

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2019

2



НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, 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.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО Казпочта», территориальных филиалах РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, редакции (территориальный филиал НЦЭС в г. Алматы), отделениях ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство Евразия Пресс» (в том числе на территории РФ).

Подписной индекс издания: **75888.**

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам: **+7 (727) 272 03 73, +7 (747) 373 16 17.**

Факс: **+7 (727) 273 68 80.**

Электронный ресурс: www.pharmkaz.kz; <mailto:pharmkaz@dari.kz>, pharmkaz@mail.ru

ПОДПИСКА НА 2019 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.



Уважаемые читатели!

В начале каждого года мы ставим перед собой новые задачи и цели. Одна из приоритетных задач – быть здоровым. О себе нужно заботиться постоянно, а не ждать, пока организм даст сбой. Врачи лечат болезни, а здоровье надо добывать самому, потому как это «резервная мощность» всей физиологии человека.

Бесценный наш резерв поддерживается не лекарствами, а здоровым образом жизни. Люди в современном мире, особенно жители больших городов, подвержены гиподинамии, привязаны к создаваемой для себя «зоне комфорта», увлекаются БАДами, едят калорийную и вредную пищу зачастую не от голода, а для удовольствия. Все это ведет к ухудшению здоровья целых наций. К примеру, многие возрастные болезни стремительно молодеют. Это диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Многие аналитики утверждают, что внешние условия (бедность, стрессы из-за отсутствия работы, жилья и прочие неприятности, связанные с нестабильной экономической обстановкой) существенно подрывают здоровье. Но это только вторичные факторы. Серьезные же причины психологи и врачи видят в бездумном растрачивании людьми самого ценного капитала – здоровья.

В последнее время появилось много исследований, посвященных разумному потреблению лекарственных средств, которые наше население, надеясь на быстрые результаты, весьма активно покупает, руководствуясь при этом советами «знатоков» из Интернета.

В этом плане интересна публикация «Артериальная гипертензия у детей и подростков: особенности применения антигипертензивных средств», в которой авторы, на основе статистического анализа, дают практические советы, как избавиться от этого заболевания с помощью профилактических мер, не прибегая к большим дозам лекарственных препаратов.

Достаточно серьезной проблеме, способной существенно навредить здоровью, посвящена публикация с анализом ситуации с хранением и утилизацией просроченных лекарственных средств среди населения.

Советую обратить внимание на исследование, посвященное влиянию стресса на механизмы памяти – фактору, значительно ухудшающему качество жизни. Этой научной проблемой ученые стали заниматься относительно недавно, а в Казахстане делаются лишь первые шаги в этом направлении.

Какими бы не были наши планы на 2019 год, забота о здоровье должна стать самой важной задачей для населения и врачебного сообщества. Болезнь легче предупредить, чем лечить. Фраза избитая, но следовать ей надо с самых юных лет. Только у здорового человека есть все шансы быть успешным и счастливым.

Давайте заботиться о себе уже сейчас, чтобы долгие годы жить полноценно, тратя деньги не на лекарства, а на спорт, путешествия и прочие радости бытия!

*Ф. СУЛЕЕВА,
заместитель главного редактора*

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

№2 (211) февраль • Издается с 2001 г.

**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)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
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)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Беларусь)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

Редакционная коллегия

Н.И. Гунько
У.М. Датхаев
П.Н. Дерябин
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
М.И. Дурманова
В.Н. Локшин
П.Т. Надыров
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

**Заместитель
главного редактора**
Ф.Э. Сулеева

Дизайн и верстка
А.Б. Рахметова



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы.
пр. Абылай хана, 63, оф. 215
тел.: +7 (727) 273 03 73
факс: +7 (727) 273 55 00
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Отпечатано в типографии

ОО «Казахское общество слепых».
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259.
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82
Дата издания: 25.03.2019 г.
Тираж: 600 экз. Заказ №17
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, индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых Интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСМИ БӨЛІМ	4
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	8
ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ	
<i>КУЛАНЧИЕВА Ж.А.</i> Клинико-патогенетический полиморфизм и дифференцированная диагностика (АТФ) антифосфолипидного синдрома.....	12
<i>ТОМАРОВСКАЯ Л.Ю., БАЮРКА С.В., КАРПУШИНА С.В.</i> Разработка биоаналитической методики определения атомоксетина методом ВЭЖХ.....	17
<i>КАЛИЕВА Ш.С., ЮХНЕВИЧ Е.А., КОРНИЕНКО Ю.Ю., АМЕНОВА О.А., КАЛИЕВА Д.К.</i> Эффективность применения короткого курса антибиотикотерапии при различных инфекционных заболеваниях.....	21
<i>ИБРАГИМОВА С.И., ТУЛЕПБЕРГЕНОВА Б.А.</i> Патолофизиологические механизмы гипергликемии при предиабете.....	29
АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ	
<i>КАНТУРЕЕВА Г.Т.</i> Артериальная гипертензия у детей и подростков: особенности применения антигипертензивных средств.....	32
<i>ЖАКСЫБЕРГЕНОВ А.М., ХАСАНОВА Д.М., ТАУБАЕВА Б.Б.</i> Санитарно-эпидемиологическая оценка мероприятий по сбору и хранению просроченных лекарственных средств среди населения.....	35
<i>ӘБІЖАНОВА Б.Б., УСТЕНОВА Г.О., АМИРХАНОВА А.Ш.</i> Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препараттарына талдау жасау.....	39
НАУКА И ИННОВАЦИИ	
<i>АКАНОВА А.А., КАРИБАЕВА Д.О., КУРМАНОВА Г.М.</i> Стресс как модулятор механизмов памяти.....	43

**ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ «ФЛУЦИНАР®N, ЖАҚПАМАЙ»,
ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ИЕСІ «ВАЛЕАНТ» ЖШҚ, РЕСЕЙ, ӨНДІРУШІ
ФАРМЗАВОД JELFA A.O., ПОЛЬША, ДӘРІЛІК ЗАТЫНЫҢ №711142
СЕРИЯСЫН (ПАРТИЯСЫН) ҚАЙТАРЫП АЛУ ТУРАЛЫ**

2019 ЖЫЛҒЫ 18 ҚАҢТАРДАҒЫ №8 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. Тіркеу куәлігінің иесі «Валеант» ЖШҚ, Ресей өндіруші Фармзавод Jelfa A.O., Польша, «Флуцинар®N, жақпамай», дәрілік затының 2018 жылғы 13 шілдеде берілген нөмірі ҚР-ДЗ-5№012430 дәрілік затының 711142 сериясы (партиясы) қайтарып 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 затты мемлекеттік тіркеуге өтініш берушілерге (тіркеу куәліктерінің иесін) 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, сонымен қатар құжаттар айналымының бірыңғай электрондық жүйесі және Қазақстан Республикасы Фармация комитеті аумақтық бөлімшелерінің интер-

нет ресурстары арқылы фармацевтикалық қызмет субъектілеріне хабарласын.

2) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік отыз күннің ішінде осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттың сериясын (партиясын) 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 заттың сериясы (партиясы) 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 заттың сериялары (партиялары) 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 бақылау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Фармация комитеті төрағасының орынбасары Н.Ә. Асылбековке жүктелсін.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: 2019 жылғы 11 қаңтардағы №272 «Валеант» ЖШҚ, Ресей, және 2019 жылғы 15 қаңтардағы №273 Қазақстан Республикасындағы «Валеант» ЖШС, дәрілік заттың сериясын қайтарып алу туралы хаттары.

*Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА*

**ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ ӨНДІРУШІ ЖӘНЕ ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ
ИЕСІ – ТАКЕДА АВСТРИЯ ГМБХ, АВСТРИЯ, 2015 ЖЫЛҒЫ 20 СӘУІРДЕГІ
ҚР-ДЗ-5№015881, «ЛИСТЕНОН®», ИНЪЕКЦИЯҒА АРНАЛҒАН 0,1 Г/5 МЛ ЕРІТІНДІ»,
ДӘРІЛІК ЗАТЫНЫҢ ТІРКЕУ КУӘЛІГІН КЕРІ ҚАЙТАРЫП АЛУ ТУРАЛЫ**

2019 ЖЫЛҒЫ 21 ҚАҢТАРДАҒЫ №9 БҰЙРЫҒЫ

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасы Кодек-

сінің 84-бабының 7-тармағына, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік да-

му 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. Өндіруші және тіркеу куәлігінің иесі Такеда Австрия ГмБХ, Австрия 2015 жылғы 20 сәуірдегі ҚР-ДЗ-5№015881, «Листенон®», инъекцияға арналған 0,1 г/5 мл ерітінді», дәрілік затының тіркеу куәлігі кері қайтарып 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 зат

ты мемлекеттік тіркеуге өтініш берушілерге (тіркеу куәлігінің иесіне) жазбаша хабарласын.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің аумақтық бөлімшелері осы шешім туралы осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттарды көтерме және бөлшек саудада өткізу объектілеріне жазбаша хабарласын.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Фармация комитеті төрағасының орынбасары Н.Ә. Асылбековке жүктелсін.

5. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: «Санофи Қазақстан» ЖШС тіркеу куәлігін кері қайтарып алу туралы 2019 жылғы 14 қаңтардағы №8/19 хаты.

*Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА*

ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ «НАФАЗОЛИН-ШФ 0,1% МҰРЫНҒА АРНАЛҒАН СПРЕЙІ» ЖӘНЕ «НАФАЗОЛИН-ШФ 0,005% МҰРЫНҒА АРНАЛҒАН СПРЕЙІ» ӨНДІРУШІ «ШАНШАРОВ-ФАРМ» ЖШС, ҚАЗАҚСТАН, ДӘРІЛІК ЗАТТАРЫНЫҢ 2016 ЖЫЛҒЫ 16 АҚПАНДАҒЫ ҚР-ДЗ-5№018331 ЖӘНЕ ҚР-ДЗ-5№018332 ТІРКЕУ КУӘЛІКТЕРІН ТОҚТАТА ТҰРУ ТУРАЛЫ

2019 ЖЫЛҒЫ 28 ҚАҢТАРДАҒЫ №13 БҰЙРЫҒЫ

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2009 жылғы 18 қарашадағы №735 бұйрығымен бекітілген Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медициналық техниканы мемлекеттік тіркеу, қайта тіркеу және олардың тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу қағидасының 11-1-тармағына сәйкес, БҰЙЫРАМЫН:

1. «Нафазолин-ШФ 0,1%, мұрынға арналған спрейі» және «Нафазолин-ШФ 0,005%, мұрынға арналған спрейі» өндіруші – «Шаншаров-Фарм» ЖШС, Қазақстан, дәрілік заттарының 2016 жылғы 16 ақпандағы ҚР-ДЗ-5 №018331 және ҚР-ДЗ-5№018332 тіркеу куәліктері сот талқылауы шешімін алғанға дейін тоқтата тұрылсын.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетінің Алматы қаласы бойынша департаменті осы бұйрыққа қол қойылған күннен бастап күнтізбелік үш күннің ішінде осы шешім туралы осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік затты мемлекеттік тіркеуге өтініш берушіге жазбаша хабарласын.

3. Тіркеу куәлігінің иесіне (өндірушіге, олардың Қазақстан Республикасы аумағындағы ресми өкілдері), немесе дистрибьюторлар осы шешімді алған сәттен бастап күнтізбелік он күнге дейінгі мерзімде осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген қолданылуы тоқтатылған дәрілік заты бар субъектілерге осы дәрілік зат

тың медициналық қолданылуы уақытша тоқтатылғаны туралы хабарласын.

4. Осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттары 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. 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 заттың сериясын (партиясын) айналымнан шығаруға қатысты тиісті шаралар жүргізсін

және күнтізбелік үш күн ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Фармация комитетіне осы шешімді орындауға қатысты қабылданған шаралар туралы хабарласын.

6. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Фармация комитеті төрағасының орынбасары Н.Ә. Асылбековке жүктелсін.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: Қазақстан Республикасында зияткерлік меншік құқығының бұзылу фактісі туралы Ни В.В.

өтініші, №697 авторлық куәлігінің нотариалдық бекітілген көшірмесі, №434 өнеркәсіптік үлгіге патенттің нотариалдық бекітілген көшірмесі, Алматы қаласының мамандандырылған ауданаралық экономикалық сотының судьясы Г.А. Сатбаеваның Қазақстан Республикасы Азаматтық іс жүргізу кодексінің 14, 150, 268-269 баптарына сәйкес азаматтық іс қозғауы және сот өндірісінің тілін айқындау туралы 2019 жылғы 9 қаңтардағы ұйғарымы.

Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА

ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ «ПРЕДНИЗОЛОН, ТАМЫР ІШНЕ ЖӘНЕ БҰЛШЫҚ ЕТКЕ САЛУҒА АРНАЛҒАН ЕРІТІНДІ 30 МГ/МЛ», ӨНДІРУШІ АДЖИО ФАРМАЦЕВТИКА ЛТД., ИНДИЯ, ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НОМЕРІ ҚР-ДЗ-5№011406, ДӘРІЛІК ЗАТЫНЫҢ IPRU7001 СЕРИЯСЫНЫҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУҒА, САТУҒА ТЫЙЫМ САЛУ ЖӘНЕ АЙНАЛЫСТАН АЛЫП ҚОЮ ТУРАЛЫ

2019 ЖЫЛҒЫ 30 ҚАҢТАРДАҒЫ №14 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 2) тармақшасына, 3-тармақтың 2) тармақшасына сәйкес, ел азаматтарының денсаулығы мен өмірін қорғау мақсатында, БҰЙЫРАМЫН:

1. «Преднизолон, тамыр ішіне және бұлшық етке салуға арналған ерітінді 30 мг/мл», өндіруші – Аджио Фармацевтика Лтд., Индия, тіркеу куәлігінің номері ҚР-ДЗ-5№011406, дәрілік затының IPRU7001 сериясының 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 заттарды мемлекеттік тіркеуге өтініш берушілерге (тіркеу куәліктерінің иесін) 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;

3) осы бұйрықты алған сәттен бастап күнтізбелік отыз күннің ішінде осы бұйрықтың 1-тармағында көрсетілген дәрілік заттарың серияларын (партияларын) айналымнан шығаруға қатысты тиісті шаралар жүргізсін 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-тармағында көрсетілген дәрілік заттың сериялары (партиялары) 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 бақылау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Фармация комитеті төрағасының орынбасары Н.Ә. Асылбековке жүктелсін.

7. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: ҚР ДСМ «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК 2018 жылғы 7 желтоқсандағы №18-30/И-23396 хаты.

**Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА**

ҚР ДСМ ФАРМАЦИЯ КОМИТЕТІНІҢ КЕЙБІР ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ТІРКЕУ КУӘЛІКТЕРІН ҚАЙТАРЫП АЛУ ТУРАЛЫ

2019 ЖЫЛҒЫ 31 ҚАҢТАРДАҒЫ №15 БҰЙРЫҒЫ

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасы Кодексінің 84-бабының 1-тармағына, 7) тармақшасы 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. Осы бұйрыққа қосымшада көрсетілген тізімге сәйкес дәрілік заттардың тіркеу куәліктері кері 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 затты мемлекеттік тіркеуге өтініш берушілерге (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 затты өндірушіге (оның Қазақстан Республикасының аумағындағы өкіліне), дистрибьюторларға, сондай-ақ медициналық және фармацевтикалық қызметтерді жүзеге асыратын субъектілерге, және құзіреті бойынша басқа да мемлекеттік ұйымдарға жеткізсін;

4. Осы бұйрықтың орындалуының бақылауын өзіме қалдырамын.

5. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Негіздеме: 2019 жылғы 29 қаңтардағы №25-R, 2019 жылғы 29 қаңтардағы №26-R «Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ» Фармацевтикалық компаниясының тіркеу куәліктерін қайтарып алу туралы хаттары.

**Төрайым
Л. БЮРАБЕКОВА**

*Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы 31 қаңтардағы №15 бұйрығына қосымша*

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ТІРКЕУ КУӘЛІКТЕРІН ҚАЙТАРЫП АЛУҒА ТИІС ТІЗБЕСІ

№	Тіркеу куәлігінің нөмірі	Берілген күні	Дәрілік заттың атауы (дәрілік түрі, дозасы)	Өндіруші, елі	Тіркеу куәлігінің иесі, елі
1	ҚР-ДЗ-5№019099	12.06.2017 ж.	Эменд, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 150 мг	Патеон Мануфактуринг Сервисес ЛЛС, АҚШ	Шеринг Плау Сентрал Ист АГ, Швейцария
2	ҚР-ДЗ-5№016169	22.04.2015 ж.	Монтелукаст, үлбірлі қабықпен қапталған, 10 мг, таблеткалар	Мерк Шарп и Доум Лимитед, Ұлыбритания	Шеринг Плау Сентрал Ист АГ, Швейцария

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №8 ОТ 18 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

ОБ ОТЗЫВЕ СЕРИЙ (ПАРТИЙ) №711142 ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ФЛУЦИНАР®N», МАЗЬ, ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – ООО «ВАЛЕАНТ», РОССИЯ, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – ФАРМЗАВОД JELFA A.O., ПОЛЬША, ВЫДАННОГО 13 ИЮЛЯ 2018 ГОДА ЗА НОМЕРОМ РК-ЛС-5№012430

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 серии (партии) 711142 лекарственного средства «Флуцинар®N», мазь, держатель регистрационного удостоверения – ООО «Валеант», Россия, производитель – Фармзавод Jelfa A.O., Польша, выданного 13 июля 2018 года за номером РК-ЛС-5№012430.

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 лекарственного средства (держатель 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 через средства массовой информации и специализированные печатные издания, а также по единой системе электронного документооборота и через интернет ресурсы территориальных подразделений Коми-

тета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры по изъятию из обращения серий (партий) лекарственного средства, указанного 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 серии (партии) лекарственного средства, указанного 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. Владельцу регистрационного удостоверения или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков серий (партий) лекарственного средства, указанного 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 заместителя председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Асылбекова Н.А.

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

Основание: письмо ООО «Валеант», Россия, от 11 января 2019 года №272 и ТОО «Валеант» в Республике Казахстан от 15 января 2019 года №273 об отзыве серий лекарственного средства.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №9 ОТ 21 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЛИСТЕНОН®, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 0,1 Г/5 МЛ», РК-ЛС-5№015881 ОТ 20 АПРЕЛЯ 2015 ГОДА, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – ТАКЕДА АВСТРИЯ ГМБХ, АВСТРИЯ

В соответствии с подпунктом 7 пункта 1 статьи 84 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и

системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или огра-

ничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и 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 РК-ЛС-5№015881 от 20 апреля 2015 года, «Листенон[®], раствор для инъекций 0,1 г/5 мл», производитель и держатель регистрационного удостоверения – Такеда Австрия ГмБХ, Австрия.

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 лекарственного средства, держателя регистрационного удостоверения, производителя

лекарственного средства (их представителей на территории Республики Казахстан), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан известить о настоящем решении объекты оптовой, розничной реализации лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Асылбекова Н.А.

