают, что проблема крупного плода связана с повышенным риском развития неблагоприятных перинатальных исходов [10]. Так, у пациенток с макросомией плода значительно чаще развиваются токсикоз первой половины беременности, угрожающий аборт, пиелонефрит, гипертензия, анемия, отеки и многоводие. В родах наиболее частыми осложнениями являются вторичная слабость родовой деятельности, клинически узкий таз. В послеродовом периоде увеличивается частота атонических кровотечений, разрывов мягких тканей родовых путей [11,12]. У новорожденных с крупной массой тела чаще наблюдаются повреждения плечевого сплетения, переломы костей, мекониальная аспирация, асфиксия, гипогликемия, неврологические нарушения. [11,13]

Согласно исследованиям норвежских ученых, большой вес при рождении также имеет долгосрочные последствия: 1 435 родившихся младенцев, имевших массу тела при рождении более 4 000 г, характеризовались повышенным риском ожирения в подростковом возрасте.

По данным ряда исследований, у каждой пятой роженницы с крупным плодом отмечен травматизм мягких тканей родовых путей. Атоническое кровотечение наблюдается в 3 раза чаще, чем в популяции, субинволюция матки – в 2 раза чаще. Частота клинически узкого таза и дистонии плечиков в родах составила 3-7% случаев. Антенатальная диагностика макросомии сочетается с увеличением частоты кесарева сечения до 26-30% [14]. Плановое кесарево сечение показано при наличии крупного плода в сочетании с тазовым предлежанием плода, узком тазе любой степени, пороками развития матки, тяжелой экстрагенитальной патологией в стадии декомпенсации, а также беременностью, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Масса плода в 4 500 г и более также является показанием для планового оперативного родоразрешения. Экстренное кесарево сечение в родах показано в случае аномалии родовой деятельности, клинически узком тазе, асфиксии плода в родах [4]. Высокая частота кесарева сечения связана с улучшением перинатальных исходов (снижением перинатальной смертности), однако полностью не решают проблему родового травматизма и поражения нервной системы у крупных новорожденных. Акушерская тактика определяется на основании прогнозирования массы плода в сроке доношенной беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов при макросомии плода.

МАТЕРИАЛЫ И АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализировались 35 историй родов и историй новорожденных крупным плодом, появившихся на свет в 2016 года в родильном доме №5 города Алматы. Масса тела новорожденных варьировала от 4 000,0 до 4 650,0. При анализе тщательно оценивался анамнез, объективные данные, соматический статус, течение беременности, родов и послеродового периода, а также состояние новорожденных.

В возрастном аспекте каждая вторая беременная была в возрасте 25-35 лет, что составило 51,4%, каждая третья – в возрасте 18-25 лет (31,4%), остальные 17,2% – старше 35 лет. Следует также отметить, что первородящие составили 45,7%, повторнородящие – 54,3% от всех обследованных, причем у 40% отмечено ожирение различной степени. Все беременные наблюдались в женской консультации, из них 60% были взяты на диспансерный учет до 12 недель беременности.

Изучение акушерского анамнеза у повторнородящих женщин показало, что частота крупного плода в предыдущих родах составила 17,2%.

По данным различных исследований, течение беременности при крупном плоде почти не отличается от физиологического. Анализ течения данной беременности показал, что у 51,4% обследованных беременность протекала на фоне анемии легкой и средней степени тяжести. Артериальная гипертензия во время беременности отмечена у 17,1%, многоводие – у 8,6% беременных.

Клинический диагноз крупного плода в антенатальный период основан на данных измерения высоты стояния дна матки (ВДМ), окружности живота (ОЖ) и вычислении предполагаемой массы тела плода. Наиболее вероятные признаки крупного плода: значительное увеличение размеров матки, показатель ВДМ, превышающий 42 см. Следует помнить, что подобное увеличение возможно при многоплодной беременности и многоводии. Наиболее точным методом диагностики крупного плода считают УЗИ, позволяющее точно определить размеры и рассчитать предполагаемую массу тела плода [5].

При поступлении всем беременным после наружного акушерского исследования (измерение окружности живота и высоты стояния дна матки) проведено ультразвуковое исследование с определением предполагаемой массы тела плода. По результатам обследования у преобладающего большинства (88,6%) беременных предполагаемая масса плода составила 4 200,0-4 400,0, у остальных – 11,4% (более 4 500,0).

Роды через естественные родовые пути составили 45,7%, путем кесарева сечения – 54,3%, из них в плановом порядке – 31,4% , в экстренном – 22,9%.

Длительность первого периода родов при самопроизвольных родах в затылочном предлежании в среднем составила 8-10 часов, второго периода – 60-80 минут. С информированного согласия проводилось активное ведение третьего периода родов: 10 ЕД окситоцина в/м после рождения переднего плечика. Общая кровопотеря составила 300,0±50,0. У каждой третьей родильницы (31,4%) диагностирован разрыв промежности 1-2 степени.

Избыточный вес матери связан с преобладанием сидячего образа жизни и недостаточной физической активностью. Восстановление достаточного уровня физической активности до и во время беременности является важной частью профилактики развития крупного плода. Кроме того, низкий уровень физической активности до беременности также является фактором риска макросомии.

По результатам нашего исследования стало ясно, что плановое оперативное родоразрешение проведено по комплексным показаниям, при сочетании крупного плода у первородящей старшего возраста, с тазовым предлежанием плода, рубцом на матке после одной операции кесарева сечения, сроке беременности в 41 неделю и неподготовленности родовых путей. Экстренное кесарево сечение в родах проведено при присоединении слабости родовой деятельности, клинически узком тазе и угрожающем состоянии плода.

Перинатальные исходы были благоприятными для 88,6% новорожденных, при рождении оцененных по шкале Апгар на 7-8 баллов. 11,4% новорожденных родились в состоянии асфиксии легкой и средней степени тяжести, что по шкале Апгар составляет 5-6 баллов.