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

Основание: Письмо ТОО «Такеда Казахстан» от 14 января 2019 года №8/19 об отзыве регистрационного удостоверения лекарственного средства.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №13 ОТ 28 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

О ПРИОСТАНОВЛЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ «НАФАЗОЛИН-ШФ 0,1%, СПРЕЙ ДЛЯ НОСА» И «НАФАЗОЛИН-ШФ 0,05%, СПРЕЙ ДЛЯ НОСА» ПРОИЗВОДСТВА ТОО «ШАНШАРОВ-ФАРМ», КАЗАХСТАН, ВЫДАННЫХ 16 ФЕВРАЛЯ 2016 ГОДА ЗА НОМЕРАМИ РК-ЛС-5№018331 И РК-ЛС-5№018332

В соответствии с подпунктом 11-1 Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года №735, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Приостановить действие регистрационных удостоверений лекарственных средств «Нафазолин-ШФ 0,1%, спрей для носа» и «Нафазолин-ШФ 0,05%, спрей для носа» производства ТОО «Шаншаров-Фарм», Казахстан, выданных 16 февраля 2016 года за номерами РК-ЛС-5№018331 и РК-ЛС-5№018332, до получения результатов судебного разбирательства.

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 (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Владельцу регистрационного удостоверения (производителю, его официальным представителям на территории Республики Казахстан) или дистрибью-

торам в срок до десяти календарных дней с момента получения данного решения оповестить субъектов, имеющих в наличии лекарственное средство, согласно пункту 1 настоящего приказа, о приостановлении медицинского применения данного лекарственного средства.

4. Субъектам, имеющим в наличии приостановленное лекарственное средство, согласно пункту 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по месту расположения о принятых мерах относительно выполнения указанного решения.

5. 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, производителя 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 к выявлению из обращения указанного лекарственного средства, согласно пункту 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в уполномоченный орган.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Асылбекова Н.А.

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

Основание: письмо-заявление Ни В.В. о факте нарушения прав интеллектуальной собственности в Республике Казахстан, нотариально заверенная копия авторского свидетельства №697, нотариально заверенная копия патента №434 на промышленный образец, определение судьи специализированного межрайонного экономического суда города Алматы Сатбаева Г.А. о принятии заявления, возбуждении гражданского дела и определении языка судопроизводства от 9 января 2019 года, на основании статей 14, 150, 268-269 Гражданского процессуального кодекса Республики Казахстан.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №14 ОТ 30 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

О ЗАПРЕТЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, РЕАЛИЗАЦИИ И ИЗЪЯТИИ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ СЕРИИ IPRU7001 ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ПРЕДНИЗОЛОН, РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ, 30 МГ/МЛ» ПРОИЗВОДСТВА АДЖИО ФАРМАЦЕВТИКА ЛТД., ИНДИЯ, НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – РК-ЛС-5№011406

В соответствии с подпунктом 2) 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 IPRU7001 лекарственного средства «Преднизолон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 30 мг/мл» производства Аджио Фармацевтика Лтд., Индия, номер регистрационного удостоверения – РК-ЛС-5№011406.

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 держателя регистрационного удостоверения.

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 рес-

публиканского 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 серии (партии) указанного лекарственного средства, согласно пункту 1 настоящего приказа, и уведомить в течение трех календарных дней Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан и уполномоченного представителя производителя о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии указанную серию (партию) лекарственного средства, подлежащую 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. Держателю регистрационного удостоверения (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков указанных серий (партий) изделий медицинского назначения, согласно

пункту 1 настоящего приказа, с последующим их возвратом производителю и дальнейшей замены на другие серии (партии);

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 заместителя председателя Комитета

фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Н.А. Асылбекова.

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

Основание: письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК №18-30/И-23396 от 7 декабря 2018 года.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК №15 ОТ 31 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ

В соответствии с подпунктом 7 пункта 1 статьи 84 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

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

2. Департаменту Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств, держателя регистрационных удостоверений, производителей лекарственных средств (их представителей на террито-

рии Республики Казахстан), указанных в приложении к настоящему приказу.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан известить о настоящем решении объекты оптовой, розничной реализации лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Асылбекова Н.А.

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

Основание: письмо фармацевтической компании «Шеринг-Плау Централ Ист АГ» от 29 января 2019 года №25-R, 29 января 2019 года №26-R об отзыве регистрационных удостоверений.

*Председатель
Л. БЮРАБЕКОВА*

*Приложение к приказу Председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 31 января 2019 года №15*

ПЕРЕЧЕНЬ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОТЗЫВУ

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№019099	12.06.2017 г.	Эменд, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг	Патеон Мануфактуринг Сервисес ЛЛС, США	Шеринг Плау Централ Ист АГ, Швейцария
2	РК-ЛС-5№016169	22.04.2015 г.	Монтелукаст, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг	Мерк Шарп и Доум Лимитед, Великобритания	Шеринг Плау Централ Ист АГ, Швейцария

УДК: 616-008.9-039-616-078.321

КУЛАНЧИЕВА Ж.А.^{1,2},¹Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, ²Кыргызская государственная медицинская академия им. Ахунбаева, г. Бишкек

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА (АТФ) АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

В настоящее время диагноз антифосфолипидного синдрома выставляется только на основании специально разработанных и утвержденных критериев. Диагностические критерии были согласованы и приняты на XII Международном симпозиуме по диагностике АФС в Саппоро в 2006 году. Саппоровские диагностические критерии включают в себя клинические и лабораторные критерии, которые необходимо оценить в обязательном порядке для выставления диагноза АФС.



АННОТАЦИЯ

В настоящее время антифосфолипидный синдром (АФС) можно назвать мультидисциплинарной проблемой, так как он является одной из причин смертности и инвалидизации пациентов. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин летальности. Репродуктивная функция женщин определяет не только качество их собственной жизни и потомства, но и здоровья нации в целом.

На основе комплексной оценки результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований представляем общие и отличительные черты первичного и вторичного АФС. Использование мультиплексного теста – иммуноблоттинга – позволит достоверно выявить первичный АФС с проведением его дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: первичный антифосфолипидный синдром, иммуноблоттинг, антитела, аутоиммунные заболевания, диагностика, клинические проявления АФС.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патологии сердечно-сосудистой системы как в Казахстане, так и в других странах по-прежнему занимают первое место среди причин инвалидизации и смертности населения. Из данных литературы известно, что в патогенезе инфаркта миокарда встречаются случаи возникновения его у больных, не имеющих признаков выраженного атеросклероза, а наличие у них антител (АТ) к фосфолипидам (ФЛ). Частота рецидивов таких тромбозов встречалась именно у людей до 55 лет, составляя (по разным данным) 19-29% в год. Чаще АФС поражаются молодые трудоспособные паци-

енты, в числе которых и беременные женщины. Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также репродуктивное здоровье женского населения ставят научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины [2]. Случаи привычного невынашивания беременности среди женщин в настоящее время достигли 27-42%, причем, без проведения адекватной терапии гибель плода наблюдается у 90-95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам. Без лечения риск потерять последующую беременность у женщин с АФС достигает 80-90%. Вместе с тем наблюдается иммунная тромбоцитопения и (или) неврологические расстройства (ишемический инсульт, эпилептические припадки, хорея, зрительная и периферическая невропатии, миелопатия).

Так, АФС, на наш взгляд, является мультидисциплинарной проблемой. По последним данным, диагноз АФС достоверен при обязательном сочетании клинических признаков с лабораторными маркерами. К клиническим критериям обычно относятся тромбоз сосуда любого калибра и локализации (венозный и (или) артериальный либо микроциркуляторного русла) и акушерская патология (синдром потери плода). Внесены уточнения в отношении некоторых клинических проявлений. Это тромбоцитопения, сетчатое ливедо, пороки клапанов сердца, нефропатия и неврологические проявления, которые обычно включены в диагностические критерии АФС [3]. Лабораторными маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (АФЛА). Причем, как правило, наиболее информативны волчаночный антикоагулянт (ВА), наличие умеренных или высоких титров аКЛ изотипов G или M (по крайней мере, при двух исследованиях, разделенных интервалом не менее 12 недель) и к P2 гликопротеину-1 (анти-p2-ГП-1) [4]. Использование индекса повреждения SLICC/ACR у больных СКВ показало, что АФС являлся достоверным предиктором более тяжелого течения основного заболевания. ВАФС описан в рамках системной красной волчанки (СКВ). [5]

Не смотря на значительные успехи в изучении клинической картины и лабораторной диагностики АФС и прогресс в исследовании патогенеза и лечения, обусловленных действием антифосфолипидных антител, первичный АФС остается вопросом проблемным. Наблюдается недостаток данных о диагностической и прогностической ценности клинических и лабораторных показателей при данной патологии, соответствии проводимого лечения механизмам ее развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности антителогенеза у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС), разработать предложения по совершенствованию диагностики и лечения ПАФС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве целевой группы определены кардиологические пациенты (300), пациентки с акушерской патологией (50) с 2 и более случаями невынашивания беременности. Контрольную группу составили 50 человек с СКВ (вторичный АФС).

Все пациенты были охвачены клиническим осмотром, общеклиническими и биохимическими лабораторными исследованиями (ОАК, С-реактивный белок, коагулограмма).

Определение в крови АФЛ-АТ:

- АТ к кардиолипину классов IgG или IgM;
- волчаночный антикоагулянт;
- АТ к β 2-гликопротеину-1 (IgG, IgM).

Использованы функциональные и инструментальные методы (ЭКГ/суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭХОКГ/Доплер-ЭхоКГ, МРТ головного мозга, нагрузочные пробы и ультразвуковая сонография, определены уровни аКЛ и аПТ, липидного профиля).

Также проводилось изучение аутоиммунных антител с помощью автоматизированной системы диагностики AKLIDES®.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен статистический анализ клинической картины, иммунологического статуса, биохимических показателей, гемостаза и других лабораторных данных у исследуемых пациентов.

Так, среди основных клинических проявлений и патофизиологических показателей высокие индексы риска развития ПАФС, по сравнению с ВАФС, получены в случаях невынашивания беременности, рецидивирующих тромбозов, окулярной ишемии, мигрени, легочной гипертензии, утолщения, фиброза/кальциноза клапанов и стенок сердца, патологии митрального клапана в виде его недостаточности или стеноза, аутоиммунного тиреоидита II степени, повышения уровня холестерина, низкого уровня α 1-глобулинов, лейкоцитарно-тромбоцитарной гиперагрегации.

Помимо вышеизложенного, для ПАФС характерны более ранняя манифестация клинических проявлений АФС (мигрень и синдром Рейно) и отягощенная наследственность. Также отмечено, что высокие индексы риска развития ВАФС с умеренным и высоким уровнем ВА установлены для нефрита, энцефалопатии, артериальной гипертензии, гиперфибриногенемии, серомукоида, гиперлейкоцитоза, ускорения СОЭ. Наблюдается увеличение С-реактивного белка, гиперхолестеринемии, показателя активности моноцитов, содержания LE-клеток, ревматоидного фактора и антител к нативной ДНК.

Общераспространенные методы исследования системы гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время) содержат минимум информации, а в абсолютном большин-

стве случаев полностью не информативны для диагностики тромбофилии [6,7]. Тромбоцитопения встречается в 27,7% случаев первичного АФС и в 22,4% случаев вторичного АФС ($p < 0,05$).

Изменение функционально-иммунологических тестов (так называемых нетерриториальных специфических тестов) у пациентов с ПАФС выразилось в ряде факторов, в числе которых:

- Наличие аКЛ (\wedge), аР2ГП1 (\wedge), аФЭ и волчаночного антикоагулянта.
- Присутствие аКА и ВА в некоторых случаях не наблюдалось (пациенты серонегативны).

Пациенты при отрицательных тестах на ВА и аКА имели антитела к другой подгруппе фосфолипидов (антифосфатидилсерину, 5 антифосфатидилхолину, антифосфатидилинозитолу, антифосфатидилглицеролу, антифосфатидилэтаноламину, антитела к фосфатидиловой кислоте) или белкам кофакторам (протеину С и S, (32-гликопротеину I, протромбину, аннексину V, высоко- и низкомолекулярным кининогенам). В данных случаях диагноз ПАФС сомнителен.

Также повышение СРБ фиксировалось у большинства больных. У пациентов выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов и повышение активности сывороточных АСТ и ALT. Тромбоцитопения характеризовалась снижением количества тромбоцитов менее чем на 150×10^9 /л.

У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, повышение титра IgG наблюдалось чаще, чем у лиц со стабильной стенокардией, а также у лиц старше 70 лет.

У больных, перенесших ОИМ с зубцом Q, процент повышенного титра IgG был в 2-3 раза выше, чем у пациентов с ОИМ без зубца Q. В то же время содержание в крови IgM было в пределах нормы.

При уровне IgG-аКJ1 антител более 40 GPL фиксировались случаи развития ОНМК у исследуемых пациентов. Пониженные уровни гемоглобина и числа эритроцитов у больных с АФС являлись предикторами развития тромбозов.

Преимущественно у мужчин старше 38-40 лет выявлены пороки клапанного аппарата сердца. Необходимо отметить рецидивы неврологических проявлений из заключений невропатолога.

ПАФС выявлен у молодых и лиц до 55 лет, преимущественно у женщин, а также наблюдались очаговые поражения белого вещества головного мозга (по данным МРТ).

Необходимо отметить, что исследуемые пациенты относились к возрастным группам 31-69 лет (таблица).

Длительность основного заболевания составила:

- а) до 3 лет – 28% (n=112);
- б) до 4-5 лет – 51% (n=204);
- в) более 5 лет – 21% (n=84).

Следующий критерий – выявление антифосфолипидных антител методом непрямой иммунофлюорес-

Таблица – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Женщины (n=190)		Мужчины (n=210)	
	Абс	%	Абс	%
20-30	-	-	-	-
31-40	23	12	58	27
41-50	82	43	72	35
51-60	58	31	51	24
61-70	27	14	29	14
71-82	-	-	-	-

ценции с помощью автоматизированной системы диагностики AKLIDES®.

Необходимо отметить, что в патогенезе АФС ведущая роль принадлежит органоспецифическим антифосфолипидным антителам (АФА), которые взаимодействуют с антигенными детерминантами фосфолипидов.

Ввиду взаимодействия антител с протромбиновым комплексом, изменяющийся баланс про- и антикоагулянтных факторов (гипокоагуляция ↔ гиперкоагуляция), проявление гиперкомplementемии и возникновение тромбоза наблюдались чаще на фоне венозного застоя. [8,9]

Все антитела, в зависимости от спектра и степени, участвуют в клиническом проявлении состояния, сопровождающегося нарушением микроциркуляции в сосудах, в том числе кожи, изменением состояния почек и прочим. Для диагностического значения АФС рекомендуется использовать значительное количество антител, тогда как малые значения, считающиеся малоспецифичными, могут встречаться и у практически здоровых людей (аутоантитела к фосфолипидам, рибонуклеопротеидам, катепсину и эластазе), обеспечивают гомеостаз транспортных форм фосфолипидов в крови. Аутоантитела к комплексу РНК вмешиваются в процессы транскрипции путем изменения активности переноса тРНК и ферментов, участвующих в распознавании нуклеотидной последовательности.

Показано, что аутоантителообразование является физиологической реакцией регуляции активности метаболических процессов, в которых участвуют субстанции, обладающие антигенными свойствами. Таким образом, представлена патогенетическая концепция АФС, как системного аутоиммунного расстройства, характеризующегося комбинацией артериального и венозного тромбоза с поражением внутренних органов (сердце, ЦНС, легкие, печень, почки, мышцы, кожа) и гиперпродукцией антифосфолипидных антител с ведущей патогенетической ролью волчаночного антикоагулянта, тромбофилии и эндотелиальной дисфункции.

В результате исследования на AKLIDES® выявлено, что 32% обследованных с инсультами имеют первичный АФС, 10-13% – глубокие тромбозы, 40% – женщины с АФС. На первый взгляд, показатели в РК вписываются в общемировую статистику. Однако, если учитывать только высокие титры согласно международным рекомендациям, то первичного АФС нет. Мы столкнулись с тем обстоятельством, что позитивных данных нет, а тесты оказались не совсем корректными (по несоответствию результатов), с высокими титрами и единичные.

Не во всех случаях положительные значения необходимо учитывать, если использовать только положительные при отсутствии синдрома и не подтвержденном диагнозе ПАФС. При СКВ же он обнаруживается, а первичный будто бы отсутствует из-за того, что высоких значений не имеется. Поэтому важно использовать тесты смешения, которые зачастую не использовались в лаборатории, а также тесты подтверждения для обнаружения действительно фосфолипидов. То есть необходимо расширить спектр действия антител: чем больше положительных результатов исследования, тем выше вероятность постановки диагноза АФС.

Аналогичная ситуация впервые сложилась в Германии (Roggenbuck, 2012), затем в России [10], но широкого внедрения альтернативной методики в практику не последовало. В Казахстане проблема озвучивается нами впервые.

Аналогичная ситуация и в нашем случае: наблюдается постановка сомнительного диагноза. Выявляется тромбоз, тестируется, но иммуносупрессивная терапия не проводится в связи с тем, что клинические ее проявления есть, а четкого значения нет.

Следовательно, возникает проблема выбора нового высокочувствительного лабораторного метода обследования, разграничивающего патологию и физиологическое состояние организма. Вся проблема в том, что пластик лабораторного оборудования и ДНК заряжены отрицательно. Поэтому большинство Т-систем непригодно к исследованию, так как антифосфолипидные антитела направлены на отрицательно заряженные фосфолипиды. Следовательно, они плохо сорбируются на пластик. Большие гидрофобные жирорастворимые части просто отталкиваются от планшета. Это обстоятельство и является одной из проблем получения недостаточно высоких положительных результатов, то есть причина – недостаточная плотность иммуноферментных планшетов.

Альтернатива заключается в применении иммуноблота, как варианта магнитных поверхностей. Преимущества его в том, что сорбция происходит не на планшете, а на АНА-гидрофобных целлюлозных мембранах, куда «салятся» молекулы (но не на планшет). Плюс еще и в том, что тарифные мембраны помогают получить серию плотных антиген-тестируемых образцов.

При проведении ряда анализов методом иммуноблота обнаружили: при низких титрах выявился первичный АФС. Отсечение высоких титров при значениях >40 GPL способствовало диагностике АФС. Учитывая персистенцию антител, оптимальные сроки повторных исследований – через 12 дней.

Таким образом, использование вышеописанных мультиплексных тестов и спектр обследования позволяют выявить достоверно первичный АФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены следующие закономерности:

1. У больных ИБС отмечается повышение титра АТ к ФЛ.
2. Наиболее высокий уровень АТ к ФЛ выявляется у больных с острым инфарктом миокарда.
3. У больных с острым инфарктом миокарда имеется положительная корреляция – между повышением титра АТ к ФЛ и содержанием в крови лимфоцитов, и отрицательная – с концентрацией в плазме крови тромбоцитов.
4. У хирургических больных при ПАФС титр антител к кардиолипину, по сравнению с волчаночным антикоагулянтом, значим в диагностическом и прогностическом отношении,

Системный анализ клинико-лабораторных, иммунологических и патоморфологических проявлений АФС позволил определить корреляционные связи между ними и выявить значимые прогностические маркеры. Установлена повышенная корреляционная взаимосвязь иммунологических показателей с риском развития ПАФС. Впервые на основе комплексной оценки результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований четко разграничены общие и отличительные черты ПАФС и ВАФС, на которых основывается дифференциальная диагностика этих двух заболеваний.