На основании комплексного клинико-лабораторного исследования неонатологом выставлен диагноз: «Ишемия мозга у новорожденного. Церебральная возбудимость. Крупный ребенок». После проведенного лечения все новорожденные выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и невропатолога.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования 35 беременных, у которых произошли роды крупным плодом, показали, что факторами риска макросомии являются ожирение различ-

ной степени в 40% случаев, рождение крупного ребенка при предыдущих родах – у 17,2% беременных.

Беременность у каждой второй (51,4%) обследованной протекала на фоне анемии легкой и средней степени, у каждой пятой (22,9%) отмечена артериальная гипертензия и у 8,6% беременных – крупный плод в сочетании с многоводием.

Следует отметить высокую частоту оперативного родоразрешения (54,3%) с превалированием планового кесарева сечения, направленного на улучшение перинатальных исходов. Однако проблема родового травматизма и поражения ЦНС у крупных новорожденных полностью не решена, так как у каждого десятого новорожденного (11,4%) диагностирована ишемия мозга и церебральная возбудимость.

Таким образом, своевременная диагностика макросомии и в последующем оптимальная тактика ведения беременности и родов есть основной путь снижения родового травматизма матери и плода. Одной из главных задач снижения перинатальной заболеваемости и смертности является проведение профилактических мероприятий на уровне ПМСП в группе риска по развитию макросомии. [15]

ТҮЙІНДЕМЕ

**БИЩЕКОВА Б.Н.¹, БОДЫКОВ Г.Ж.²,
ДЖУМАГУЛОВА А.Р.¹, РИЗАМЕТОВА М.Б.¹,
ТОГЫЗОВА Н.К.¹, ШЫНДАЛИЕВА Д.С.¹,**

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, ²№5 қалалық перзентханасы, Алматы қаласы

ІРІ НӘРЕСТЕМЕН БОСАНУ

Ірі нәресте босанған 35 жүкті әйелдерді зерттеу нәтижесінде макросомияның қауіп факторларының 40%-н семіздіктің әртүрлі дәрежесі, 17,2%-н алдыңғы баласы ірі салмақпен босанған әйелдер құрайды.

Зерттеуде әрбір екінші әйелде (51,4%) жүктілік анемияның жеңіл және орташа түрінде, 8,6% әйелдерде артериалды гипертензия көп сулықпен бірге кездесті.

Оперативті босандырудың жиілігі – 54,3%, жоспарлы кесар тілігімен, перинаталды көрсеткішті жақсартуға бағытталған. Бірақ ірі салмақтағы жаңа туған балада босану жарақаты мен ОЖЖ зақымдалу мәселесі әлі шешілген жоқ, әрбір оныншы жаңа туған балада (11,4%) «Жаңа туған балада мидың ишемиясы» анықталған.

Түйін сөздер: жүктілік, макросомия, босану, перинаталды ауру, перинаталды өлім, босану жарақаты.

SUMMARY

**BISHEKOVA B.N.¹, BODIKOV G.Z.²,
DJUMAGULOVA A.R.¹, RIZAMETOVA M.B.¹,
TOGYZOVA N.K.¹, SHINDALYEVA D.S.¹,**

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, ²City maternity hospital №5 of Almaty

CHILDBIRTH OF A LARGE FETUS

The results of a study of 35 pregnant women who had a large fetus showed that obesity of various degrees in 40% of cases, the birth of a large child in previous births in 17.2% of pregnant women is a risk factor for macrosomy. The course of pregnancy in every second (51.4%) examined proceeded against anemia of mild and moderate degree, one in five (22.9%) noted arterial hypertension

and 8.6% of pregnant women had a large fetus in combination with polyhydramnios. It should be noted the high frequency of operative delivery – 54,3%, with the prevalence of the planned cesarean section, aimed at improving perinatal outcomes. However, the problem of birth traumatism and CNS lesion in large newborns is not completely solved, Each tenth newborn (11.4%) was diagnosed with "Ischemia of the brain in a newborn".

Keywords: pregnant women, macrosomia, labor, perinatal morbidity, perinatal mortality, birth traumatism.

Литература:

1. Исенова С.Ш., Бищекова Б.Н., Шукенова Э.К. «Крупный плод – акушерские и перинатальные проблемы». – Медицина. – №10. – 2014. – стр. 63-67.
2. Черепнина А.Л. «Крупный плод: современная тактика ведения беременности и родов. Перинатальные исходы». – Автореферат дисс. – М., 2006, 126 с.
3. Ляличкина М.А., Макарова Т.В., Саямова Л.Ш. «Современные проблемы науки и образования» – №3. – 2016.
4. Клинический протокол диагностики и лечения «Роды крупным плодом» №4 от 09.06.2016 г.
5. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2014, с. 640-641.
6. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. / Z.C. Luo, F. Simonet, S.Q. Wei [et al.]. – Diabet. Med. – 2011. – Vol. 28 (9). – P. 1068-1073.
7. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетрашвили [и др.]. – Гинекология. – 2010. – Т.12. – №5. – С. 56-61.
8. Modifiable risk factors for term large for gestational age births. / J.V. Jaipaul, C.V. Newburn-Cook, B. O'Brien [et al.]. – Health Care Women Int. – 2009. – Vol. 30 (9). – P. 802-803.
9. Гульченко О.В. Перинатальные и акушерские исходы при крупном плоде: Автореф. дисс. – Москва, 2010, 25 с.
10. Macrosomic births at mostar clinical hospital: a 2-year review. / V.Tomic, K. Bosnjak, B. Petrov [et al.]. – Bosnian journal of basic medical sciences. – 2007. – Vol. 7 (3). – P. 271-274.
11. Акушерские и перинатальные исходы при крупном плоде. / Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева, Л.И. Стась [и др.]. – Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №1. – С. 55-58.
12. Percentage Change in Antenatal Body Mass Index as a Predictor of Neonatal Macrosomia. / Chad A. Asplund, Dean A. Seehusen, Terra L. Callahan [et al.]. – Ann. Fam. Med. – 2008. – Vol. 6. – P. 550-554.
13. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. / S.L. Boulet, G.R. Alexander, H.M. Salihu [et al.]. – Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188 (5). – P. 1372-1380.
14. Антонова И.Ш., Кучерова О.Н. Причины возникновения клинически узкого таза в современном акушерстве. // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. – 2009. – С. 14.
15. Исенова С.Ш., Датхаева З.А., Шаймерденова Г.Г., Каржауова Г., Сералиева У.С., Суханбердиева К. Клиническое значение индекса массы тела у беременных (литературный обзор) – Фармация Казахстана. – 2015. - №7 – С. 17-22.

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

FDA примет решение о регистрации нового ЛС против гемофилии в течение полугода

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) предоставила право на приоритетное рассмотрению лекарственному препарату эмицизумаб (emicizumab) для лечения гемофилии А. Разработка перспективного средства ведется компанией Roche.

Заявка на регистрацию эмицизумаба была подкреплена результатами клинических исследований III фазы, прошедших среди взрослых и подростков, а также предварительными данными КИ среди детей.

Ожидается, что вердикт контрольного органа будет объявлен 23 февраля 2018 года. По оценкам экспертов, в случае положительного решения продажи эмицизумаба смогут достичь 5 млрд долларов в год.

Эмицизумаб является биспецифичным моноклональным антителом, предназначенным для связывания факторов свертывания крови IXa и X. Лекарственное средство вводится подкожно один раз в неделю. Согласно результатам клинических исследований III фазы, у 62,9% пациентов, получавших эмицизумаб, число эпизодов кровотечений было равно нулю, тогда как в группе агентов обходного действия данный показатель был отмечен только у 5,6% пациентов.

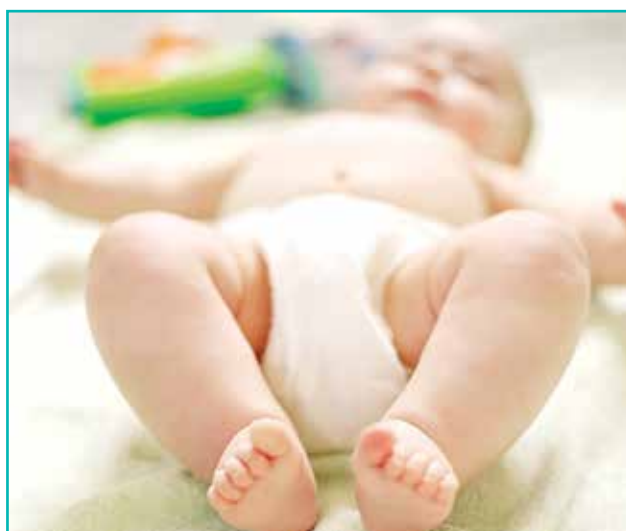
reuters.com

БИЩЕКОВА Б.Н.¹, ШУКЕНОВА Э.К.¹, ХАЙБУЛЛАЕВА Г.Ф.¹, ИЗБАСАРОВА Ж.Р.¹,
ДЖУМАГУЛОВА А.Р.¹, РИЗАМЕТОВА М.Б.¹,

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті

ЖАҢА ТУҒАН БАЛАЛАРДЫҢ МИ ИШЕМИЯСЫНА АКУШЕРЛІК ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ

Заманауи акушерлік іс және неонатологияда жаңа туған балада кездесетін ми ишемиясы маңызды мәселе болып табылады. Жаңа туған балада ми ишемиясы оттегінің жетіспеуі салдарынан, ол ми тіндерінде әртүрлі ауырлықтағы метаболизмдік бұзылыстарға, коагуляциялық некроздың дамуына және нейрондардың өлуіне әкеледі.



АҢДАТПА

Жүктіліктің және босану ағымының 65 босану тарихын талдау кезінде жаңа туған балаларда мидың ишемиясына әкелетін акушерлік қауіп факторлары анықталды: әртүрлі экстрагенитальді патология, жүктілік және босану асқынулары, босану кезінде шұғыл операциялық босандыру және ірі нәрестемен босану (макрософия).

Кілт сөздер: жүктілік, босану, жаңа туған бала, ми ишемиясы, қауіп факторлары.

КІРІСПЕ

Жаңа туған балада ми ишемиясы оттегінің жетіспеуі салдарынан, ол ми тіндерінде әртүрлі ауырлықтағы метаболизмдік бұзылыстарға, коагуляциялық некроздың дамуына және нейрондардың өлуіне әкеледі. Ғалымдар бұл патологияны перинатал неврологиядағы ең маңызды мәселе деп қарайды. Сонымен қатар, қазіргі уақытта бұл ауруды емдеудің нәтижелі емдеу тәсілінің болмауына байланысты.

Ми тіндеріне оттегінің жеткіліксіз түсуіне байланысты жүйке жүйесінің гипоксиялық зақымдалуы, ар-

териялық қанда оттегінің азаюымен (гипоксемия) және ми қан қысымының төмендеуімен (ишемия) байланысты. Бүкіл әлемдік статистика мәліметіне сәйкес, жаңа туған балаларда асфиксия жиілігі 0,5-10,0% [1].