Клинико-патогенетический полиморфизм антифосфолипидного синдрома детерминирует дифференцированный подход к эффективной терапии.

В группах риска первичного АФС, развития тромботических и акушерских осложнений показан ранний скрининг нарушений методом иммуноблота, что позволяет практикующему врачу своевременно выявить тромбофилию, своевременно начать патогенетически обоснованную профилактику как тромботических, так и акушерских осложнений.

ТҮЙІНДЕМЕ

КУЛАНЧИЕВА Ж.А.,

¹Эл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы қ.,

²Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бишкек қ.

КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМ

ЖӘНЕ АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМЫНЫҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ДИАГНОСТИКАСЫ

Қазіргі уақытта антифосфолипидті синдром – бұл мультидисциплинарлық мәселе, себебі бұл науқастардың қайтыс болуының және мүгедектігінің себептерінің бірі болып табылады. Жүрек-қан тамырлары аурулары өлім себептері арасында жетекші орын алады. Әйелдердің репродуктивтік қызметі олардың өмірі мен ұрпақтарының сапасын ғана емес, сонымен бірге ұлттың денсаулығы мен сапасын да анықтайды. Клиникалық, зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелерін жан-жақты бағалау негізінде олардың дифференциалды диагнозы негізделген бастапқы және қайталама антифосфолипидті синдромның жалпы және ерекшеліктері көрсетілген. Мультиплекстік тест-иммуноблоттың қолданылуы негізгі Антифосфолипид синдромын сенімді түрде анықтайды.

Түйін сөздер: антифосфолипидті синдром, бастапқы антифосфолипид синдромы, иммуноблоттинг, антиденелер, аутоиммунды аурулар, диагностика, АФС клиникалық көріністері.

SUMMARY KULANCHIYEVA ZH.,

Литература:

1. Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2019 гг.
2. План нации – 100 конкретных шагов по реализации пяти институциональных реформ Главы государства Н. Назарбаева, май 2015 год.
3. Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты. – Медицина неотложных состояний. – 2007. – №1(8). – С. 17-21.
4. Назаренко Г.И. Диагностика антифосфолипидного синдрома. – Лабораторная медицина. – 2003. – №6. – С. 55-61.
5. Алекберова З.С., Карабаева А.С. Особенности СКВ с поздним началом. – Клиническая геронтология. – 2000. – №9-10. – С. 44-49.
6. Раденска С.Г. Морфологическая характеристика антифосфолипидного синдрома. В кн.: Е.Л. Насонова «Антифосфолипидный синдром». – М.: Литтерра, 2004, с. 49-57.
7. Bick R.L. Antiphospholipid thrombosis syndromes. – *OClinApplThrombHaemost.* – 2001. – 7 (4). – P. 241-258.
8. Atsumi T., Furukawa S., Amengualand O., Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. – *Lupus.* – 2005. – №14. – P. 499-504.
9. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литера, 2004, 440 с.
10. Лапин С.В. и др. Методическое руководство по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний. – Санкт-Петербург, 2017, 35 с.
11. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. – *Eur J Clin Invest.* – 2010 May. – 40 (5). – P. 451-464.
12. Пономаренко Т.Н. Персонализированная терапия. // Физиотерапия – наука, теория, практика: Материалы конференции по Wellness технологиям. – СПб., 2007, с. 9-10.

¹Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty c.,
²Kyrgyz State Medical Academy named after Akhunbayev, Bishkek c.

CLINICALLY PATHOGENETIC POLYMORPHISM AND DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Currently, Antiphospholipid syndrome is a multidisciplinary problem, as it is one of the causes of death and disability of patients. Cardiovascular diseases occupy a leading position among the causes of mortality. The reproductive function of women determines not only the quality of their life and offspring, but also the health and quality of life of the nation. Based on a comprehensive assessment of the results of clinical, laboratory and instrumental studies, general and distinctive features of the primary and secondary Antiphospholipid syndrome are shown, on which their differential diagnosis is based. The use of a multiplex test - immunoblotting will reliably reveal the primary Antiphospholipid syndrome.

Keywords: primary anti-phospholipid syndrome, immunoblot, antibodies, autoimmune diseases, diagnostics, clinical manifestations of antiphospholipid syndrome.

Уважаемые рекламодатели!



Информацию о размещении рекламных модулей и PR-материалов в журнале «Фармация Казахстана», а также на сайте издания, прайс-лист, контакты редакции смотрите на электронном ресурсе www.pharmkaz.kz.

Контакты сотрудников редакции для рекламодателей и организаций-подписчиков: 8 (727) 273 03 73, 8 (747) 373 16 17.

РАЗРАБОТКА БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТОМОКСЕТИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ

В отличие от психостимуляторов, традиционно назначаемых при СДВГ, атомоксетин не является наркотическим средством и не обладает присутствием им потенциалом злоупотребления. В клинических испытаниях было показано, что атомоксетин способен обеспечивать устойчивый круглосуточный контроль симптомов СДВГ как у взрослых, так и у детей.



АННОТАЦИЯ

Разработаны методики определения атомоксетина в крови и моче методом ВЭЖХ с мультиволновым спектрофотометрическим детектированием при длине волны 270 нм. Изолирование препарата из биологических жидкостей проводили экстракцией хлороформом при pH 11-12 в присутствии сульфата аммония в качестве высаливателя. Пробоподготовка дополнительно включала экстракционную и ТСХ-очистку. Форменные элементы крови осаждали трихлоруксусной кислотой. Степень изолирования атомоксетина из модельных проб биологических жидкостей, содержащих от 50 до 200 мкг атомоксетина, составила для крови $32,7 \pm 2,7\%$ препарата, для мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ указанного антидепрессанта.

Ключевые слова: атомоксетин, биологические жидкости, экстракция, ВЭЖХ.

Атомоксетин ((3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенилпропана-1-амин гидрохлорид) является первым препаратом, не относящимся к группе психости-

муляторов, который был одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и взрослых [1]. В отличие от традиционных психостимуляторов, атомоксетину не присущ потенциал к развитию злоупотребления. Атомоксетин может вызывать широкий спектр побочных эффектов [2,3], в частности, появление суицидальных мыслей является наиболее серьезным осложнением. [4]

АКТУАЛЬНОСТЬ

Зарегистрированы случаи хронических отравлений, а также острых и летальных передозировок атомоксетином [4,5,6]. По данным литературы, посмертные концентрации атомоксетина в биологических жидкостях организма составляли: артериальной крови – от 0,1 до 8,3 мг/л, крови бедренной артерии – от 0,33 до 5,4 мг/л, мочи – 0,1 мг/л. [5,6]

Для атомоксетина разработаны биоаналитические методики определения в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофо-

тометрическим детектированием в УФ-области спектра (ВЭЖХ-УФД) [7,8] и масс-спектрометрическим детектированием [9]. Последний метод анализа не всегда доступен и требует дорогостоящего оборудования. При определении атомоксетина в плазме крови методом ВЭЖХ-УФД, проведенном для фармакокинетических исследований, лекарственное вещество детектировали при длине волны 210 нм [7,8]. Детектирование вблизи коротковолновой границы УФ-спектра может снизить селективность метода в отношении соэкстрактивных компонентов биологической матрицы при анализе объектов, поступающих на судебно-токсикологическое исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка методики определения атомоксетина в крови и моче методом ВЭЖХ с мультиволновым УФД для целей судебной токсикологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали модельные пробы крови и мочи, которые содержали исследуемый антидепрессант. Для этого к 20 мл мочи человека и 10 мл донорской крови прибавляли по 1 мл водного раствора атомоксетина гидрохлорида, содержащего 50, 100 и 200 мкг атомоксетина-основания. Смесь оставляли на 24 часа. Параллельно ставились «холостые» опыты.

Методика изолирования атомоксетина из крови. К модельной пробе крови прибавляли 10 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивали. Смесь центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат сливали и экстрагировали биологические примеси 14 мл диэтилового эфира (дважды, по 7 мл). Фазу органического растворителя отбрасывали, водную фазу подщелачивали 20% раствором гидроксида натрия до pH 11-12, насыщали ее сульфатом аммония, затем дважды экстрагировали атомоксетином хлороформом по 5 мл каждый раз. Полученные экстракты фильтровали через бумажный фильтр с 0,5 г безводного сульфата натрия, упаривали до минимального объема (0,05 мл) и наносили полосой на линию старта хроматографической пластины для проведения ТСХ-очистки.

Методика изолирования атомоксетина из мочи. Модельные пробы мочи подкисляли до pH 1-2 с помощью 0,1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали биологические примеси 20 мл диэтилового эфира (дважды, по 10 мл). Фазу органического растворителя отбрасывали, водную фазу подщелачивали 20% раствором гидроксида натрия до pH 11-12, насыщали водный раствор сульфатом аммония, дважды экстрагировали атомоксетином хлороформом по 10 мл каждый раз. Далее поступали так, как при изолировании препарата из крови.

Для очистки экстрактов методом ТСХ использовали две подвижные фазы последовательно: хлороформ и этилацетат – метанол – 25% раствор аммо-

ния гидроксида (85:10:5). Хроматографирование проводили в присутствии стандартного раствора препарата. С непроявленной полосы хроматограммы атомоксетин ($R_f=0,74$ на пластинах Sorbfil) элюировали 4 мл метанола. Полученный элюат упаривали досуха, сухой остаток растворяли в 1 мл метанола.

Идентификацию и количественное определение атомоксетина в элюатах проводили методом ВЭЖХ с мультиволновым УФД. Использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО «Эконова», Россия).

Условия хроматографирования:

- колонка размером 2x75 мм с обращенной фазой C18 (ProntoSIL-120-5-C18 AQ);
- элюент 0,2 М перхлорат лития+0,005 М перхлорная кислота – ацетонитрил (1:1), изократический режим элюирования;
- скорость подачи подвижной фазы – 100 мкл/мин;
- температура термостата колонки – 40° С;
- объем вводимой пробы – 5 мкл.

Детектирование проводили при 7-ми длинах волн: 210, 220, 230, 250, 260, 270, 280 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентифицировали атомоксетин в экстрактах по времени удерживания (t_R) и спектральным характеристикам ($R=S_\lambda/S_{210}$). Значения t_R и R атомоксетина, выделенного из биологических жидкостей, совпадали с соответствующими параметрами препарата в стандартном растворе (рисунок): $t_R=4,4\pm 0,1$ мин ($n=3$, RSD=1,34 %). Значения R приведены в таблице 1.

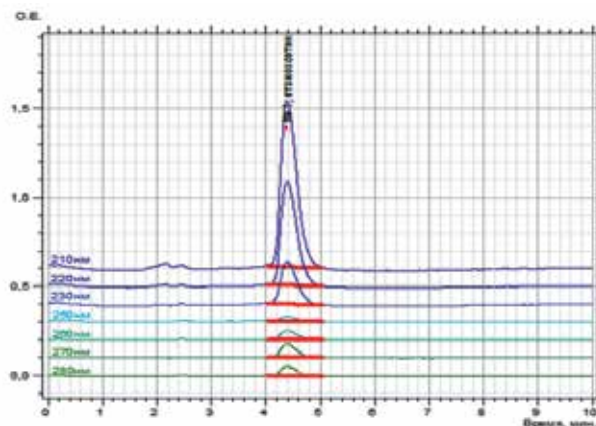


Рисунок – Хроматограмма стандартного раствора атомоксетина (100 мкг/мл)

Количественное определение проводили при $\lambda=270$ нм соответствующей области максимального специфического светопоглощения атомоксетина в метаноле. Концентрацию препарата в экстрактах рассчитывали по уравнению градуировочного графика, представляющего зависимость площади хроматографического пика (y) от концентрации (x , мкг/мл): $y=(5,24\cdot 10^{-5}\pm 4\cdot 10^{-7})\cdot x$ ($r=0,999$; $S^2=1,0\cdot 10^{-7}$). Методика количественного определения линейна в преде-

лах 10-1000 мкг/мл, значения LOD (S/N=3) и LOQ (S/N=10) составили 3 мкг/мл и 10 мкг/мл соответственно.

На основании полученных нами экспериментальных данных о степени экстракции препарата из водных растворов в зависимости от природы органического растворителя, pH водной фазы и присутствия выселевателя методики изолирования атомоксетина из биологических жидкостей были оптимизированы.

Экстракция атомоксетина рядом наиболее часто используемых для целей пробоподготовки органических растворителей (хлороформ, тетрахлорметан, ме-

тиленхлорид, гексан, диэтиловый эфир, этилацетат и другие) оказалась малоэффективной. Максимальное значение степени экстракции было получено для хлороформа при pH 12 при насыщении водной фазы сульфатом аммония (88,9%). В минимальных количествах (0,2%) атомоксетин экстрагировался диэтиловым эфиром при pH 1-2, что позволило использовать данный растворитель для экстракционной очистки.

Таким образом, с помощью разработанной методики пробоподготовки из крови было выделено $32,7 \pm 2,7\%$ (RSD=13,2%) атомоксетина, из мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ (RSD=7,5%) препарата (таблицы 2,3).

Таблица 1 – Спектральные отношения ($R=S_A/S_{210}$) для атомоксетина

λ , нм	220	230	250	260	270	280
$R=S_A/S_{210}$	0,619	0,253	0,027	0,058	0,124	0,098
RSD, %	0,82	0,91	3,28	2,94	2,10	2,14
$\Delta\bar{X}$ (P=95 %, N=2)	0,008	0,004	0,001	0,003	0,004	0,004

Таблица 2 – Результаты количественного определения атомоксетина, выделенного из крови, методом ВЭЖХ

Прибавлено атомоксетина к 10 мл крови, мкг	Выделено атомоксетина, %		Метрологические характеристики
	\bar{X} (n=3)	RSD, %	
50	30,0	13,2	$\bar{X}=32,7$ $S=4,316$ RSD=13,2% $S_{\bar{X}}=1,433$ $\Delta\bar{X}=2,7$ $\varepsilon=8,2\%$
100	31,2	10,1	
200	37,1	6,4	

Таблица 3 – Результаты количественного определения атомоксетина, выделенного из мочи, методом ВЭЖХ

Прибавлено атомоксетина к 20 мл мочи, мкг	Выделено атомоксетина, %		Метрологические характеристики
	\bar{X} (n=3)	RSD, %	
50	67,6	10,5	$\bar{X}=68,2$ $S=5,144$ RSD=7,5% $S_{\bar{X}}=1,714$ $\Delta\bar{X}=2,7$ $\varepsilon=4,7\%$
100	66,4	7,3	
200	68,9	6,3	

ВЫВОДЫ

Разработаны методики определения атомоксетина в биологических жидкостях методом ВЭЖХ с мультимолновым УФД после пробоподготовки на основе жидкостно-жидкостной экстракции, позволяющие выделить из плазмы крови $32,7 \pm 2,7\%$ препарата, из мочи – $68,2 \pm 3,2\%$ указанного антидепрессанта.

SUMMARY

TOMAROVSKA L.YU.¹, BAIURKA S.V.¹,
KARPUSHYNA S.A.¹,

¹National University of Pharmacy, Kharkov c., Ukraine

DEVELOPMENT OF A BIOANALYTIC METHOD FOR DETERMINATION OF ATOMOXETINE USING HPLC

The methods for determination of atomoxetine in blood and urine using HPLC with multiwave spectrophotometric detection at a wavelength of 270 nm have been developed. The drug was extracted from the biological fluids with chloroform at pH of 11-12 in the presence of ammonium sulphate as a salting-out agent. Sample preparation additionally included back-extraction step and puri-

fication using TLC. Blood cells were precipitated with trichloroacetic acid. Recovery of the methods of isolation of atomoxetine from the model samples of the biological fluids containing from 50 to 200 µg of atomoxetine was

32.7±2.7% of the drug for blood, 68.2±3.2% of the antidepressant being studied for urine.

Keywords: atomoxetine, biological fluids, extraction, HPLC, bioanalytic method.

Литература:

1. Childress A.C. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. – Ther. Clin. Risk Manag. – 2015. – Vol. 12. – P. 27-39.
2. Reed V.A. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. – CNS Drugs. – 2016. – Vol. 30, Issue 7. – P. 603-628.
3. Baselt C.R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9th ed. – Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011, 1900 p.
4. Paxton G.A., Cranswick N.E. Acute suicidality after commencing atomoxetine. – J. Paediatr. Child Health. – 2008. – Vol. 44, Issue 10. – P. 596-598.
5. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th edition / Ed. by A.C. Moffat, M.D. Osselton, B.Widdop. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, 2736 p.
6. Garside, D. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports. / D. Garside, J.D. Ropero-Miller, E.C. Riemer. – J. Forensic Sci. – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 179-182.
7. Determination of atomoxetine in human plasma by a high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection using liquid-liquid extraction. / W. Guo, W. Li, G. Guo, J. Zhang, B. Zhou, Y. Zhai, C.Wang. – J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2007. – Vol. 854, Issue 1-2. – P. 128-134.
8. Shang D.W., Guo W., Zhou F.C., Wang X.P., Li A.N., Zhang L., Li W.B., Lu W., Wang C.Y. Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions. – Drug Res. (Stuttg.). – 2013. – V. 63 (11). – P. 564-567.
9. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular. / Appel D.I., Brinda B., Markowitz J.S., Newcorn J.H., Zhu H.J. – Biomed. Chromatogr. – 2012. – Vol. 26, Issue 11. – P. 1364-1370.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Почему антибиотики теряют эффективность?

Люди приобретают в магазинах товары с антибиотиками в надежде избавиться от вездесущих микробов. Однако, согласно результатам нового исследования, проведенного в Вашингтонском университете в Сент-Луисе, США, многие химические соединения не только не убивают микробов, но и делают их более устойчивыми к антибиотикотерапии.

Исследование, результаты которого опубликованы в *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, показывает, что использование триклозана может непреднамеренно обуславливать развитие резистентности бактерий даже к смертельным концентрациям антибиотиков, включая те препараты, которые обычно используют для лечения инфекции мочевыводящих путей.

Триклозан является активным ингредиентом, отвечающим за антибактериальные свойства многих потребительских товаров, включая зубную пасту, жидкость для полоскания рта, одежду, детские игрушки и даже кредитные карты.

«Высокие дозы триклозана добавляют в продукты с целью эффективного уничтожения бактериальных клеток», – отметила профессор биологии Петра ЛЕВИН (Petra Levin).