Әртүрлі авторлардың мәліметінде ми ишемиясы дамуының қауіп факторларына жатады: мерзімінен ерте немесе кеш босану, жүкті әйел жасының 35-тен асуы, жүктілік пен босанудың асқынулары, көп нәрестелі жүктілік, әртүрлі экстрагенитальді патология, жаңа туған баладағы жүрек-қан тамыр жүйесінің ақаулары. Ең басты фактор – бұл жатырлық-плацентарлық қан айналымы бұзылыстары, ол баланың ми аймақтарының өлуіне әкеледі. [1,2]

Ми ишемиясының негізгі клиникалық көріністеріне кезеңдік селт етулер, бала иегінің, қол-аяқтарының дірілдеуі, мазасыз ұйқы, себепсіз жылаулар, бұлшықеттердің тонусының төмен болуы немесе жоғарылауы. Өлсіз қимыл белсенділігі, сүтті еме алмау және жұта алмау, көздің қитарлануы, беттің ассиметриясы [1,3,4].

Әдетте церебральді ишемияның үш түрін қарастырады. Жеңіл түрінің көрінісі-шектен тыс әлсіреуі не-

месе, керісінше, өмірінің алғашқы 5-7 күні ішінде баланың мазасыздануы. Құрысулардың болуы және бұзылыстардың неғұрлым ұзақ болуы орташа дәрежесін диагностикалайды. Ишемияның ауыр дәрежесіндегі нәрестелер реанимацияға жатқызылады, себебі олар жалғастырушы медициналық көмекті және одан әрі реабилитацияны қажет етеді.

Ишемия кезіндегі мидың жеңіл және орта ауырлықта гипоксиялық зақымдануы неврологиялық бұзылыстардың сирек кездесетін себебі болып табылады. Егер мұндай бұзылыстар пайда болып жатса, онда олар функционалдық сипатта өтіп, уақытылы жүргізілген терапиядан кейін қалпына келеді [4,5].

Мидың ауыр ишемиялық зақымдануы нәрестелердің орталық жүйке жүйесінің органикалық зақымдануына алып келеді, соның әсерінен психомоторлы дамудың артта қалуы, атаксия, ошақты құрысулар, көру және есту бұзылыстары пайда болуы мүмкін. Диагноз қою үшін тек қана сыртқы көріністер ғана емес, бала миының зақымдалу деңгейін нақты анықтауға мүмкіндік беретін УДЗ қорытындысы қажет [1,4,5].

ЗЕРТТЕУДІҢ МАҚСАТЫ

Бұл зерттеудің мақсаты жаңа туған нәрестелерде ми ишемиясына әкелетін акушерлік қауіп факторларын анықтау болып табылады.

ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ТАЛДАУЫ

2015-2016 жж. Алматы қаласы №5 перзентханаға жүктілік және босану кезінде түскен 65 босану тарихына талдау жасалды. Жүкті әйелдер жүктіліктің 37-40 аптасында түсті.

Жүкті әйелдердің орташа жасы $26,7 \pm 1,5$ жас, оның ішінде алғаш жүктілер 46,2%, қайта жүктілер 53,8% құрады.

Жүкті әйелдердің 61,5% әйелдер кеңесінің диспансерлік есебіне 14 аптаға дейін алынды, ал 38,5% жүктіліктің екінші триместрінде, 16-26 апта аралығында әйелдер кеңесіне алғаш рет қаралды.

Қайта босанушылар 43,1%, алғаш босанушылар 56,9% құрады, оның ішінде әрбір 5-ші әйелде (20,0%) асқынған акушерлік анамнез анықталған: дамымаған жүктілік, жүктіліктің ерте мерзімінде өзіндік түсік.

Анамнез бойынша: тексерістен өткен жүктілердің 43,1% әр түрлі экстрагенитальді патологиялары анықталды, оның ішінде жиі кездесетіні: созылмалы пиелонефрит, созылмалы бронхит, жеңіл және орташа дәрежелі темір тапшылықты анемия.

Қазіргі жүктіліктің ағымы:

- Әрбір үшінші жүкті әйелде (32,3%) әр түрлі инфекция: хламидиоз, уреплазмоз, ЦМВ және ҚГВ тасымалдаушылары анықталды.

- Тексерістен өткендердің ішінде 38,5%-да әр түрлі ауырлық дәрежедегі анемия, 18,5%-да жүктілік кезіндегі артериялық гипертензия, 13,8%-да жедел респи-

раторлық вирустық инфекция, созылмалы бронхиттің асқынуы анықталды.

- Жүкті әйелдердің көпшілігі (64,6%) перзентханаға жалған толғақтармен немесе босанудың 1-ші кезеңінде түскен.

Дәрігерлердің ишемия кезіндегі міндеті – қан айналымын қалпына келтіру, мидың сау аймақтарының жақсы жұмыс істеуі үшін барлық жағдайды жасау. Бастапқы кезеңінде дәрі-дәрмек, тіпті шөптерді де пайдаланбайды. Тек қана массаж жасайды. Аурудың ауыр кезеңдерінде дәрігер қан ағысын және ми жұмысын жақсартатын препараттарды әрбір сәбиге жеке-жеке тағайындайды.

Жүкті әйелдердің 12,3% (8) босануға дейін қағанақ қабының жарылуымен түсті, олардың 6-да босану әрекеті өздігінен 24 сағат ішінде басталды, 2 жағдайда 500 физиологиялық ерітіндіге 5 бірлік окситоцинмен көктамырға тамшылап енгізу арқылы босанды қоздыру жүргізілді, нәтижесі оң.

Босануға дейін нәресте қабының жарылуы (БДҚҰЖ) – бұл жүктіліктің 37 аптасынан бастап жатырдың ретті жиырылуы басталуына дейін қағанақ қуығының кенеттен жарылуы. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің №10 хаттамасына сәйкес (04.07.2014 ж.) жүктіліктің 37 аптасынан бастап, нәресте қабының жарылуы болған жағдайда, қынаптық тексеріссіз 24 сағат бойы бақылау, ана мен нәрестенің жағдайына мониторинг жасау. Егер 24 сағат көлемінде өздігінен босану әрекеті басталмаса, босанды қоздыру қажет [6].