В 2017 г. FDA согласилось с угрозой применения триклозана, разработав соответствующие руководящие принципы для производителей. Однако многие компании до сих пор продолжают игнорировать данные заключения. Более того, П. Левин подчеркнула: «Триклозан очень стабилен. Он надолго задерживается в организме и окружающей среде».

П. Левин и ее коллеги установили, что триклозан воздействует на ингибиторы роста клеток, а именно на молекулу ppGpp. В результате данного процесса клетки становятся менее чувствительными к антибиотикам.

После того как триклозан воздействовал на молекулу ppGpp, она закрывала пути биосинтеза в бактериальной клетке, что не дает антибиотикам эффективно с ней бороться. Дело в том, что механизм действия многих антибактериальных препаратов нацелен именно на специфические пути биосинтеза в клетке. Например, ампициллин работает с ферментами, которые образуют клеточную стенку бактерий, а ципрофлоксацин – на синтез ее ДНК. Когда эти пути закрыты, бактерицидные антибиотики малоэффективны. Для подтверждения полученных данных планируется проведение дополнительных клинических исследований.

sciencedaily.com



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОГО КУРСА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Короткие курсы АБТ более приемлемы и для взрослых пациентов, и для детей, так как могут повысить приверженность пациентов лечению. Краткосрочная антибиотикотерапия оказывают менее выраженное негативное влияние на микрофлору пациента, что, в свою очередь, может снизить риск развития бактериальной резистентности и предотвратить подавление защитной бактериальной флоры, которая препятствует чрезмерному росту патогенных микроорганизмов.



АННОТАЦИЯ

Вопрос о применении краткосрочной антибиотикотерапии (АБТ) рассматривается в последнее время достаточно активно. На сегодняшний день единых подходов к применению этого метода в клинической практике не существует. В данном обзоре представлен обобщённый опыт использования АБТ коротким курсом (в разных странах) при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей и АБТ в хирургической практике у пациентов разного возраста.

Результаты обзора свидетельствуют о возможности использования коротких курсов АБТ при ряде инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, краткосрочная АБТ, преимущества курса АБТ, резистент-

ность, эффективность лекарств, инфекционные болезни, рациональность АБТ, литературный обзор.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекции – одна из основных причин госпитализации с высокой заболеваемостью и смертностью. Открытие антибиотиков в своё время стало настоящим прорывом в медицине, и сегодня антибиотикотерапия (АБТ) позволяет успешно решать целый ряд серьёзных медицинских проблем.

В настоящее время АБТ большинства инфекционных заболеваний остаётся эмпирической, поэтому для достижения положительного клинического исхода наиболее важными становятся учёт природы инфекции и прогнозирование её этиологии, а конечный результат лечения во многом зависит от правильно по-

добранной дозы антибиотика и оптимальной продолжительности его введения.

К сожалению, не смотря на более чем 70-летнюю историю применения антибиотиков, лишь малое число инфекционных заболеваний может продемонстрировать серьёзную доказательную базу, аргументирующую соответствующую продолжительность применения антибиотиков [1]. По данным ВОЗ, до 75% антибиотиков используется нерационально или необоснованно [2], поэтому сегодня учёные стараются найти различные пути для оптимизации стратегий применения антибиотиков. Одним из решений может стать сокращение курса АБТ. Этот вопрос изучается учёными уже довольно давно, с середины 20 века, однако актуален и по сегодняшний день. США и некоторые страны Европы включили в свои клинические рекомендации (применяя на практике) короткие курсы АБТ для лечения отдельных заболеваний. В странах Азии (например, в Китае и Индии) вопрос о применении краткосрочной АБТ рассматривается так же широко, как и в Европе.

Следует отметить, что чем короче курс АБТ, тем он безопаснее для пациента, так как снижается контакт с действующим веществом, следовательно, и риск развития побочных реакций, таких как расстройства желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, токсическое поражение печени, способные существенно изменить качество жизни пациента в худшую сторону.

Не менее важным является то, что короткие курсы АБТ характеризуются меньшим влиянием на рост бактериальной резистентности (в отличие от стандартных длительных курсов лечения) и снижением стоимости расходов на закуп и введение антибиотиков в случае парентеральной терапии. [3]

При этом нужно обязательно учитывать, что не для всех инфекционных процессов краткосрочная АБТ является оптимальной. Продолжительность курса АБТ зависит от локализации инфекции, вида возбудителя, его чувствительности к назначенному антибиотику, а также факторов иммунной защиты больного [1]. Совершенно очевидно, что для терапии иммунодефицитных состояний, тяжелых хронических инфекций или инфекций, развившихся вследствие попадания инородного тела в организм, а также абсцессов, не следует применять короткие курсы АБТ. [4]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск и изучение фактов, доказывающих эффективность применения коротких курсов АБТ при различных заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был произведён анализ зарубежных электронных баз данных Medline (PubMed), Cochrane Library, Trip Database, также использовались русскоязычные источники с материалами, опубликованными в период с 2000 по 2018 годы.

Критериями включения в обзор явились клинические рекомендации, результаты мета-анализов и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых проводилось сравнение короткого курса АБТ с более длительным курсом при лечении инфекции у взрослых и детей на госпитальном и амбулаторном уровнях.

В данный обзор включены актуальные клинические рекомендации Национального руководства здравоохранения и медицины (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Великобритании, Рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), Шотландские междуниверситетские национальные клинические рекомендации (A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines).

Также по ключевым словам (антибиотикотерапия, короткий курс, преимущества, резистентность) найдено 2 219 статей, в числе которых 459 систематических обзоров и 418 РКИ, рассматривающих применение коротких курсов антибиотикотерапии. При анализе публикаций исключались дублирующие работы, публикации с отсутствием доступа к полному тексту, исследования, где не сообщалось о нужных для обзора данных (о количестве участников испытаний, длительности проведения АБТ, результатах сравнений). Так, было отобрано 11 систематических обзоров со 199 первичными исследованиями и 10 отдельных РКИ.

Все исследования были направлены на изучение оптимальных сроков лечения и оценку развития риска побочных эффектов АБТ.

Поиск был определен кругом инфекционных заболеваний, для которых существует доказательная база эффективности коротких курсов АБТ. В него включены следующие заболевания:

- острый неосложнённый средний отит у взрослых и детей;
- инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острый синусит, фарингит, острая внебольничная пневмония у взрослых и детей в условиях стационара и на амбулаторном уровне, обострение хронического бронхита у взрослых);
- инфекции мочевыводящих путей у взрослых и детей;
- АБТ в хирургической практике.

В данной публикации обобщены имеющиеся результаты клинических исследований, касающиеся возможностей использования коротких курсов АБТ в ходе лечения перечисленных выше нозологий.

ОСТРЫЙ НЕОСЛОЖНЁННЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

На сегодняшний день имеются спорные результаты применения коротких курсов АБТ при лечении острого неосложнённого отита.

Так, в систематическом обзоре, состоящем из 49 исследований, в которых рассматривается терапия

острого отита среднего уха, показано, что короткие курсы применения азитромицина или цефтриаксона (до семи дней и меньше) оказались менее эффективными в отношении развития рецидивов через один месяц и более после лечения, чем стандартный десятидневный курс. [5]

Но результаты другого мета-анализа, включающего 35 РКИ, показали, что при лечении острого среднего отита у детей короткий четырехдневный курс азитромицина является достаточно эффективным. Также сообщалось о снижении риска развития рецидивов и антибиотикорезистентности. [6]

В некоторых зарубежных странах уже внесли изменения в клинические рекомендации по лечению острого неосложненного отита. Например, рекомендации NICE в Великобритании регламентируют применение АБТ короткими 5-дневными курсами препаратами из групп пенициллинов или макролидов. Такой курс является достаточно эффективным, сводя риск развития резистентности к минимуму. Более длительные семидневные курсы АБТ требуются только для пациентов с осложнённой формой отита или тяжелой рецидивирующей инфекцией. [7]

ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным среди взрослых и детей. Дыхательные пути – органы самой частой локализации инфекций, для лечения которых назначаются антибактериальные препараты (24%). В Казахстане болезни органов дыхания составляют более 30% в общей структуре заболеваемости. [8]

Согласно клиническим рекомендациям NICE 2017 по ведению пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей, применение пятидневных курсов бета-лактамов пенициллинов (феноксиметилпенициллин, амоксициллин), макролидов (кларитромицин, эритромицин), тетрациклинов (доксикалин) у взрослых и детей (в соответствии с принятыми возрастными ограничениями) является достаточным при лечении острого синусита в качестве антибиотиков первого выбора [7]. Если рассматривать доказательства эффективности коротких курсов АБТ при инфекциях верхних дыхательных путей, то, исходя из двух обширных систематических обзоров с общим участием более 20 тысяч пациентов, можно предположить, что для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита достаточно короткого курса АБТ препаратами группы цефалоспоринов или макролидов [9,10]. Вместо стандартного 7,10-дневного курса всего за 4-5 дней лечения можно добиться купирования симптоматических проявлений фарингита, таких как боль в горле при глотании, повышение температуры тела, увеличение шейных лимфоузлов. Также снижается риск развития осложнений, характерных для стрептококковых инфекций (гломеруло-

нефрит или острая ревматическая лихорадка). Авторы подчёркивают, что результаты исследований согласуются с особенностью фармакодинамики данных лекарственных препаратов.

Однако следует отметить, что краткосрочная терапия антибиотиками пенициллинового ряда не показала себя такой же эффективной, как терапия макролидами. Если рассматривать применение пероральных пенициллинов при стрептококковом фарингите, то короткий пятидневный курс уступает стандартному десятидневному курсу. [10]

Рассматривая инфекционные заболевания нижних дыхательных путей в общей массе заболеваний респираторного тракта у взрослых, обострения хронического бронхита являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью.

Результаты мета-анализа, опубликованного в 2008 году и включающего в себя 21 РКИ с участием 10 698 пациентов, свидетельствуют об эффективности коротких пятидневных курсов цефалоспоринов, макролидов и респираторных фторхинолонов при лечении обострений хронического бронхита и ХОБЛ лёгкой и умеренной степени у взрослых. [11]

Эффективность применения краткосрочной АБТ при данном заболевании подтверждают данные еще одного РКИ, проводившегося в 85 странах Европы, Азии и Северной Америки с участием 900 пациентов старше 40 лет и стажем курения более 15 лет, у которых наблюдались явления обострения хронического бронхита. Результаты этого исследования показали, что для лечения обострений хронического бронхита достаточно применения защищенных пенициллинов в разрешенных максимально высоких дозировках в течение 5 дней (краткосрочный курс). [12]

Возможность применения коротких курсов АБТ рассматривается и при лечении различных пневмоний как внебольничной, так и внутрибольничной этиологии. В систематическом обзоре, опубликованном в 2007 году и включающем в себя 15 РКИ, было проведено сравнение коротких курсов АБТ (менее 7 дней) со стандартными курсами при лечении острой внебольничной пневмонии лёгкой и средней степени тяжести у взрослых. Общее количество участников составило 2 796 пациентов. В большинстве исследований данного обзора изучалось использование азитромицина, но были исследованы и другие антибиотики из группы макролидов, а также препараты из групп бета-лактамов и респираторных фторхинолонов. По результатам обзора не было обнаружено существенной разницы в развитии исхода лечения при использовании АБТ короткой и стандартной продолжительности при внебольничной пневмонии. [13]

В 2015 году в Великобритании был проведен систематический обзор 6 РКИ с участием 1 088 пациентов, где сравнивались результаты применения короткого курса АБТ, бета-лактамов (карбапенемов), аминогликозидов и макролидов со стандартным курсом (10-15

дней) аналогичных ЛП у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии с госпитальной пневмонией (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию). Основным выводом данного обзора: короткий 7,8-дневный курс АБТ не увеличивает риск неблагоприятных клинических исходов, к тому же может снизить развитие резистентности по сравнению с продолжительным курсом (от 10 до 15 дней). Также в исследовании говорится, что данная тактика АБТ не подходит для пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями, так как короткие курсы АБТ в данном случае приводили к более частым рецидивам. [14]

Попытки применения коротких курсов АБТ при различных пневмониях рассматриваются не только у взрослых, но и у детей разных возрастов.

Например, авторы мета-анализа, опубликованного в 2008 году, рассмотрели возможности применения коротких курсов антибиотикотерапии при неосложнённых пневмониях у детей. В исследовании обобщены результаты применения трёхдневного курса амоксициллина и ко-тримоксазола в сравнении со стандартной длительной терапией аналогичных препаратов в 4 РКИ с участием детей от 2 месяцев до 5 лет (n=6177). Результаты обзора свидетельствуют, что короткий курс (3 дня) антибактериальной терапии амоксициллином или ко-тримоксазолом является столь же эффективным, как и более продолжительный период терапии (5 дней) при острой неосложнённой пневмонии у детей в возрасте до пяти лет. [15]

Возможности альтернативного применения краткосрочной АБТ при инфекциях органов дыхания рассматриваются не только в условиях стационара, но и на амбулаторном уровне.

Представлены результаты РКИ, проводившихся с 1999 по 2000 год, с участием детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (n=795), находящихся на амбулаторном лечении с заболеваниями ЛОР-органов и дыхательных путей. Средний отит и пневмония были наиболее частыми выявленными патологиями. Важным условием включения в исследование стало носительство пенициллин-устойчивого *Streptococcus pneumoniae*, что подтверждалось положительным бактериологическим посевом отделяемого из носоглотки. В исследовании проводилось сравнение приёма амоксициллина в дозе 40 мг/кг в день в течение 10 дней и в дозе 90 мг/кг в день в течение 5 дней. При повторной оценке уровня эрадикации возбудителя на 28 день количество носителей *Streptococcus pneumoniae* оказалось значительно ниже в группе с коротким курсом и высокой дозировкой ЛС (24%) по сравнению со стандартной группой (32%). Можно сделать вывод, что краткосрочный прием амоксициллина в допустимо высоких дозах является эффективным методом АБТ в случаях инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей, вызванных пенициллин-устойчивым *Streptococcus pneumoniae*. [16]

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Не менее распространёнными, наряду с инфекциями дыхательных путей, являются острые инфекции мочеполовой системы (ИМП) как у взрослых, так и у детей.

Лечение антимикробными препаратами в минимальные сжатые сроки острого неосложнённого цистита у не беременных женщин является высокоэффективным и наиболее предпочтительным в связи с более высокой комплаентностью, низкой стоимостью, уменьшением частоты нежелательных лекарственных реакций. Многие зарубежные авторы приходят к единому мнению, что трёхдневный курс триметоприма-сульфаметоксазола либо антибиотиков из группы фторхинолонов по эффективности не уступает более длительным курсам аналогичного антибиотика в той же дозировке. Более того, с увеличением длительности терапии, как правило, возрастает риск развития нежелательных лекарственных реакций. [17,18,19]

Короткие курсы АБТ могут применяться у не беременных женщин до менопаузы при назначении фторхинолонов и ко-тримоксазола (3 дня), фосфомицина (1 день). Бета-лактамы и нитрофураны целесообразно применять в течение 5-7 дней. [20,21,22]

Также предпочтительны короткие курсы антибиотикотерапии при лечении инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных женщин. Продолжительность курса лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных зависит от выбранного антимикробного препарата. Это или однократный прием, или лечение в течение 3-7 дней. [23]

Проблема эффективной терапии ИМП также актуальна и для пожилых пациентов. При остром цистите тактика антимикробной терапии у женщин в постменопаузальном периоде сходна с таковой у женщин в пременопаузальном периоде. Однако терапия короткими курсами АБ у женщин в постменопаузальном периоде не так хорошо изучена, как у женщин фертильного возраста. [24,25]

Применение коротких курсов АБТ при ИМП возможно и у детей. Так, при возникновении первичной инфекции нижних мочевых путей у новорожденных и детей в возрасте от 3 месяцев и старше. В NICE Великобритания 2017 рекомендуется проводить терапию оральными антибиотиками в течение 3 дней. Выбор антибиотиков для эмпирической терапии должен проводиться согласно рекомендациям локальных клинических руководств и протоколов. Например, в Англии отдается предпочтение триметоприму, нитрофурантоину или цефалоспорином. [26]

В 2002 году был опубликован систематический обзор десяти испытаний, в ходе которых производилась оценка результатов лечения 652 детей с хотя бы одним обнаруженным известным патогенетическим возбудителем ИМП в бактериологическом посеве мочи и наличием симптомов ИМП, такими как лихорадка, боли в поясничной области, дизурия, полла-

киурия. Большинство исследователей в проведенном обзоре сравнивали 2,3-дневный курс триметоприма-сульфаметоксазола с курсом продолжительностью 7-14 дней аналогичного препарата. В качестве конечных точек принимались такие показатели, как рецидивы ИМП в течение одного месяца и более по завершении лечения, сохраняющаяся бактериурия, отсутствие регресса клинических симптомов. По результатам оценки данных бактериологического посева мочи, большинство исследований свидетельствует, что частота бактериурии через 0-10 дней после окончания лечения была одинаковой в обеих группах. В половине исследований не отмечалось существенной разницы в количестве рецидивов ИМП в течение от одного до 15 месяцев. По результатам обзора можно предположить, что лечение ИМП нижних отделов у детей 2,4-дневным курсом АБТ столь же эффективно, как и 7-14 дней, при этом значительно снижается риск развития резистентности. [27]

Но результаты другого мета-анализа, включающего в себя 22 РКИ, свидетельствуют о том, что не все антибиотики могут применяться коротким курсом. Так, краткосрочная терапия (4 дня и менее) амоксициллином является недостаточной для лечения неосложненного цистита у детей, тогда как трёхдневный курс триметоприма-сульфаметоксазола показал себя столь же эффективным, как и стандартный. [28]

За период с 1999 по 2004 годы в 24 детских больницах США были проведены РКИ с участием 12 333 детей младше 6 месяцев, госпитализированных с различными первичными или вторичными инфекциями мочевыделительной системы. Из них 240 детей (1,9%) ранее имели неудачный опыт лечения инфекций нижних мочевыводящих путей трёхдневным курсом АБТ. Цель исследования состояла в том, чтобы определить связь между краткосрочной и длительной (≥ 4 дня) внутривенной антибактериальной терапией и неэффективным лечением детей, получавших краткосрочную АБТ. Авторы пришли к выводу, что неэффективность лечения ИМП среди детей младше 6 месяцев была связана не с продолжительностью внутривенного лечения антибиотиками или возрастом пациентов, а с тяжестью заболевания и наличием различных врожденных аномалий мочеполового тракта. [29]

АБТ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В хирургической практике короткие курсы антибиотиков могут быть рекомендованы в качестве профилактики послеоперационных осложнений.

С увеличением длительности антибактериальной терапии, получаемой в стационарных отделениях хирургического профиля, у пациентов возрастает вероятность колонизации или инфекции антибиотикорезистентными штаммами бактерий [30]. Продолжительная послеоперационная антибиотикопрофилактика более 24 часов не приводит к повышению эффективности АБТ [31]. Часто длительная антибиоти-

копрофилактика связана с развитием суперинфекцией резистентных патогенов, токсичностью и необоснованными затратами [32,33].

Опубликованы результаты РКИ, проводившихся на Тайване и сравнивающие короткий курс АБТ с более длительным у пациенток после лапароскопической вагинальной гистерэктомии (ЛАВГ).

156 пациенток, прошедших ЛАВГ, были разделены на две группы, из которых одна получила стандартную длительную комбинированную антибиотикопрофилактику, вторая группа – профилактически антибиотики из группы цефалоспоринов I поколения (цефалотин), но не более 24 часов в периоперационный период. Это исследование показало, что короткий курс АБТ может стать столь же эффективным, как и более длительный в профилактике развития послеоперационной инфекции во время госпитализации и в течение 7 дней после выписки. [34]

В РКИ, проводившихся с 2014 по 2016 годы с участием пятидесяти пациентов, получавших антибиотикопрофилактику в ходе планового хирургического вмешательства, была сделана оценка эффективности трёхкратного внутривенного введения цефтриаксона в дозе 1 г (в течение 24 часов до и после операции) с пятидневным приёмом цефтриаксона в той же дозировке. Количество осложнений в послеоперационный период в группе с краткосрочной профилактикой составило всего 4%, тогда как во второй группе – 24%, также степень тяжести инфицирования была значительно меньше в первой группе. [35]

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение коротких курсов АБТ является возможным при некоторых заболеваниях с учетом возраста, характера течения заболевания, степени тяжести, наличия осложнений или сопутствующих заболеваний. Продолжительность АБТ также зависит от дозы и фармакокинетики назначенного препарата. Максимально допустимые дозы некоторых антибиотиков (например, макролидов или цефалоспоринов) в короткие сроки показали себя достаточно эффективными и безопасными в отношении риска развития антибиотикорезистентности.

Если говорить об отдельных заболеваниях, то нужно и важно отметить, что в настоящее время в отоларингологической практике вопрос о применении стандартных курсов АБТ при лечении отитов остаётся спорным [5,6], тогда как в терапии острого синусита, фарингита или тонзиллита возможно применение антибиотиков короткими курсами [7,9,10]. Но, как показывают исследования, не все антибиотики подходят для краткосрочной терапии. При лечении фарингита антибиотики пенициллинового ряда лучше использовать длительно, в течение 10 дней [10] в отличие от макролидов или цефалоспоринов, которые дают положительные результаты при краткосрочной терапии до 5 дней. [9,10]

В пульмонологической практике возможно купирование обострений хронического бронхита у взрослых пациентов короткими курсами АБТ [11, 12]: например, при применении защищённых пенициллинов в высоких дозировках. [12]

Также возможно применение коротких курсов АБТ при лечении внебольничной пневмонии. При условии отсутствия осложнений или тяжёлого течения рекомендуется краткосрочная терапия препаратами из групп респираторных фторхинолонов или бета-лактамов у взрослых [13, 14] и трёхдневная терапия амоксициллином или ко-тримаксозолом у детей [15]. Однако следует учитывать регионарные особенности. Например, в странах СНГ сохраняется высокий уровень резистентности у штаммов основных возбудителей пневмоний к ко-тримаксозолу.

В нефрологической практике наиболее изучена и доказана эффективность по применению коротких курсов АБТ в терапии мочевого выделительной системы у взрослых. В настоящее время имеются убедительные исследования, свидетельствующие об эффективности краткосрочной АБТ при неосложнённых инфекциях нижних мочевыводящих путей у женщин фертильного возраста [17, 18, 19] и беременных женщин [23]. Особенно хорошо зарекомендовали себя короткие курсы фторхинолонов, ко-тримоксазола и фосфомицина [20, 21, 22]. В то же время вопрос о применении коротких курсов АБТ у пожилых женщин не так хорошо изучен [24], но все же есть исследования со сведениями о положительных результатах АБТ короткими курсами у пациентов старше 60 лет. [25]

У детей при ИМП также возможно и эффективно применение ряда антибиотиков короткими курсами [26, 27]. Например, применение триметоприма-сульфаметаксозола в течение 3 дней результативно при лечении острых неосложнённых циститов [28]. Однако, следует отметить, что ряд антибиотиков не подходит для проведения краткого курса терапии ИМП. Так, четырёхдневная терапия защищёнными пенициллинами неэффективна при лечении инфекций верхних мочевыводящих путей. [28]

Также стоит отметить, что отсутствие эффективности коротких курсов АБТ в лечении у детей до года может быть обусловлено тяжестью заболевания и наличием различных врождённых аномалий мочеполовой системы. [29]

Короткие курсы АБТ хорошо зарекомендовали себя и в хирургической практике. Согласно рекомендациям Scottish Intercollegiate Guidelines 2014, краткосрочная постоперационная АБТ (менее 24 часов) связана с меньшим риском инфицирования послеоперационных ран и развития резистентности [33], что также подтверждается результатами других независимых клинических исследований. [34, 35]

Обобщая все вышеизложенное, можно утверждать, что короткие курсы АБТ существенно снижают риски

развития бактериальной резистентности, нежелательных побочных реакций, удешевляя стоимость лечения. Этот метод уже широко применяется на практике в США и некоторых странах Европы.

Следует отметить, что сделанные нами выводы не являются окончательными. Но уже сейчас, с точки зрения применения в клинической практике для усиления клинической эффективности антибиотиков, необходимо обеспечить более рациональный подход к антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактике через инициацию изменений в национальных клинических протоколах, в частности, в Республике Казахстан.

ТҮЙІНДЕМЕ

КАЛИЕВА Ш.С.¹, ЮХНЕВИЧ Е.А.¹,
КОРНИЕНКО Ю.Ю.¹, АМЕНОВА О.А.¹,
КАЛИЕВА Д.К.¹,

¹Қарағанды мемлекеттік медицина университеті

ТҮРЛІ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АУРУЛАРҒА АРНАЛҒАН АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯНЫҢ ҚЫСҚАША КУРСЫНЫҢ ӨТІНІМІ

Қысқа мерзімді антибиотикотерапияны (АБТ) қолдану туралы мәселе соңғы уақытта белсенді қаралуда және қазіргі уақытта бұл әдісті клиникалық практикада қолдануға бірыңғай тәсілдер жоқ. Бұл шолуда жоғарғы және төменгі тыныс алу жолдарының инфекциялары кезінде әртүрлі елдерде қысқа курспен АБТ-ны пайдаланудың, зәр шығару жолдарының инфекциялары және хирургиялық практикада түрлі жастағы емделушілердің АБТ-сы жалпыланған тәжірибеде ұсынылған.

Шолу нәтижесінде АБТ-ның қысқа курстарын пайдалану мүмкіндігі көрсетілген.

Түйін сөздер: антибиотикалық терапия, жүкті әйелдер, АБТ қысқаша курсы, АБТ курсынан артықшылықтар, антибиотикке қарсылық, дәрі-дәрмек тиімділігі, жұқпалы аурулар, АБТ ұтымдылығы, әдеби шолу.

SUMMARY

KALIEVA SH.S.¹, YUKHNEVICH E.A.¹,
KORNIENKO Y.Yu.¹, AMENOVA O.A.¹,
KALIEVA D.K.¹,

¹Karaganda State Medical University

ANTIBIOTIC THERAPY: A SHORT COURSE APPLICATION IN THE TREATMENT OF VARIOUS INFECTIOUS DISEASES

Using of short-term antibiotic therapy (ABT) is seen in recent years quite actively, but currently, there are no unified approaches to summarized this method in clin-

ical practice. This review presents the generalized experience of using the short courses of antibiotic therapy in different countries with infections of the upper and lower respiratory tract, urinary tract infections and antibiotic therapy in surgical practice in patients of different age.

The review demonstrated the possibility of using a short course of ABT in adults and children with the number of infectious diseases.

Keywords: antibiotic therapy, ABT short course, the benefits of the course ATB, infectious diseases, rational use of ATB, literature review.

Литература:

1. Синопальников А.И. Короткие курсы антимикробной химиотерапии: новая парадигма лечения больных внебольничной пневмонией. – Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии. – 2013. – №2 (15). – С. 86-94.
2. Action Programme on Essential Drugs. WHO Report of the Biennium. – World Health Organization Geneva, 1996-1997. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/63356>.
3. Зайцев А.А., Макаревич А.М. Как долго лечить пациентов с внебольничной пневмонией? В фокусе – короткие курсы антимикробной терапии. – Медицинский совет. – 2017. – №11. – С. 48-52.
4. Ethan Rubinstein, Yoav Keynan. Short-course therapy for severe infections. – International Journal of Antimicrobial Agents. – 2013. – №42 (1). – P. 22-24.
5. Anita L. Kozyrskyj, Terry P. Klassen, Michael Moffatt, Krystal Harvey. Short course antibiotics for acute otitis media. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001095.pub2>.
6. Gulani A., Sachdev H.P., Qazi S.A. Efficacy of short course (<4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled trials. – Indian Pediatr. – 2010. – №47 (1). – P. 74-87.
7. Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing. – National Institute for Health and Care, UK, 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79/chapter/summary-of-the-evidence#antibiotic-course-length>.
8. Омарова М.Н., Кенжебаева А.Т., Жумагулова А.Н., Аспетов Д.Р., Жуматова Б.Х. Распространенность болезней органов дыхания среди населения крупного промышленного города. – Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №12 (5). – С. 828-831.
9. Casey J.R., Pichichero M.E. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. – Pediatr Infect Dis J. – 2005. – №24 (10). – P. 909-917.
10. Saleh Altamimi, Adli Khalil, Khalid A. Khalaiwi, Ruth A. Milner, Martin V. Pusic, Mohammed A. Al Othman. Shortterm lategeneration antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. – Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – №8. – P. 140-150.
11. El Moussaoui R., Roede B.M., Speelman P., Bresser P., Prins J.M., Bossuyt P.M. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. – Thorax. – 2008. – №63 (5). – P. 415-422.
12. Sanjay Sethi, John Breton, Brian Wynne. Efficacy and Safety of Pharmacokinetically Enhanced Amoxicillin-Clavulanate at 2,000/125 Milligrams Twice Daily for 5 Days versus Amoxicillin-Clavulanate at 875/125 Milligrams Twice Daily for 7 Days in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. – Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – №49 (1). – P. 153-160.
13. Jonathan Z. Li, Lisa G. Winston, Dan H. Moore, Stephen Bent. Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. – 2007. – №120 (9). – P. 783-790.
14. Chris Grant, Richard P.D. Cooke, Ged Dempsey. Short course versus prolongedcourse antibiotic therapy for hospital acquired pneumonia in critically ill adults. 2015. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007577.pub3/information>.
15. Batool A. Haider, Zohra S. Lassi, Zulfiqar A. Bhutta. Shortcourse versus longcourse antibiotic therapy for nonsevere communityacquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. 2008. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005976>.
16. Stephanie J., Schrag D. Phil, Chabela Peña, MD, Josefina Fernández, MD, et al Jacqueline Sánchez, MD, Virgen Gómez, MD, Eddy Pérez, MD, Jesús M. Feris, MD, Richard E. Besser, MD. Effect of Short-Course, High-Dose Amoxicillin Therapy on Resistant Pneumococcal Carriage Randomized Trial. – JAMA. – 2001. – №286 (1). – P. 49-56.
17. Набер К.Г., Бергман Б., Бишоп М.К., Бьерклунд-Йохансон Т.Е., Ботто Г., Лобель Б., Круз Ф.Д., Селвагги Ф.П. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – №4 (4). – С. 347-363.
18. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. ACOG Practice Bulletin №91. – American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. – 2008. – №111. – P. 785-794.
19. Markowitz M.A., Wood L.N., Raz S., Miller L.G., Haake D.A., Kim J.H. Lack of uniformity among United States recommendations for diagnosis and management of acute, uncomplicated cystitis. – Int. Urogynecol J. – 2018. – №11 (8). – P. 1-8.
20. Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в России. Эффективная фармакотерапия. – Урология и Нефрология. – 2007. – №1. – С. 18-28.
21. Sabharwal E.R., Sharma R. Fosfomycin: An Alternative Therapy for the Treatment of UTI Amidst Escalating Antimicrobial Resistance. – J Clin Diagn Res. – 2015. – №9 (12). – P. 6-9.
22. Keating G.M. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. – Drugs. – 2013. – №73 (17). – P. 1951-1966.

23. Архипов Е.В., Сигитова О. Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. – Вестник современной клинической медицины. – 2016. – №9 (6). – С. 109-114.
24. Guidelines on Urological Infections- European Association of Urology, 2011. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/17_Urological-infection.
25. Monika Lutters, Nicole B VogtFerrier. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. – 2008. URL: https://www.cochrane.org/CD001535/RENAL_antibiotic-duration-for-treating-uncomplicated-symptomatic-lower-urinary-tract-infection-in-elderly-women.
26. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. – National Institute for Health and Care. UK, 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/chapter/Recommendations>.
27. Michael M., Hodson E.M., Craig J.C., Martin S., Moyer V.A. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children 2003. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003966/full>.
28. Tran D., Muchant D.G., Aronoff S.C. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. – J Pediatr. – 2001. – №139 (1). – P. 93-99.
29. Patrick W. Brady, Patrick H. Conway, Anthony Goudie. Length of Intravenous Antibiotic Therapy and Treatment Failure in Infants With Urinary Tract Infections. – Pediatrics. – 2010. – №126 (2).
30. Страчунский Л.С., Пешере Ж.К., Деллинджер П.Э. Политика применения антибиотиков в хирургии. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – №4 (5). – С. 308-317.
31. Принципы организации антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические (методические) рекомендации. – Москва: Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 2014.
32. Wendy Munchhof. Antibiotics for surgical prophylaxis. – Aust Prescr. – 2005. – №28. – P. 38-40.
33. Antibiotic prophylaxis in surgery. – A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines, 2014. URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign104>.
34. Chang W.C., Hung Y.C., Li T.C., Yang T.C., Chen H.Y., Lin C.C. Short course of prophylactic antibiotics in laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. – The Journal of Reproductive Medicine. – 2005. – №50 (7). – P. 524-528.
35. Khichy S., Singh B., Singh M., Singh S. To Compare the Effectiveness of Short-term Three Dose Perioperative Antibiotic Coverage during Decisive Period with Conventional Prolonged Postoperative Antibiotic Usage in Clean Elective Surgical Cases: An Indian Perspective. – Niger J Surg. – 2017. – №23 (2). – P. 92-97.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Флуконазол увеличивает риск выкидыша

Использование во время беременности флуконазола, популярного препарата для лечения грибковых инфекций, включая молочницу, связано с высокой частотой выкидышей. Об этом свидетельствуют новые исследования, опубликованные в CMAJ (Canadian Medical Association Journal).

Около 10% беременных женщин страдает вульвовагинальным кандидозом (то есть молочницей – распространенной грибковой инфекцией), риск которого у них в 2-10 раз выше, чем у не беременных женщин.

Исследователи изучили данные Quebec Pregnancy Cohort о 441 949 беременностях за период с 1998 по 2015 годы. Они использовали информацию базы данных Quebec Prescription Drug о выписанных рецептах на лекарства.

Исследователи стремились оценить степень воздействия низких (≤ 150 мг) и высоких (> 150 мг) доз флуконазола во время беременности на случаи самопроизвольных абортов, серьезных врожденных пороков развития и мертворождений. Обнаружилось, что пероральный прием флуконазола был связан с неблагоприятными последствиями.

«Наше исследование показывает, что прием любой дозы орального флуконазола во время беременности может быть связан с более высокой вероятностью выкидыша, – рассказала доктор Аник БЕРАР (Anick Berard) из университета Монреаля, Квебек (Universite de Montreal). – Прием доз флуконазола свыше 150 мг на ранних сроках беременности может быть связан с более высокой вероятностью появления у новорожденного порока сердца».

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, но ученые уверены в необходимости дополнительных исследований для получения более серьезных доказательств.

«В исследовании вновь подчеркиваются правила безопасного назначения при беременности, которые включают в себя подтверждение правильного диагноза, а затем выбор наиболее безопасного лекарства с наибольшим объемом данных во время беременности в самых низких соответствующих дозах», – резюмировали авторы другого исследования, доктора Ванесса ПАКЕТТ (Vanessa Paquette) и Челси ЭЛВУД (Chelsea Elwood) из Женской больницы и центра здоровья Британской Колумбии, Ванкувер (British Columbia Women's Hospital and Health Centre).

medportal.ru



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ

Патофизиологические механизмы нарушения метаболических процессов обусловлены гормональным дисбалансом в регуляции анаболического (ассимиляторного) и катаболического (диссимиляторного) влияния инсулина и контринсулярных гормонов, приводящего к развитию стойкой гипергликемии.



АННОТАЦИЯ

В статье представлен обзор литературных данных, посвященный изучению патофизиологических механизмов нарушенной гликемии натощак и при нарушенной толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) возросла до масштабов эпидемии. По данным Международной федерации диабета (МФД), 8,3% взрослых (592 млн человек) страдают от диабета во всем мире, 77% из них живут в странах с низким и средним уровнем дохода, где число заболевших увеличивается катастрофически. Если тенденция сохранится, то к 2035 году более 470 млн человек (примерно, один взрослый из десяти) будут страдать от этого типа диабета. [1]. Развитию болезни предшествуют длительные годы гипергликемии, состояния, называемого предиабетом. [2]

Предиабет относится к состоянию, при котором уровень глюкозы в крови выше нормы, но недостаточно высок, как при СД. Он включает в себя нарушенную гликемию натощак (НГН), нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и НГН в сочетании с НТГ [3]. Предиа-

бет является состоянием высокого риска развития диабета, годовая доля конверсии в СД которого составляет 5-10%. По информации МФД, распространенность предиабета во всем мире колеблется от 6 до 14%, согласно прогнозам, имея тенденцию к росту. К 2030 году более 470 млн человек будут иметь в анамнезе предиабет. Это состояние связано с одновременным присутствием резистентности к инсулину и дисфункцией β -клеток, то есть аномалиями, которые начинаются до того, как обнаруживаются изменения уровня глюкозы. Данные некоторых исследований показывают связь предиабета с ранними формами нефропатии, хроническим заболеванием почек, нейропатией, диабетической ретинопатией и повышенным риском развития макрососудистых заболеваний. [4]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение литературных данных, касающихся распространенности и патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития предиабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы над настоящим обзором нами был осуществлен поиск литературы в базах данных PubMed и Scopus по следующим ключевым словам: предиабет, гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет. Критериями включения

явилось наличие полнотекстовых статей и данных по патофизиологии предиабета. Критерий исключения – отсутствие полного текста статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА

Предиабетическое состояние определяется наличием НГН (уровень глюкозы натощак – 5,6-6,9 ммоль/л), НТГ (уровень глюкозы через 2 часа после нагрузочного теста с глюкозой – 7,8-11,0 ммоль/л) и (или) повышенного уровня гликозилированного гемоглобина (5,7-6,4%). Нарушенный метаболизм глюкозы играет основную роль при развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Совокупные данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень глюкозы в плазме является фактором риска ССЗ, независимо от наличия диабета. По сравнению с теми пациентами, у кого уровень глюкозы натощак находится в норме, лица с предиабетом имеют высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании HOPE риск сердечно-сосудистых событий (как то инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) в последующие 4,5 года увеличивается почти на 9% при каждом увеличении уровня глюкозы натощак на 1 ммоль/л.