Жүкті әйелдердің 13,8% гестациялық гипертензия және жеңіл дәрежелі преэклампсияға байланысты әйелдер кеңесінен перзентханаға жолданды.

Жүкті әйелдердің 9,2% (6) кесар тілігі операциясынан кейінгі жатыр тыртығымен жоспарлы түрде босануға түсті, оның ішінде үш жағдайда босануға дейін қағанақ қабының жарылуымен босану әрекетінің басталуына байланысты шұғыл босандыру жүргізілді.

Босану кезінде барлық босанушыларға нәрестенің жағдайы кардиомониторлық бақылау арқылы бағаланды. Босанушылардың көпшілігінде (76,9%) нәрестенің шүйдемен жатуына байланысты өздігінен босандыру жүргізілді. Босанудың бірінші кезеңінің ұзақтығы орташа есеппен $9,9 \pm 1,1$ сағат, ал екінші кезең ұзақтығы $44,4 \pm 5,6$ минут болды. Нәрестенің орташа салмағы $3600,0 \pm 500,0$ грамм, бойы $53,0 \pm 3,0$ см құрады.

Әрбір үшінші әйел (27,7%) ірі нәресте босанды, яғни туылу кезіндегі нәресте салмағы 4000,0 грамм және одан артық болды.

Егер жүкті әйелде семіздік, зат алмасу бұзылыстары және қант диабеті болса, нәресте макросомиясына профилактика жүргізіледі. Бұл жағдайларда емдем тағайындалады: дәрумен мен микроэлементтерге бай теңдестірілген тамақтану. Күнделікті қабылдайтын калория мөлшері 2000-2200 ккал көлемінде, ал зат алмасу бұзылыстары кезінде 1200 ккал болуы қажет. [7]

Босанушылардың 18,5%-да босанудың бірінші және екінші кезеңінде нәрестенің өміріне қауіпті жағдайына байланысты босану операциялық жолмен жүргізілді: 13,8% кесар тілігі операциясымен, 4,6% нәресте вакуум-экстрактор арқылы дүниеге келді. Өрбір төртінші жаңа туылған нәресте (27,7%) асфиксиямен туылды: 21,5% жеңіл дәрежеде, 6,2% орташа ауырлық дәрежеде.

Кешенді клиникалық-зертханалық және аспаптық зерттеулерден кейін барлық жаңа туған нәрестелерге қойылған диагноз – «Жаңа туған нәрестелердегі ми ишемиясы». Зерттелушілердің 26,2% респираторлық дистресс синдром – РДС II типті, транзиторлы тахипноз, 18,5% орталық жүйке жүйесінің церебральді депрессиясымен гиперқозғалыс синдромы анықталған. Кешенді терапиядан кейін жаңа туған нәрестелердің 90,8% аймақтық педиатр мен невропатолог қарауында үйлеріне қанағаттанарлық жағдайда шығарылған. Жаңа туған нәрестелердің 9,2% әрі қарай бақылау және емін жалғастыру мақсатында қалалық клиникалық балалар ауруханасына ауыстырылған.

Зерттеу нәтижелеріне қарағанда жаңа туған нәрестелердегі ми ишемиясына алып келетін акушерлік қауіп факторларын жататындар:

- өртүрлі экстрагенитальді патологиялар, оның ішінде ең жиі кездесетіні: созылмалы пиелонефрит, созылмалы бронхит, жеңіл және орта ауырлық дәрежесіндегі темір тапшылықты анемия – 43,1%.
- жүктілік пен босану кезіндегі асқынулар: 38,5% – өр түрлі ауырлық дәрежесіндегі анемиялар, 18,5% – жүктілік кезіндегі артериялық гипертензия, 13,8% – жедел респираторлық вирустық инфекциялар, 12,3% – босануға дейін нәресте қабының жарылуы.
- жедел босану кезіндегі операциялық шаралар (18,5%): кесар тілігі, вакуум-экстракция.
- ірі нәресте босану (макросомия) – 27,7%.

Әдебиеттер:

1. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство. Глава: Перинатальные поражения нервной системы. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008, с. 303-307.
2. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. Глава: Асфиксия новорожденных. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009, с. 742-746.
3. Карпова Л.Н., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. «Метаболические нарушения в головном мозге новорожденных детей с церебральной ишемией на фоне анемического синдрома. – Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №3. – том 69.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Глава: Перинатальная патология нервной системы. М.: МЕДпресс-инфо, 2006, Т.1., с. 473-488.
5. Кененбаева С.М., Абдуллаева Г.М. и др. «Особенности неонатального периода у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития». – Вестник КазНМУ. – 2013. – №1. – с. 35-38.
6. Клинический протокол диагностики и лечения. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Утверждено на Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, протокол №10 от 04 июля 2014 года.
7. Leona C.Y. Poon, George Karagiannis, Violeta Stratieva. First-Trimester Prediction of Macrosomia. Fetal Diagnosis and Therapy, 2010.

РЕЗЮМЕ

БИЩЕКОВА Б.Н.¹, ШУКЕНОВА Э.К.¹,
ХАЙБУЛЛАЕВА Г.Ф.¹, ИЗБАСАРОВА Ж.Р.¹,
ДЖУМАГУЛОВА А.Р.¹,
РИЗАМЕТОВА М.Б.¹,

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

АКУШЕРСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИВОДЯЩИЕ К ИШЕМИИ МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Анализ течения беременности и родов 65 историй родов показал, что акушерскими факторами риска, приводящими к ишемии мозга у новорожденных, являются различные экстрагенитальные патологии, осложненное течение беременности и родов, экстренное оперативное родоразрешение в родах и роды крупным плодом (макросомия).

Ключевые слова: беременность, роды, новорожденный, ишемия мозга, факторы риска.

SUMMARY

BISHEKOVA B.N.¹, SHUKENOVA E.K.¹,
KHAIBULLAEVA G.F.¹, IZBASAROVA Z.R.¹,
DZHUMAGULOVA A.R.¹, RIZAMETOVA M.B.¹,

¹Kazakh National Medical University
named after S.D. Asfendiyarov

OBSTETRICS RISK FACTORS LEADING TO CEREBRAL ISCHEMIA IN NEWBORNS

Analysis of the course of pregnancy and childbirth of 65 birth histories shows that the risk factors that lead to cerebral ischemia in newborns are: various extragenital pathologies, complicated course of pregnancy and childbirth, emergency operative delivery and delivery of a large fetus (macrosomia).

Keywords: pregnant women, labor, childbirth, cerebral ischemia, risk factors.

МРНТИ: 76.31.31

ТУГАМБАЕВА О.Т.¹, НОГАЙБАЕВА А.А.¹, ЖАМАНБАЛАЕВА А.Т.¹, БАЙЗАКОВА К.К.¹,
¹РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Алматы

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕФТРИАКСОНА МЕТОДОМ ДИФФУЗИИ В АГАР

Группу антибактериальных препаратов в настоящее время составляют десятки наименований, применяемых у различных популяций населения, включая детей и беременных женщин. Одним из широко применяемых в клинической практике антибактериальных препаратов является цефтриаксон.

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка антибактериального действия лекарственного препарата «Цеф-III[®], порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г, в комплекте с растворителем», производства АО «Химфарм» (Республика Казахстан), в сравнении с зарегистрированным и применяемым в клинической практике аналогичным лекарственным препаратом «Цефамед, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г, в комплекте с растворителем» (World Medicine, Великобритания).

Сравнительная оценка показала, что препарат Цеф-III[®] (АО «Химфарм», Казахстан) проявляет более выраженную антибактериальную активность по отношению к Цефамеду (World Medicine, Великобритания).

Ключевые слова: антибактериальная активность, Цеф-III[®], цефтриаксон, *Staphylococcus aureus*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из актуальных медицинских проблем является лечение инфекционных заболеваний. Наиболее распространены химиотерапевтические средства – антибактериальные препараты. Арсенал этих лекарственных средств постоянно расширяется. Ведется поиск все новых химиотерапевтических антибактериальных

препаратов, что обусловлено возникновением устойчивости к ним у бактерий. Дополнительно продолжается изучение противомикробных свойств препаратов данной группы, поступающих на казахстанский фармацевтический рынок.

Цефтриаксон относится к группе цефалоспоринов. Цефалоспорины (англ. cephalosporins) – класс β -лактаменных антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК). Одной из важных особенностей цефалоспоринов является их большая резистентность по отношению к β -лактамазам – ферментам, вырабатываемым микроорганизмами. Будучи резистентными в отношении плазмидных лактамаз, они разрушаются хромосомными лактамазами, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями.

Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования – сравнительная оценка антибактериальной активности лекарственного препарата «Цеф-III[®], порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г, в комплекте с растворителем» (АО «Химфарм», Казахстан) относительно зарегистрированных аналогов зарубежного производства, так как на фармацевтическом рынке Казахстана сегодня имеются цефтриаксоны разных производителей, и это обстоятельство требует сравнения их фармакологической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для данной работы послужили образцы:

1. «Цеф-III[®], порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г, в комплекте с растворителем» (АО «Химфарм», Казахстан);
2. «Цефамед, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1 г, в комплекте с растворителем» (World Medicine, Великобритания).

В настоящее время доказано, что многие микроорганизмы обладают резистентностью по отношению к большому количеству антибиотиков, в связи с чем определение антибактериальной активности антимикробных препаратов приобретает все более важное значение. Оценка антимикробной активности лекарственного средства базируется на определении чувствительности микроорганизмов к исследуемым лекарственным средствам и их способности угнетать рост микроорганизмов. Определение проводили методом диффузии в агаре на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микроорганизмов, образующихся при испытании растворов определенных концентраций исследуемого препарата и препаратов сравнения. Метод основан на логарифмической зависимости размеров зон угнетения роста тест-микроорганизмов от концентрации антибиотика. Зависимость должны быть линейной. Выбор обусловлен быстротой, точностью и селективностью метода для оценки антибактериальной активности препаратов. Достоверность результатов эксперимента обеспечивается возможностью их точного измерения с помощью специальной линейки производства фирмы Hi Media.

Выбор штаммов обусловлен предполагаемым антибактериальным действиям изучаемого препарата. В работе были использованы штаммы микроорганизмов *St. aureus* (ATCC 6538).

Экспериментальную часть начинали с приготовления суспензии, содержащей 24-часовую культуру микроорганизмов в очищенной воде. Мутность суспензии доводили до 10 ЕД по стандарту ГИСК им. Тарасевича. На 100 мл питательной среды добавляли 2 мл 24-часовой суспензии, затем перемешивали. В стерильные чашки Петри разливали питательную среду, предварительно инокулированную тест-микроорганизмами *St. aureus* (ATCC 6538).

Чашки оставляли на столе в горизонтальном положении до затвердения. Затем в каждой чашке на равном расстоянии вырезали лунки с внутренним диаметром в 6 мм специальным цилиндром. Растворы исследуемого препарата и препаратов сравнений готовили с концентрацией 1 мг/мл и 5 мг/мл. Дозатором в лунки вносили по 50 мкл растворов образца и препаратов сравнения. В каждой чашке разместили по 4 лунки. Последовательность внесения растворов в лунки была случайной, без соприкосновения одинаковых концентраций растворов сравнения и испытываемых растворов.

После внесения растворов сравнения и испытываемого раствора (для равномерной диффузии растворов в агар) чашки оставляли в горизонтальном положении на 2 часа при комнатной температуре.