Каждый случай увеличения гликозилированного гемоглобина на 1% также коррелировал с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов и относительным риском 1,07. Такие отношения не зависели от других факторов риска ССЗ (возраст, пол, артериальное давление и гиперлипидемия), оставаясь значимыми с учетом поправки на диабетический статус. Аналогичным образом исследование «Эпидемиология диабета: совместный анализ диагностических критериев в Европе» (DECODE) показало корреляцию между гипергликемией и смертностью, связанной с ССЗ, независимо от диабетического статуса. [5]

В научной литературе широко освещены патофизиологические основы развития предиабетического состояния. Поддержание концентрации глюкозы в крови в относительно узком диапазоне через периоды голодания или избыточной доступности питательных веществ очень важно для поддержания гомеостаза организма. Это состояние достигается за счет сложного баланса между поглощением глюкозы и продуцированием эндогенной глюкозы. Печень играет значимую роль в поддержании нормального уровня глюкозы в организме, регулируя процессы глюконеогенеза и гликогенолиза. Нарушение регуляции производства глюкозы в печени (ПГП) может привести к неблагоприятным клиническим исходам, а чрезмерное ПГП является основным фактором гипергликемии, наблюдаемой при СД 2 типа. [6]

Концентрация глюкозы увеличивается в случаях, когда поступление глюкозы превышает ее поглощение, продолжая увеличиваться, пока эти две нормы

снова не станут равными. В состоянии натощак появление глюкозы определяется скоростью ее высвобождения из печени с небольшим вкладом, вносимым в этот процесс почками. Вместе эти процессы дают эндогенное образование глюкозы (ЭОГ). Ситуация более сложная после приема пищи, когда образование глюкозы равно сумме ЭОГ и скорости появления постпрандиальной глюкозы. [7]

В последние годы было установлено, что в основе изолированных НГН и НТГ лежат совершенно разные патофизиологические механизмы. Хотя оба состояния считаются предиабетом, они характеризуются различной степенью чувствительности к инсулину, секрецией инсулина и продукцией глюкозы в печени, также секрецией глюкагона и инкретиновых гормонов. James V. с соавторами считает, что различия в распространенности и естественном течении НГН и НТГ обусловлены разными механизмами развития данных состояний. Как предполагают исследователи, у большей части пациентов в процессе перехода от нормальной к нарушенной толерантности (далее – в диабет) НГН не развивается. У лиц же, у которых НГН прогрессирует в диабет, также не всегда возникает НТГ. Эти данные предполагают, что НТГ и НГН не обязательно должны быть частью одного континуума в развитии гипергликемии. [8]

После ночного голодания производство глюкозы увеличивается у людей с изолированным НГН (то есть при состоянии, когда пациенты имеют нормальную толерантность к глюкозе) из-за чрезмерной скорости глюконеогенеза. С другой стороны, небольшое увеличение концентрации инсулина подавляет продуцирование глюкозы, глюконеогенез и гликогенолиз, стимулируя всасывание глюкозы. В то время как производство глюкозы натощак также увеличивается у людей с комбинированным НГН/НТГ, индуцированное инсулином подавление продуцирования глюкозы, глюконеогенез, гликогенолиз и стимуляция всасывания глюкозы нарушаются, что указывает на сопутствующую печеночную и внепеченочную резистентность к инсулину. Такого рода данные показывают, что увеличение производства глюкозы является причиной гипергликемии натощак в группах НГН/нормальная толерантность к глюкозе и НГН/НТГ. Кроме того, предполагается, что нормальное печеночное и внепеченочное действие инсулина в сочетании с сохраненной (по крайней мере, относительно) секрецией инсулина приводит к обнаружению нормальной концентрации постпрандиальной глюкозы у людей с НГН/нормальной толерантностью к глюкозе. Нарушенное же подавление продуцирования глюкозы и стимуляция всасывания глюкозы при отсутствии компенсаторного увеличения секреции инсулина приводят к постпрандиальной гипергликемии у людей с НГН/НТГ. Таким образом, гипергликемия после приема пищи не возникает у людей с изолированной НГН, потому что индуцированное инсулином подавление проду-

цирования глюкозы и стимуляция поглощения глюкозы не нарушаются, а секреция инсулина сохраняется относительно, тогда как лица с НГН/НТГ имеют печеночные и внепеченочные нарушения функции инсулина, а также дефекты секреции инсулина, которые в комбинации приводят к постпрандиальной гипергликемии. [9]

Известно, что резистентность к инсулину занимает стабильно центральное место в развитии как СД 2 типа, так и преддиабета. Исследователи Abdul-Ghani M.A., De Fronzo R.A. выявили, что снижение секреции инсулина на ранней стадии по результатам теста на толерантность (которая характерна для НГН) является сильным предиктором будущего развития СД 2 типа. Лица с НТГ имеют нарушения ранней и поздней фазы секреции инсулина и повышенную резистентность скелетных мышц к инсулину, тогда как у лиц с НГН имеет место нарушение секреции инсулина не только в ранней, но и в более поздней фазе и повышенную резистентность печени к инсулину. [10]

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что уже проведено множество исследований преддиабета, большинство ученых считает, что первичные нарушения, присущие различным преддиабетическим состояниям, до сих пор остаются неизвестными. У лиц с НГН вероятность развития диабета в течение последующих 5-10 лет составляет 20-30%. Риск еще выше, если пациент имеет еще и НТГ. Наряду с этим обстоятельством НГН и НТГ связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Исходя из вышеизложенного, мы пришли к выводу, что необходимы дальнейшие исследования патофизиологических механизмов и

естественного течения НГН и НТГ отдельно либо в сочетании друг с другом.

ТҮЙІНДЕМЕ

ИБРАГИМОВА А.И.¹, ТУЛЕПБЕРГЕНОВА Б.А.¹,
¹Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қ.

ПРЕДИАБЕТ КЕЗІНДЕГІ ГИПЕРГЛИКЕМИЯНЫҢ ПАТОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

Мақалада ашқарынға бұзылған гликемия мен глюкозаға деген төзімділік бұзылуының патофизиологиялық механизмдерін зерттеу бойынша әдебиеттерге шолу жасалды.

Түйін сөздер: предиабет, қант диабеті, ашқарынға бұзылған гликемия, глюкозаға деген төзімділік бұзылуы

SUMMARY

IBRAGIMOVA S.I.¹, TULEPBERGENOVA B.A.¹,
¹International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmet Yasavi, Turkestan c.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF HYPERGLYCEMIA IN PREDIABETES

The article presents a review of literature data on the study of the pathophysiological mechanisms of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance.

Keywords: prediabetes, diabetes mellitus, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance.

Литература:

1. Irazola V., Rubinstein A., Bazzano L., Calandrelli M., Chung-Shiuan C., Elorriaga N., Gutierrez L., Lanas F., Manfredi J.A., Mores N., Olivera H., Poggio R., Ponzio J., Seron P. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes and impaired fasting glucose in the Southern Cone of Latin America. – *He J. PLoS One.* – 2017. – №12 (9). – P. 46- 54.
2. Faerch K., Borch-Johnsen K., Holst J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? – *Diabetologia.* – 2009. – 52 (9):1714-23.
3. Yudkin J.S., Montori V.M. The epidemic of pre-diabetes: The medicine and the politics. – *BMJ.* – 2014. – 349: 4485.
4. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M.P. Rediabetes: a high-risk state for diabetes development. – *Lancet.* – 2012, 16;379 (9833): 2279-90.
5. Dou Huang, Marwan Refaat, Kamel Mohammedi, Amin Jayyousi, Jassim Al Suwaidi, and Charbel Abi Khalil. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. – *Biomed Res Int.*, 2017.
6. Sharabi K., Tavares C.D., Rines A., Puigserver P. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. – *Mol Aspects Med.* – 2015. – (46): 21-33.
7. Bock G., Dalla Man C., Campioni M., Chittilapilly E., Basu R., Toffolo G., Cobelli C., Rizza R. Pathogenesis of prediabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. – 2006. – 55 (12):3536-49.
8. Meigs J.B., Muller D.C., Nathan D.M., Blake D.R., Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. – *Diabetes.* – 2003, – 52 (6):1475-84.
9. Basu Rita, Barosa Cristina, Jones John, Dube Simmi, Carter Rickey, Basu Ananda, Rizza Robert A. Pathogenesis of Prediabetes: Role of the Liver in Isolated Fasting Hyperglycemia and Combined Fasting and Postprandial Hyperglycemia. – *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013, – 98 (3): 409-417.
10. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. Plasma glucose concentration and prediction of future risk of type 2 diabetes. – *Diabetes Care.* – 2009. – 32 (2): 194-198.

МРНТИ: 76.29.29, 76.29.47

КАНТУРЕЕВА Г.Т.¹,¹АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Первичная АГ существенно «помолодела». Показанием к назначению медикаментозной терапии у детей и подростков является неэффективность нефармакологической терапии. Применение гипотензивных препаратов значительно затрудняет отсутствие как указаний от производителей о возможности их применения в детском и подростковом возрасте, так и четких возрастных формулярных рекомендаций.



АННОТАЦИЯ

Публикация имеет целью привлечь внимание специалистов к проблеме медикаментозного лечения АГ. На основе мета-анализа, проведенного рядом авторов в ходе проведенного ими исследования [2], в котором изучалось влияние различных антигипертензивных препаратов на уровень АД и протеинурию у детей, мы делаем вывод об эффективности и относительной безопасности применения этой группы ЛС у детей и подростков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные средства, уровни доказательности.

Данные литературы о распространенности АГ в возрастной группе детей и подростков переменны. По данным различных авторов, она может составлять от 2-4% до 18% от общего числа заболевших. Повышенное АД в детском и особенно подростковом возрасте

с высокой степенью вероятности может трансформироваться в АГ, что диктует необходимость профилактики и ранней диагностики заболевания в данной возрастной категории, а также выбора антигипертензивных препаратов для медикаментозного лечения.

В педиатрической практике нормальным АД считается средний уровень систолического и диастолического АД, зафиксированный в ходе трех визитов, не превышающий общепринятого значения (89-го перцентиля) для данного возраста, пола и роста. Высокое нормальное АД – это средний уровень систолического и (или) диастолического АД, зафиксированный в течение трех визитов, которые равны или превышают значение 90-го, но меньше значения 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. Диагноз АГ у детей и подростков устанавливается при превышении значения 95-го перцентиля для данной возрастной категории.

Как свидетельствуют литературные источники, артериальная гипертензия – реально существующая проблема в возрастной группе детей и подростков. Поэтому важны своевременная диагностика и профилактика. Мероприятия в этом направлении должны проводиться в соответствии с современными требованиями, причем с использованием как терапевтических, так и профилактических методов.

В исследовании РИФАГД (многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование) была изучена ситуация с лечением детей и подростков, у которых диагностировался АГ, в частности, особенности применения антигипертензивных лекарственных средств. В основу терапии предгипертензии и АГ у детей и подростков, по мнению исследователей, должны быть положены немедикаментозные мероприятия, направленные на модификацию образа жизни. Их надо проводить постоянно, независимо от потребности в приеме антигипертензивных препаратов, включая такие ключевые направления, как снижение избыточной массы тела, уменьшение количества потребляемой соли, повышение физической активности и нормализацию сна; у подростков важен еще и отказ от курения и употребления алкоголя.

Целью лечения АГ является достижение устойчивой нормализации АД для снижения риска развития ранних болезней сердца и летальности. При наличии у ребенка или подростка высокого нормального АД медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение.

При выявлении у ребенка или подростка АГ I степени низкого риска медикаментозная терапия назначается при неэффективности немедикаментозного лечения в течение 6-12 месяцев. При обнаружении у ребенка или подростка АГ I степени высокого риска или АГ II степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.

Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей, анамнеза пациента, его возраста, сопутствующих состояний, как то ожирение, СД, ГЛЖ, функциональное состояние почек, ВНС и прочего.

Лечение начинают с минимальной дозы одного лекарственного препарата, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный антигипертензивный эффект при хорошей переносимости назначенного ЛС, целесообразно увеличить дозировку. Желательно назначать лекарства длительно-го действия, обеспечивающие контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме. При неэффективности монотерапии можно назначать несколько лекарственных препаратов в малых дозах. Оценка эффективности антигипертензивного лечения проводится через 8-12 недель от начала лечения.

Минимальная продолжительность медикаментозного лечения составляет 3 месяца, предпочтительное время – 6-12 месяцев. При адекватно подобран-

ной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения рекомендуется постепенно снизить дозу ЛП, вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при нормальном и стабильном АД.

Контроль эффективности немедикаментозного лечения у детей и подростков осуществляется 1 раз в 3 месяца.

По результатам исследований РИФАГД, только 62% детей, у которых имели место четкие показания к назначению гипотензивной фармакотерапии, назначались антигипертензивные препараты. В 38% случаев врачи ограничивались препаратами других фармакологических групп, воздействующих на состояние вегетативной регуляции.

Большинство лекарственных средств, применяемых у взрослых, может быть рекомендовано детям. Это ИАПФ, блокаторы АР, β -АБ (уровень доказательности – II (B), тиазидные диуретики (III (C).

Однако, в отличие от взрослых пациентов, у детей и подростков ЛС и дозы для лечения АГ могут выбираться эмпирически, хотя в настоящее время имеются данные крупных многоцентровых исследований о влиянии различных антигипертензивных препаратов на уровень АД и протеинурию у детей.

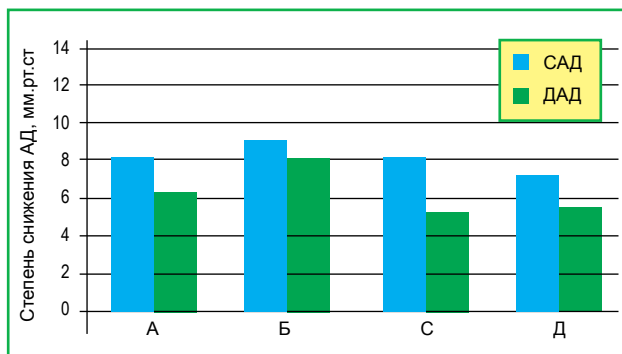


Рисунок – Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на уровень АД у детей

Примечания:

1. А – ингибиторы АГФ, Б – блокаторы АТ1-рецепторов, С – антагонисты кальция, Д – β -блокатор+диуретик.
2. При построении диаграммы использованы данные мета-анализа Simonetti G.D., 2007 год.

ВЫВОДЫ

Наиболее часто для лечения детей и подростков используются определенные классы антигипертензивных препаратов. С точки зрения ренопротекции, наиболее эффективными являются блокаторы АТ1-рецепторов (регресс протеинурии составляет 59%).

Ингибиторы АГФ и антагонисты кальция наряду с выраженным антигипертензивным действием обладают органопротекторными свойствами. Из группы антагонистов кальция используется нифедипин. В отличие от взрослых пациентов, побочных эффектов у детей не наблюдалось.

Для лечения АГ у детей и подростков наиболее эффективно сочетание тиазидных диуретиков, не вызывающих метаболического синдрома, с β -адреноблокаторами. Именно эти лекарственные средства являются препаратами выбора для эффективного лечения АГ при отсутствии бронхообструктивных заболеваний легких.

ТҮЙІНДЕМЕ

КАНТУРЕЕВА Г.Т.¹,

¹«Ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы қ.

**БАЛАЛАР МЕН
ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕГІ
АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ:
АНТИГИПЕРТЕНЗИВТІ ЗАТТАРДЫ
ҚОЛДАНУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

Басылым мақсаты АГ емдеу үшін қолданылатын заттар мәселесіне мамандар назарын аудару. ҚҚ деңгейі және балалардағы протеинурияға түрлі

антигипертензивті препараттардың әсері зерттеулерінің.

Түйін сөздер: артериалды гипертензия, антигипертензивті заттар, дәлелдеме деңгейлері, бронхообструктивтік аурулар.

SUMMARY

KANTUREEVA G.T.¹,

¹JSC "National medical University", Almaty c.

**ARTERIAL HYPERTENSION IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS.
FEATURES OF THE USE OF
ANTIHYPERTENSIVE DRUGS**

The publication aims to attract the attention of specialists to the problem of using agents for treating hypertension. Presented research data, which studied the effect of various antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in children.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive agents, levels of evidence.

Литература:

1. Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017 г. [Электронный ресурс]: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31769313#pos=0;0.
2. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. [Электронный ресурс]: <http://www.eshonline.org/guidelines/pediatric-hypertension>.
3. Asayama K., Staessen J.A., Hayashi K., Hosaka M., Tatsuta N., Kurokawa N., et al. Mother-offspring aggregation in home versus conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD). – Acta Cardiol. – 2012. 67:449-456.
4. Stergiou G.S., Nasothimiou E.G., Giovas P.P., Rarra V.C. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. – Hypertens Res. – 2009. 32:311-315.
5. Рекомендации рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Ассоциации детских кардиологов России «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков», 2-й пересмотр. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – 1-349. [Электронный ресурс]: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/issue/view/73>.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

FDA предлагает ввести новые требования к солнцезащитным продуктам

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) 21 февраля опубликовало проект обновления нормативных требований к солнцезащитным продуктам, не являющимся лекарствами и продающимся без рецепта. Так, рассматриваются требования к безопасности защитных компонентов (УФ-фильтры), формам выпуска и маркировки с указанием выраженности фактора защиты (Sun protection factor – SPF). Новые правила также требуют обновления информации о маркировке, чтобы потребителям было легче идентифицировать ключевую информацию о продукте.

FDA предлагает это правило для введения в действие окончательных положений монографии по безрецептурным (over-the-counter – OTC) солнцезащитным лекарственным средствам, как того требует закон об инновациях в области солнцезащитных средств (Sunscreen Innovation Act). OTC-монографии устанавливают условия, при которых FDA разрешает выведение на рынок безрецептурных продуктов без одобренных показаний в статусе, признаваемых в целом безопасными и эффективными (generally recognized as safe and effective – GRASE) при условии адекватной маркировки. За последние 20 лет новые научные данные помогли сформировать точку зрения FDA относительно условий выведения на рынок, в том числе относительно состава и выраженности защитных свойств, относящихся солнцезащитные кремы в категорию GRASE.



apteka.ua

САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕРОПРИЯТИЙ **ПО СБОРУ И ХРАНЕНИЮ ПРОСРОЧЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ**

Многие медикаменты относятся к опасным токсичным отходам. Попадая в естественную природную среду, они начинают разрушать почву, отравлять воду, становятся причиной гибели растений, животных и птиц, нанося вред и здоровью людей. Поэтому их нельзя просто выбрасывать с обычным мусором либо смывать в канализацию.



АННОТАЦИЯ

В данной статье мы ставили целью дать информацию об оптимальных методах сбора и хранения лекарственных средств. В приоритете – определение структуры формирования медицинских отходов класса Г (просроченные ЛС) среди населения и способы их утилизации.

Ключевые слова: лекарственные средства, медицинские отходы, утилизация, экология, хранение лекарств, лекарственная безопасность.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема утилизации лекарственных средств является актуальной во всем мире. В 2015 году в Казахстане было произведено 11 403 тонн лекарств и 297,7 тонн прочих фармацевтических препаратов, что в сумме составило на треть больше, чем в 2014 году. Расширяются государственные программы в сфере здравоохранения, ежегодно увеличивается объем средств, выделяемых в рамках программы гарантированного обеспечения населения лекарственными препаратами на госпитальном и амбулаторном уровнях.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение структуры формирования медицинских отходов класса Г (просроченные ЛС) среди населения и способов их утилизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для составления литературного обзора на интересующую нас тему использовались публикации из открытых источников, материалы специализированных интернет ресурсов, базы научных библиотек разных стран. Также нами был проведен статистический анализ и анкетирование среди разных групп населения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения круга мероприятий в целях сбора и хранения медицинских отходов (МО) класса Г населением нами проводился социологический опрос среди работников аптек, работников КСК и жителей Шымкента (всего – 100 человек).

Опрошены провизоры первого стола аптечных сетей «Цветная» (4 аптеки) и «Гиппократ» (3 аптеки). Установлено, что в сети аптек «Цветная» имеются кон-

тейнеры для приема просроченных ЛС у населения, однако при этом не ведется никакой более детальной документации.

Хранение и утилизация осуществляются согласно Правилам уничтожения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, пришедших в негодность, фальсифицированных, с истекшим сроком годности от 26 августа 2015 года №687.

В выборке респондентов – 65% женщин и 35% мужчин (рисунок 1). Были опрошены работники кооперативов собственников жилья (КСК) «Юбилейный», «Шарын», «Каскад». Установлено, что КСК не располагают не только нормативными правовыми актами, но и рекомендациями по сбору и хранению просроченных ЛС.



Рисунок 1 – Распределение респондентов по гендерному критерию

Распределение респондентов, привлечённых к анкетированию, по возрастным группам носит неоднородный характер. Самой многочисленной оказалась группа респондентов в возрасте от 18 до 30 лет – 38% от всех опрошенных, от 30 до 50 лет – 33%, от 50 лет и старше – 29% (рисунок 2).

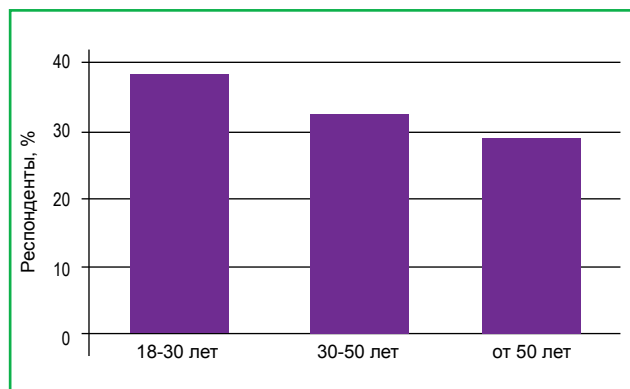


Рисунок 2 – Распределение респондентов по возрастным группам

Часть опрошенных, то есть 40% покупателей, посещают аптеки реже, чем один раз в месяц, 38% – не-

сколько раз в месяц, 20% – один раз в месяц, 2% – один раз в неделю и чаще (рисунок 3).

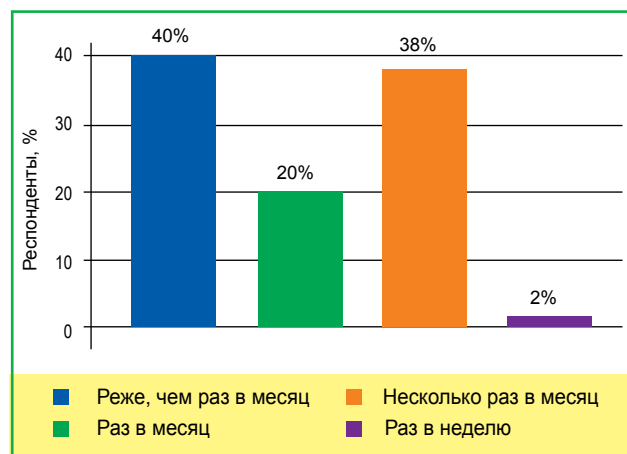


Рисунок 3 – Частота посещаемости аптек респондентами

При опросе выяснилось, что без назначения врача приобретают лекарственные средства и медицинские изделия 71% респондентов, в то время как по назначению – 29%. Покупают лекарственную продукцию вне заболевания (впрок) – 42% респондентов, тогда как 58% приобретают лекарства и медицинские изделия в связи с заболеванием (рисунок 4).

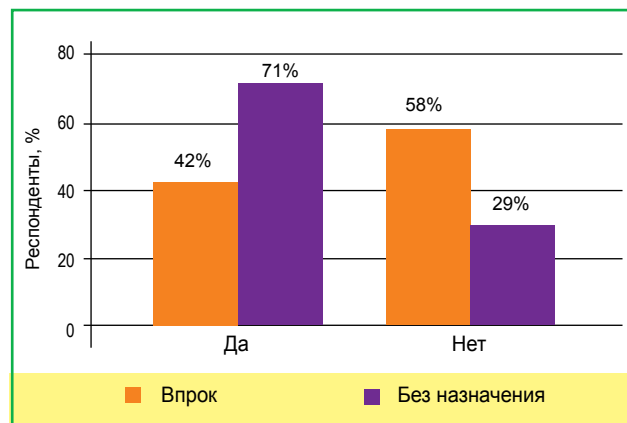


Рисунок 4 – Причины для приобретения в аптеках лекарственных средств респондентами

На вопрос о том, какое примерное количество упаковок лекарственных средств находится в домашней аптечке, 20% опрошенных сообщили, что до 10 упаковок, 35,5% – от 10 до 20, столько же покупателей – от 20 до 30, и 9% – более 30 упаковок (рисунок 5).

Согласно ответам, ревизия домашней аптечки с целью избавления от ненужных и с истекшим сроком годности лекарств в 18% случаев проводится один раз в несколько лет, в 49% – раз в год, 18% – раз в полгода, 15% – чаще, чем один раз в полгода. В среднем, население избавляется от просроченных медикаментов один раз в год.

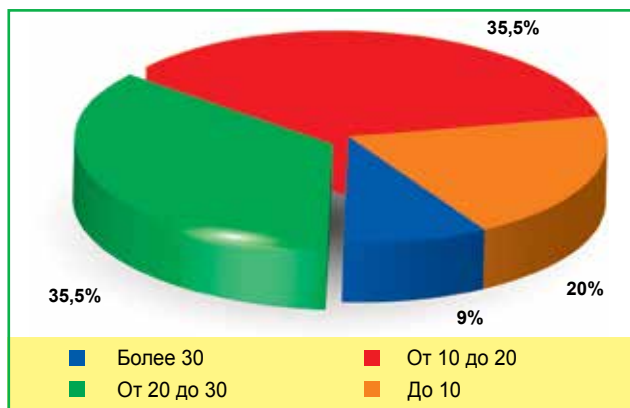


Рисунок 5 – Количество упаковок ЛС, находящихся в домашней аптечке респондентов

Большое количество лекарственных (фармацевтических) средств населением не используется, поэтому по тем или иным причинам выбрасывается в мусорные контейнеры. Все чаще медикаменты и их метаболиты обнаруживаются в воде, что свидетельствует о том, что жидкие лекарства выливаются в канализацию. Этот факт вызывает тревогу, так как современные химические фармацевтические средства – очень сложные и чистые вещества, поэтому в процессе их производства применяется большое количество дополнительных химических веществ.

Это обстоятельство становится причиной образования значительных отходов. Попадая на свалки, медицинские отходы создают потенциальную экологическую и эпидемиологическую опасность. [4]

Согласно ответам опрашиваемых, в 64% случаев выкидывается до 10 упаковок лекарств, в 22% – от 10 до 20 упаковок, в 9% – от 20 до 30, и в 5% случаев – более 30 упаковок (рисунок 6).

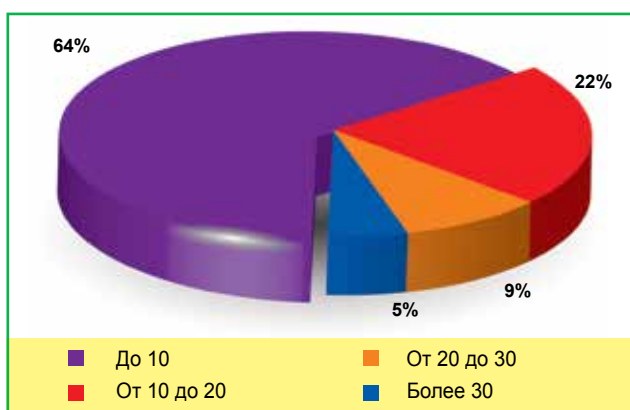


Рисунок 6 – Количество упаковок лекарственных средств, выбрасываемых населением

На вопрос о том, как респонденты избавляются от неиспользованных медикаментов, все они отметили, что выбрасывают лекарства и медизделия вместе с бытовым мусором, хотя предлагались и другие варианты ответа: «Выбрасываю в канализацию», «Сдаю неиспользованные лекарства в аптеки».

На вопрос, задумывались ли раньше респонденты, что бесконтрольная утилизация лекарств загрязняет окружающую среду, только 36% ответили утвердительно, в то время как 64% признались, что не придавали этому обстоятельству значения.

Однако 75% опрашиваемых выразили готовность сдавать ненужные лекарства в специально для этих целей предназначенные места (желательно, в шаговой доступности), остальные же 25% ответили, что не готовы.

Использовать специальные способы утилизации готова большая часть респондентов (81%). Из тех, кто не задумывался, готовы 72%. Логично, что осознание проблемы является важной предпосылкой формирования мотивации цивилизованного обращения населения с отходами.

Во всех возрастных группах готовность к утилизации медикаментов оказалась одинаковой – 75% (рисунок 7).

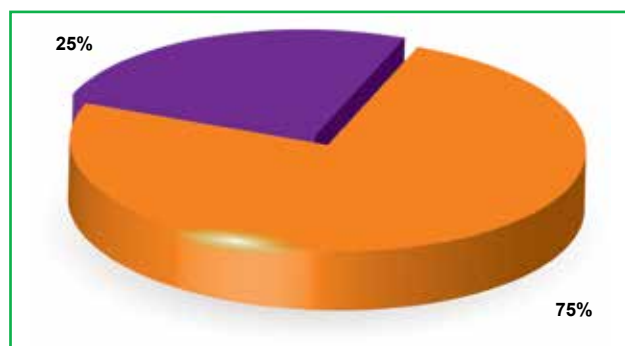


Рисунок 7 – Готовность респондентов к утилизации лекарственных средств в специально отведенных для этого пунктах

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам анкетирования нами установлено, что вместе с твердым бытовым мусором населением выбрасывается от 10% до 50% приобретаемых лекарственных средств. Сложившаяся ситуация свидетельствует о высокой степени опасности в эпидемиологическом плане. В то же время исследование показало, что необходимые условия для сбора МО класса Г можно регламентировать через аптечную сеть и организации, оказывающие ПМСП.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАҚСЫБЕРГЕНОВ А.М.¹, ХАСАНОВА Д.М.¹,
ТАУБАЕВА Б.Б.¹,

¹Қ.А. Ясауи атындағы ХҚТУ, Шымкент қ.

**ХАЛЫҚ АРАСЫНДА
МЕРЗІМІ ӨТКЕН ДӘРІЛІК
ЗАТТАРДЫ ЖИНАУ ЖӘНЕ
САҚТАУ ЖӨНІНДЕГІ ІС-
ШАРАЛАРДЫ САНИТАРЛЫҚ-**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

¹Akhmed Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent c.

Қатты тұрмыстық қоқыспен бірге халық сатып алатын дәрілік заттардың 10%-дан 50%-ға дейін тасталатыны анықталды. Бұл жағдай эпидемиологиялық тұрғыдан жоғары қауіп төндіреді. Сонымен қатар, Г класындағы медициналық қалдықтарды жинау үшін қажетті жағдайларды дәріхана желісі және БМСК көрсететін ұйымдар арқылы реттеуге болады.

Түйін сөздер: дәрі-дәрмек, медициналық қалдықтар, жою, экология, дәрілік заттарды сақтау, есірткі қауіпсіздігі, медициналық бұйымдар.

SUMMARY

ZHAKSYBERGENOV A.M.¹, KHASHANOVA D.M.¹,
TAUBAYEVA B.B.¹,

SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF MEASURES FOR THE COLLECTION AND STORAGE OF EXPIRED DRUGS AMONG THE POPULATION

It is established that together with solid household waste from 10% to 50% of medicines purchased by the population are thrown out. This situation is a high epidemiological risk. At the same time, the necessary conditions for the collection of medical waste of class G can be regulated through the pharmacy network and organizations that provide PHC.

Keywords: medications, medicinal waste, recycling, ecology, storage of medicines, drug safety, medical device.

Литература:

1. Акименко Ю.В., Казеев К.Ш., Колесников С.И., Мазанко М.С. Экологические последствия загрязнения почв антибиотиками. – Известия Самарского научного центра РАН. – 2013. – 15, 3(4).
2. Галкина Е., Вернези С., Николенко И. Фармацевтические препараты и гигиенические средства в окружающей среде: пути попадания, мониторинг и методы контроля. – Motrol. – 2012. – №14(1). – 86-91 с.
3. Outlook for Global Medicines through 2021. Balancing Cost and Value. – QuintilesIMS Institute, December 2016.
4. Кабденова А.Т., Байдуллаева Ш.А., Айтбаева З.А., Сулейменова Л.Б., Максут М.М., Хван Г.В. К совершенствованию системы фармаконадзора лекарственных средств в Республике Казахстан. – Фармация Казахстана. – 2017. – №11. – С. 23-25.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

В России под запрет попали новые виды анаболических стероидов

В список сильнодействующих веществ включены новые виды анаболических стероидов, которые распространяются в интернете. Кроме этого, список ядовитых стероидов пополнился веществом, ставшим причиной смертельных отравлений в странах Евросоюза. За их незаконный сбыт предусмотрены наказания вплоть до лишения свободы.

Правительство Российской Федерации дополнило список сильнодействующих веществ, незаконное изготовление и хранение которых наказывается согласно статье 234 УК РФ «Незаконный оборот сильнодействующих или ядовитых веществ в целях сбыта». В список включены новые вещества группы анаболических стероидов, распространяемые в России через интернет.

«В ходе мониторинга интернета были выявлены ресурсы, распространяющие анаболические стероиды (эзнестебол, эпитиостанол, пропетандрол, меболазин, роксироболон, мепитиостан, тиоместерон, прастерон, мезаболон, болазин, зеранол, метилэпитиостанол), которые представляют собой модифицированные варианты веществ, включенных в список сильнодействующих веществ для целей статьи 234 УК РФ», – говорится в пояснительной записке к документу.

В список ядовитых веществ включен также 2,4-динитрофенол (2,4-DNP), который стал причиной смертельных отравлений в Европе. Как говорится в пояснении, это вещество используется в промышленности в качестве антисептика для пропитки древесины или тканей.

Кроме того, в Петербурге было налажено незаконное производство незарегистрированного лекарственного средства для увеличения мышц – стероида. Следователи возбудили уголовное дело и проводят обыски в квартирах фигурантов и подпольной лаборатории.

Как следует из материалов дела, неизвестные, действовавшие от имени одной из коммерческих компаний, организовали в Петербурге незаконное производство и сбыт незарегистрированного лекарственного средства для увеличения мышечной ткани. 6 февраля один из фигурантов продал стероиды на 120 тысяч рублей петербуржцу, который участвовал в оперативных мероприятиях.

Справка. Анаболики представляют собой синтетический аналог тестостерона, используются для наращивания мышечных тканей среди бодибилдеров, а также для повышения выносливости.



doctorpiter.ru

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НАРЫҒЫНДАҒЫ **СТЕРОИДТЫ ЕМЕС ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРЫНА ТАЛДАУ ЖАСАУ**

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын ұзақ уақыт қолдану бірқатар жағымсыз әсерлер көрсетеді. Сол себепті фармакодинамикалық эффектілері ұқсас, қауіпсіз препараттар іздеу қажеттілігі туындайды. Ең тиімді баламасы ретінде дәрілік өсімдіктер негізінде алынған препараттарды қарастыруға болады.



АҢДАТПА

Біз жүргізген жергілікті зерттеуде Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препараттарына фармацевтикалық талдау жасалынған. Қазақстан Республикасының Ұлттық реестрінде (2019 жылғы 13 ақпандағы) мәлімет бойынша тіркелген препараттар саны анықталынған. Өндіруші елдер, дәрілік қалып түрі және отандық өндірушілердің пайыздық үлесі бойынша салыстырмалы талдау жасалынды.

Кілт сөздер: фармацевтикалық нарық, фармацевтикалық талдау, дәрілік препараттар, мемлекеттік реестр, дәрілік қалыптар, дәрілік заттар нарығын фармацевтикалық талдау, отандық дәрі өндірушілер.

КІРІСПЕ

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы ауыру синдромы фармакотерапиясының негізі болып табылуы, олардың қабынуға қарсы, ауыруды басатын және ыстықты түсіретін әсер көрсетуімен түсіндіріледі.

Ауыру сезімі, дене температурасының көтерілуі, қызару және ісік – бұл қабыну процесінің симптомдары болып табылады. Бұл ретте науқастардың біраз бөлігі

ғана дәрігер көмегіне жүгінеді, көпшілігі дәріханада рецептсіз босатылатын стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын қабылдайды. [1]

Бүгінгі таңда стероидты емес қабынуға қарсы препараттар – ең көп қолданылатын препараттар тобына жатады. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобының көп қолданылу себебі – олардың қабынуға қарсы, ауыруды басатын және ыстықты түсіретін әсер көрсетіп, көптеген ауруларда байқалатын сәйкес симптомдарына (қабыну, ауыру сезімі, қызу көтерілуі) әсер етеді.

Соңғы жылдары стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобының қатары айтарлықтай кеңейді және қазіргі таңда әсер ету және қолданылу ерекшеліктерімен ажыратылатын көптеген препараттар қосылды. Бірақ бұл препараттардың бірқатар жағымсыз әсерлері бар. Ең көп зерттелген жағымсыз әсері – гастриттілігі. Бұл препараттарды ұзақ уақыт қабылдау диспепсия, асқазан ойық жарасы, қан кету, жара перфорациясы, асқазан ішек жолы өткізгіштігінің бұзылуы сияқты жағымсыз әсерлер береді. [1]

Сонымен, бұл мәліметтер стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын ұзақ уақыт қолданудың

қауіпсіз емес екендігін көрсетеді. Сол себепті фармакодинамикалық эффектілері ұқсас препараттар іздеу қажеттілігі туындайды. Ең тиімді баламасы ретінде дәрілік өсімдіктер негізінде алынған препараттарды қарастыруға болады. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізінде алынған «Окси-фаб» шартты атаудағы таблетка қабынуға қарсы, ауырды басатын және ыстықты түсіретін әсер беріп, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобына тән жағымсыз реакцияларды көрсетпейді. Бұл жағдай біздің зерттеуіміздің объектісі ретінде осы топ препараттарын алуға негіз болды. [2]

ЗЕРТТЕУДІҢ МАҚСАТЫ

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препараттарына фармацевтикалық талдау жасау.