Через 2 часа чашки инкубировали при температуре 37° С в течение 48 часов. После инкубации измеряли диаметры зон угнетения роста тест-микроорганизма. Об эффективности препарата судили по диаметрам зон задержки роста микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестируемый ЛС Цеф-III® проявил антибактериальную активность в соответствии с заявленным спектром действия, а также более выраженное ингибирование роста бактерий относительно контрольного препарата Цефамед в концентрации 1 мг/мл и 5 мг/мл (*St. aureus* (ATCC 6538)).

В нижеприведенной таблице представлены полученные результаты, свидетельствующие о проявлении антибактериальной активности исследуемого препарата.

Таблица – Сравнительная активность по диаметру зон лизиса (мм) исследуемых препаратов на разных тест штаммах

Лекарственное средство	<i>St. aureus</i> (ATCC 6538)	
	Концентрация в пересчете на антибиотик	
	1 мг/мл	5 мг/мл
Цеф-III® (АО «Химфарм»)	32,6	36,6
Цефамед (World Medicine, Великобритания)	28,6	29,6

Изучение чувствительности штаммов исследуемых тест-культур ко всем препаратам подтвердило наличие антимикробного действия. Диаметр зон лизиса всех испытываемых препаратов находился в сопоставимом диапазоне. В концентрации 1,0 мг/мл на штамме *St. aureus* диаметр зон лизиса находился в диапазоне 28,6-33,3 мм, в концентрации 5 мг/мл – 29,6-37,0 мм.

Более наглядно сравнительный анализ антибактериальной активности исследуемых цефалоспоринов показан в диаграммах 1,2 (рисунки 1,2).

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой активности препарата Цеф-III® (АО «Химфарм») по сравнению с лекарственным препаратом Цефамед (World Medicine) в концентрациях 1,0 мг/мл и 5,0 мг/мл на штамме *St. aureus*.

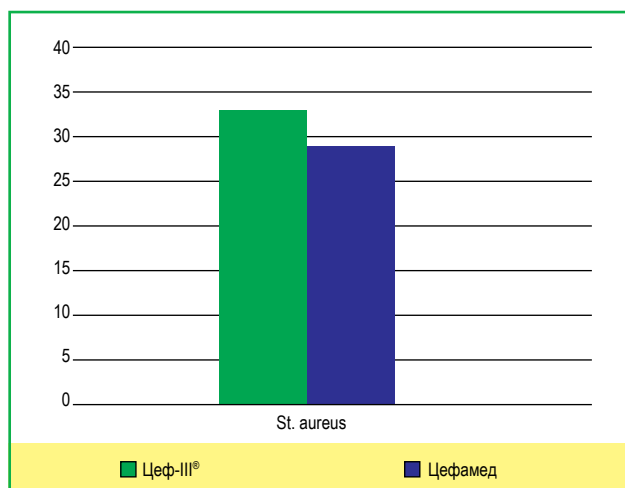


Рисунок 1 – Сравнительная активность антибиотикочувствительности препаратов Цеф III® и Цефамед (1 мг/мл)

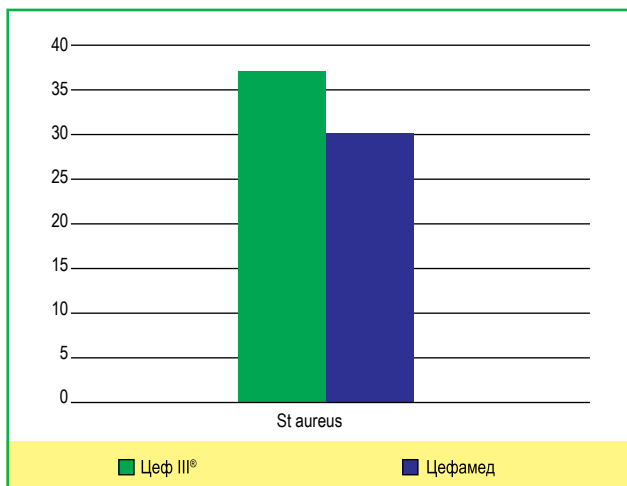


Рисунок 2 – Сравнительная активность антибиотикочувствительности препаратов Цеф III® и Цефамед (5 мг/мл)

Таким образом, исследуемый препарат Цеф-III® обладает антибактериальной активностью в соответствии с заявленным спектром действия и имеет сопоставимую фармакологическую активность относительно препарата сравнения «Цефамед» на изученных штаммах – *St. aureus* (ATCC 6538).

ВЫВОДЫ

1. Лекарственный препарат Цеф-III®, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1,0 г, производства АО «Химфарм» (Казахстан) обладает антибактериальной активностью в соответствии с заявленным спектром действия и имеет более высокую антибактериальную активность, чем Цефамед (World Medicine, Великобритания).

2. Таким образом, проведенное сравнительное in vitro исследование антибактериальной активности исследуемого препарата Цеф-III®, порошок для приготовления раствора для инъекций, 1,0 г, производства АО «Химфарм» (Казахстан), на изученных штаммах *St. aureus* (ATCC 6538) показал, что исследуемый препарат обладает выраженным антибактериальным действием.

ТҮЙІНДЕМЕ

ТУГАМБАЕВА О.Т.¹, НОГАЙБАЕВА А.А.¹,
ЖАМАНБАЛАЕВА А.Т.¹, БАЙЗАКОВА К.К.¹,

Литература:

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2004, т. 6, №4.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан, I издание. / Под ред. Тулегеновой А.О. – Алматы: «Жибек жолы», 2008 (I, т. 1, 2.7.2).
3. Приказ МЗСР РК №415 от 29 мая 2015 года «Правила проведения доклинических (неклинических) исследований биологически активных веществ, фармакологических, лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».
4. Приказ МЗСР РК №392 от 27 мая 2015 года «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».
5. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». / Под ред. члена-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – Москва, 2005 г.
6. Лекарственные препараты. М.Д. Машковский, 2 том. Издание 13-е «Торсинг», Харьков, 1997 г.

¹ҚР ДСМ Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығының фармакологиялық сынақ зертханасы, Алматы қаласы

ЦЕФТРИАКСОННЫҢ БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН АГАРМЕН ДИФФУЗИЯЛАУ ӘДІСІМЕН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

«Цеф-III®, инъекцияға арналған ерітінді жасайтын ұнтақ 1 г ерітіндісімен өндіруші» («Химфарм» АҚ, Қазақстан) дәрілік зат бактерияға қарсы шоғырының әсерін тіркелген және клиникада қолданысқа ие аналог дәрілік зат «Цефамед, инъекцияға арналған ерітінді жасайтын ұнтақ 1 г ерітіндісімен» (World Medicine, Ұлыбритания), өндірушісінің дәрілік затымен салыстырғанда айқын фармакологиялық әсер көрсетті.

Түйін сөздер: бактерияға қарсы белсенділік, Цеф-III®, цефтриаксон, *Staphylococcus aureus*.

SUMMARY

TUGAMBAYEVA O.T.¹, NOGAIBAYEVA A.A.¹,
ZHAMANBALAYEVA A.T.¹, BAIZAKOVA K.K.¹,
¹National center for medicines, medical devices and medical equipment expertise, Almaty city

COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFTRIAZONE BY DIFFUSION METHOD TO AGAR

Assessment of antibacterial activity of a medicinal preparation of Цеф-III® powder for preparation of solution for injections, 1 g, complete with a dissolvent” (Chimpharm, Republic of Kazakhstan) in comparison with the “Cefamed powder for preparation of solution for injections of 1 g, complete with a dissolvent” (World Medicine, Great Britain) is carried out. It was established that the drug Cef-III (Chimpharm, Republic of Kazakhstan) has a higher antibacterial activity than Cefamed (*St. aureus* ATCC 6538).

Keywords: antibacterial activity, Cef-III, ceftriaxone, *Staphylococcus aureus*.

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

Клуб практикующих врачей **iVrach.com** -

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

МЕДИЦИНСКИЙ АНГЛИЙСКИЙ

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

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

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

КАРЬЕРНЫЙ РОСТ

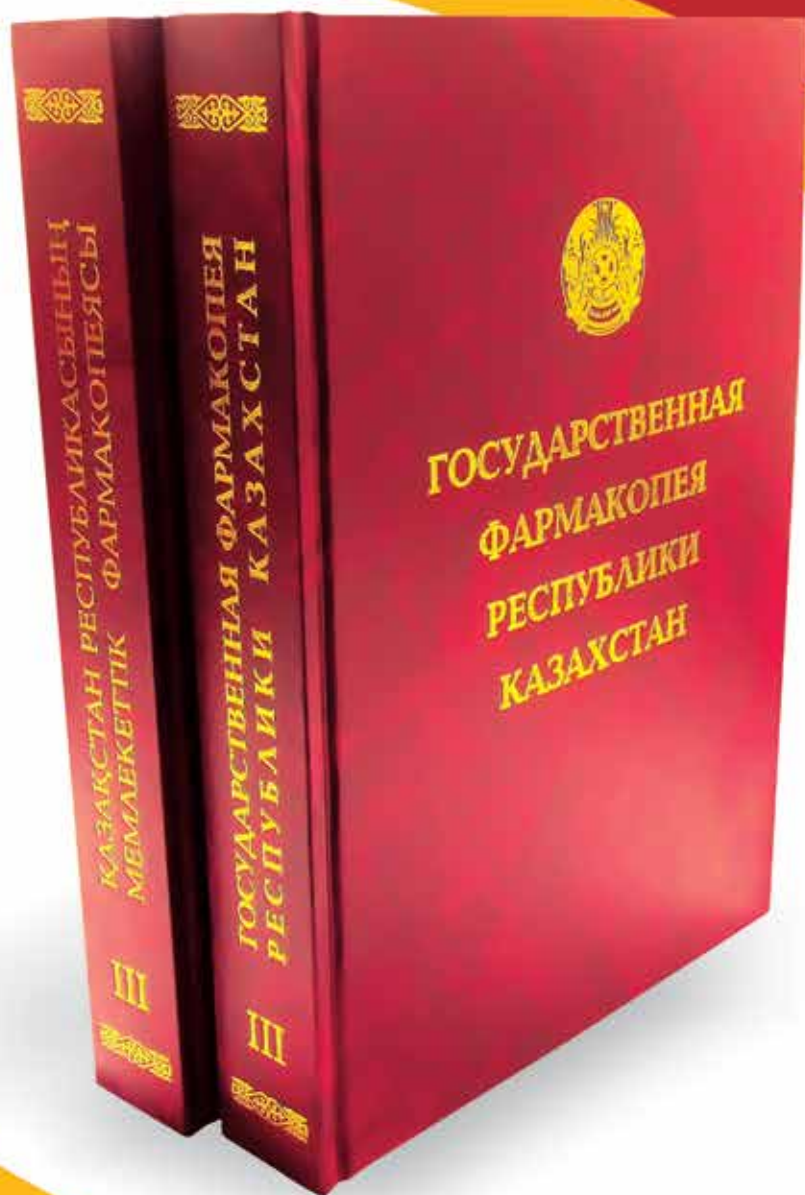
- ⊕ Развитие профессиональных контактов
- ⊕ Календарь мероприятий для врачей
- ⊕ Общение на форуме в атмосфере «своего круга»

Профессиональная
врачебная сеть,
объединяющая элиту
практической медицины.

Присоединяйтесь!



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



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