МАТЕРИАЛДАР ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

Талдау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік реестрінде тіркелген дәрілік препараттарға жүргізілді. Зерттеуде фармацевтикалық талдау, классификация, топтастыру, салыстыру және графикалық талдау әдістері қолданылды.

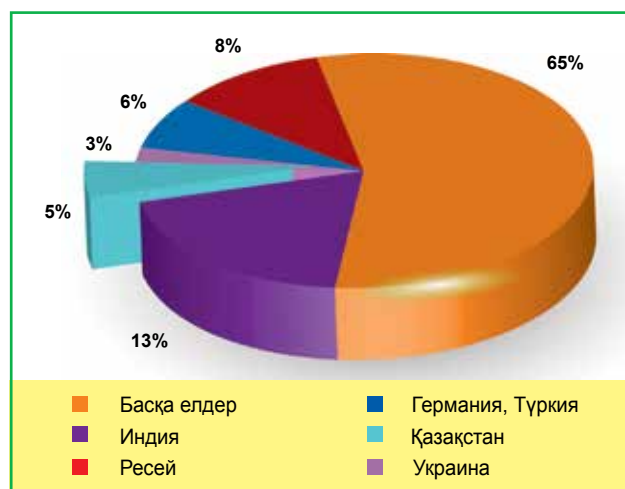
НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

Қазақстан Республикасының дәрілік заттар Мемлекеттік реестрінің 13.02.2019 ж. мәліметі бойынша 9 451 дәрілік препараттар атауы тіркелінген. Қазақстан Республикасының мемлекеттік реестрінің деректері негізінде стероидты емес қабынуға қарсы препараттар фармацевтикалық нарығының номенклатурасына жүргізілген талдаудың нәтижесінде АТХ коды S01BC бойынша тіркелген дәрілік препараттардың жалпы саны – 267 атауды құрайтыны анықталынды. Бұл көрсеткіш жалпы нарықтың 2,82% құрайды.

Фармацевтикалық нарықты талдау барысында стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы келесідей дәрілік қалып түрлерімен көрсетілген: таблетка, капсула, ректальды суппозиторийлар, ішке қабылдау үшін дайындалатын ұнтақ, пероральды қабылдауға арналған суспензия, сыртқа қолдануға арналған гель, инъекцияға және инфузияға арналған ерітінділер. [3]

Импорттаушы елдерден Үндістан (13%) көш бас-тап тұр, екінші орында көршілес Ресей мемлекеті (7%), Германия мен Түркия (6%), Украина (3%), тек 5% ғана Қазақстанда өндіріледі. Бұдан байқағанымыздай дәрілік заттардың көп бөлігі шет елден тасымалданады.

Фармацевтикалық нарықта стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобының 64% қатты дәрілік қалып түрінде (таблетка, капсула, түйіршік) кездеседі. Басқа тіркелінген препараттардың 25% сұйық дәрілік қалып (ішуге арналған суспензия, инъекцияға және



1-сурет – Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын импорттаушы елдердің үлесі



2-сурет – Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобының дәрілік қалып түрлері



3-сурет – Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын өндіруші отандық фирмалардың үлесі

Кесте 1 – Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы отандық стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы

№	Саудалық атауы	АТХ	Өндіруші	Дәрілік қалып түрі
1	Этодин СР	M01AB08. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
2	Бефрон	M01AE01. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Суспензия
3	Кетотоп	M01AE03. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар	«Химфарм» АҚ	Ерітінді
4	Этодин ФОРТ	M01AB08. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
5	Мелбек	M01AC06. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы», АҚ	Таблетка
6	Мелбек ФОРТ	M01AC06. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
7	Ибупрофен ВИВАФАРМ	M01AE01. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Вивафарм» АҚ	Таблетка
8	Мексим	M01AX17. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
9	Мапрофен	M01AE09. Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
10	Декстанол	M01AE17. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ	Таблетка
11	Кетотоп	M01AE03. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар	«Химфарм» АҚ	Капсула
12	Кетотоп Форте	M01AE03. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар	«Химфарм» АҚ	Таблетка
13	Ацеклоран	M01AB16. Қабынуға және ревматизмге қарсы препараттар, стероидты емес қабынуға қарсы препараттар	«Абди Ибрагим Глобал Фарм» ЖШС	Таблетка

инфузияға арналған ерітінділер) түрінде тіркелген. Жұмсақ дәрілік қалып түрі тек 11% құрайды. [4]

1-ші суреттегі диаграммада отандық өндірушілер үлесіне жалпы нарықтың тек – 5% ғана тиесілі екендігі көрсетілген [5]. Оның ішінде «Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ осы топ препараттарының жартысынан көбін 58% өндіреді, «Химфарм» АҚ – 21%, «Вивафарм» АҚ – 14%, ЖШС «Абди Ибрагим Глобал фарм» үлесіне 7% тиесілі (3-сурет).

Мемлекеттік реестрде тіркелген отандық стероидты емес қабынуға қарсы препараттар саны 13 саудалық атауды құрайды. Химиялық құрылымы бойынша келесідей топтардан тұрады:

- Индолсірке қышқылының туындылары;
- Пропион қышқылының туындылары;
- Оксикамдар;
- Сульфонамид туындылары;
- Сірке қышқылының туындылары.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препа-

раттар тобына жүргізілген талдау нәтижесі бойынша келесідей қорытынды жасауға болады:

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы жалпы нарықтың 2,82% құрайды және 267 саудалық атаумен тіркелінген.

Дәрілік заттардың 95% шет елден тасымалданатындығы анықталынды. Отандық өндірушілер үлесі жалпы нарықтың 5% құрайды.

Қазақстанда стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобын 4 отандық фармацевтикалық компания өндіреді.

Отандық көшбасшы өндіріс орны: «Нобел Алматы фармацевтикалық фабрикасы» АҚ – 58%, «Химфарм» АҚ – 21%, «ВИВАФАРМ» АҚ – 14%, «Абди Ибрагим Глобал Фарм» ЖШС – 7%.

Жалпы нарықта стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тобы қатты (64%), сұйық (25%) және жұмсақ (11%) дәрілік қалып түрлерімен тіркелінген.

Сонымен, осы жағдайды ескере отырып отандық өндірушілер осы топ препараттарына импорттың орнын басуға ұмтылуы қажет екендігі айқындалады. Бұл процесс импортқа тәуелділікті төмендетуге және

отандық дәрілік шикізат негізіндегі препараттарды өндіруге мүмкіндік береді.

параты, Государственный реестр, лекарственные формы, маркетинговые исследования рынка ЛС.

РЕЗЮМЕ

ӘБІЖАНОВА Б.Б.¹, УСТЕНОВА Г.О.¹,
АМИРХАНОВА А.Ш.¹,

¹АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы

АНАЛИЗ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ КАЗАХСТАНА

В данной статье представлены результаты анализа казахстанского рынка нестероидных противовоспалительных препаратов. Нами, на основании данных о зарегистрированных в Государственном реестре РК (по состоянию на 13.02.2019 год) лекарственных средствах этих групп, проведен сравнительный анализ по странам производителей и лекарственным формам для выявления в маркетинговых целях доли отечественных ЛС на фармацевтическом рынке.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, маркетинговый анализ, растительные лекарственные пре-

SUMMARY

ABIZHANOVA B.B.¹, USTENOVA G.O.¹,
AMIRKHANOVA A.SH.¹,

¹JSC "National Medical University", Almaty c.

ANALYSIS OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

This article presents a pharamcea analysis of the Kazakhstan market for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. We have identified the number of registered drugs of these groups in the national register of the Republic of Kazakhstan for February 13, 2019. A comparative analysis of the countries manufacturers and dosage forms.

Keywords: pharmaceutical market, marketing analysis, herbal preparations, State Register, dosage forms, marketing research market drugs, production of medicines.

Әдебиет:

1. Зырянов С.К., Нельга О.Н., Белоусов Ю.Б., Терапия боли: как снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций. – Справочник поликлинического врача. – 2007. – №7. – С. 14-16.
2. Амирханова А.Ш., Устеннова Г.О., Гемеджиева Н.Г. Фитопрепараттарды зерттеу үшін тықыр кекіренің қолданылу мүмкіншілігі. – Вестник Казнму – 2015.– №4. – С. 520-521.
3. Государственный реестр ЛС, ИМН и МТ РК. [Электронный ресурс]: http://pre.dari.kz/category/Gosudarstvennyi_reestr.
4. Eleken Gulnury, Ustenova Gulbaram. Orodispersible minitables with loratadine in pediatrics and geriatrics. – «Фармация Казахстана». – №4. – 2017. – С. 23-27.
5. Датхаев У.М., Нускабаева А.Б., Бошкаева А.К.. Анализ рынка иммуностимулирующих препаратов в Республике Казахстан. – «Фармация Казахстана». – №4. – 2017. – С. 27-31.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Эксперты в Европе заявляют об ухудшении ситуации со стойкими бактериями

Как передает портал Ремедиум, службы здравоохранения признают, что в Европе продолжает распространение антибиотикорезистентности бактерий. И это обстоятельство значительно осложняет лечение пациентов с инфекционными заболеваниями.

Витянис АНДРЮКАЙТИС, Еврокомиссар по вопросам здравоохранения и безопасности пищевых продуктов, ссылается на отчеты, касающиеся ситуации с резистентностью в 28 европейских странах. Прогнозы вызывают тревогу. По словам медиков, все чаще распространенные сейчас инфекции будут тяжелее поддаваться терапии. Некоторые могут остаться неизлечимыми вовсе.

К примеру, Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний и Европейское агентство по безопасности продуктов питания говорят о том, что энтеробактерии *Campylobacter* проявляют в отдельных европейских регионах исключительную устойчивость к антибиотикам – фторхинолонам. Это обстоятельство заставило врачей совсем отказаться от такого рода терапии. Также в большинстве европейских стран отмечается распространение лекарственной устойчивости *Salmonella* к фторхинолонам и даже к антибиотикам нескольких классов сразу.



meddaily.ru

АКАНОВА А.А.¹, КАРИБАЕВА Д.О.¹, КУРМАНОВА Г.М.²,

¹АО «Национальный медицинский университет», ²Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы

СТРЕСС

КАК МОДУЛЯТОР МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ

Стресс через иммунную систему повышает воспалительный фон в мозге, ослабляя кратковременную память и интеллектуальные способности человека. Этот процесс в настоящее время активно исследуется всеми возможными методами, поскольку воспалительная реакция (даже вялотекущая) повышает вероятность самых разных болезней, вплоть до диабета и рака.



АННОТАЦИЯ

Стресс – это любое состояние, нарушающее физиологический или психологический гомеостаз организма, который, в свою очередь, рекрутирует вегетативную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, и которая, в свою очередь, повышает уровень в плазме гормонов глюкокортикоидов, связанных со стрессом (GR). Будучи гидрофобными по своей природе, GR могут проникать в мозг, если они связываются с двумя подтипами рецепторов – минералокортикоидными MR и глюкокортикоидными GR, характеризующимися в большей или меньшей степени родством с глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды действуют через такие механизмы, как быстрая негеномная и медленная транскрипционная регуляция чувствительных генов. Рецепторы GRs локализуются в гиппокампе, миндалине (AMG) и префронтальной коре (PFC), которые, как полагают, важны не только для формирования памяти, но и модуляции поведения [16]. Данный обзор описывает влияние стресса на вышеуказанные участки мозга и, в конечном итоге, механизмы памяти. Следует подчеркнуть, что в Казахстане проводится крайне мало исследований в области нейросайенс, механизмов памяти и когнитивных

функций с их последующим потенциальным практическим терапевтическим применением.

Ключевые слова: нейросайенс, стресс, механизмы памяти, глюкокортикоиды, миндалина.

ВВЕДЕНИЕ

Стресс обычно определяется как состояние, нарушающее физиологический или психологический гомеостаз организма, рекрутирующий, в свою очередь, вегетативную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-адренальную ось, которая, в свою очередь, повышает уровень глюкокортикоидов (ГКС), связанных со стрессом. ГКС являются гидрофобными по своей природе, если они связываются с двумя подтипами рецепторов минералокортикоидных MR и глюкокортикоидных GR, характеризующихся высоким и низким сродством к глюкокортикоидам соответственно.

Глюкокортикоиды оказывают действие с помощью таких механизмов, как быстрая негеномная и медленная транскрипционная регуляция чувствительных генов. Рецепторы ГКС локализуются в гиппокампе, миндалине (AMG) и префронтальной коре (ПФК), которые, как полагают, являются значимыми не только для формирования памяти, но и модуляции поведения [16].

В нашем исследовании рассматривается влияние стресса на разные участки головного мозга (особенно упомянутые выше), а также влияние стресса на процесс моделирования молекулярных механизмов памяти.

СТРЕСС И ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Множество электрофизиологических и человеческих МРТ, а также исследований поведения животных [4] показали, что ГР во временной зависимости влияют на возбудимость АМГ [24], гиппокампа [34,36] и ПФК [17]. Например, кратковременное острое повышение ГР стимулирует поверхностную доставку глутаматергического рецептора путем подбора индуцируемых киназ ГР и модулирования белков [34], но постоянное управление ГР ведет к снижению регуляции глутаматергических рецепторов [9, 16, 34]. Современная парадигма механизмов памяти дает основания утверждать, что синаптическая пластичность лежит в основе молекулярной основы памяти. Например, усиленная или ослабленная синаптическая передача может способствовать спиногенезу (шипикогенезу) и синаптическому усилению, являясь основой для механизмов запоминания, укрепления, восстановления и потери памяти. Поэтому мы можем заявить, что ГР (с учетом времени), с одной стороны, способствуют обучению и повышению производительности. Но с другой приводят к ухудшению памяти [14] посредством модуляции синаптической пластичности в определенных участках головного мозга [10, 24]. Это явление впервые подтверждено перевернутой зависимостью U-формы между количеством стресса и работоспособностью, описанном в законе Йеркса-Додсона (рисунок).

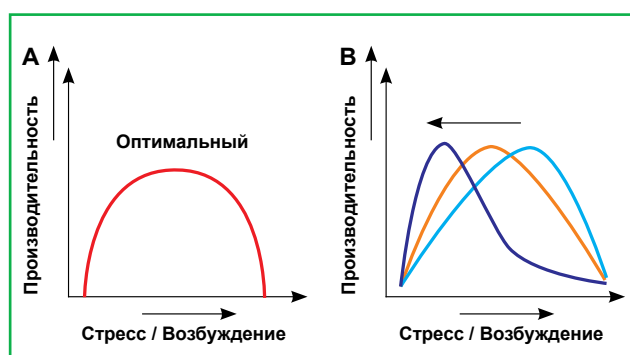


Рисунок – Перевернутый U-график, отражающий взаимосвязь между степенями стресса и работоспособностью (закон Йеркса-Додсона)

В перевернутом U-графике, построенном с применением закона Йеркса-Додсона, отражены определенные параметры.

Стресс и обучение. Ось A отражает взаимосвязь между степенями стресса и работоспособностью (заимствовано с [30]).

Закон Йеркса-Додсона, представляющий три уровня сложности задач. Легкие задачи (красная линия) связаны с более высокими уровнями стресса, способствующими оптимальному уровню производительности. Трудные задачи (синяя линия) и низкий уровень стресса способствуют оптимальному уровню производительности.

Последние данные в исследовании Salehi с соавторами 2010 года дают дополнительные доказательства перевернутой U-образной взаимосвязи интенсивности стресса во время раннего обучения и консолидации памяти. [25]

Таким образом, стресс может поспособствовать выживанию организма, облегчая его функционирование при определенных условиях, но оказывает вредное воздействие, если количество гормонов стресса постоянно увеличивается. Например, постоянное повышение ГР приводит к гипертрофии АМГ [18], атрофии гиппокампа и ПФК [32]. Это обстоятельство, в свою очередь, может быть связано с посттравматическими стрессовыми расстройствами, гипервозбуждением и чрезмерным беспокойством.

МОДУЛЯЦИЯ ПАМЯТИ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ УЧАСТКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

АМГ содержит гетерогенную группу ядер, расположенных в медиальной темпоральной (височной) доле (МТД), необходимых для сбора и хранения памяти и выражения чувства страха, таких как замирание, категориальное представление объектов [6, 15], интерпретации мимических выражений [22], регуляции эмоций [12]. Поэтому АМГ можно рассматривать в качестве поведенческого модулятора. К нему идут входные импульсы от таламуса и сенсорной коры, а от него – к таламусу, гиппокампу и ПФК. Поведенческие исследования показывают, что активность нейронов ГР-индуцированной АМГ модулирует захват и консолидацию зависимой от гиппокампа памяти и времени [1, 3]. Так, например, фармакологические исследования показали, что кратковременное применение ГКС для АМГ усиливает консолидацию гиппокампа и ПФК, влияя на нейропластичность на этих участках. И наоборот, постоянное применение ГКС приводит к атрофии ПФК, в которое вовлекается внимание и ассоциативное обучение [1]. Поэтому ГКС не только приводят к дефициту внимания, нарушению способности учиться, но и ухудшению рабочей памяти. [7]

Воспоминания представляют собой очень динамичные явления, выстраивающиеся поэтапно. После первоначальной кодировки «новая хрупкая» память закрепляется, сохраняясь таким образом для последующего воспроизведения. Гиппокамп функционирует как временный след памяти для недавней информации, но постоянное хранение (запоминание) зависит от распространенности анатомически связанных корковых сетей. В соответствии с этими моделями повторное воспроизведение посредством гиппо-

кампадных корковых соединений позволяет консолидировать новые воспоминания и переноситься в ПФК, где интегрируется с уже существующими корковыми воспоминаниями через взаимодействие с другими областями мозга для будущего восстановления памяти. [8]

Стресс с помощью глюкокортикоидов модулирует цепи АМГ-гиппокамп-ПФК или АМГ-ПФК, что влияет не только на приобретение памяти, но и на ее консолидацию. Интересно, что эффективность зависит от времени. Например, повышение ГКС могут усиливать синаптическое упрочнение гиппокампа, тем самым усиливая познание и консолидацию памяти в стрессовом состоянии. Однако постоянное повышение ГКС ведет к атрофии гиппокампа, участвующего в описании фактов и событий людьми и сохранении пространственной памяти у грызунов, поэтому хроническое воздействие ГКС приводит к нарушению процесса воспоминаний о случаях и событиях у людей, проблемам с навигацией у животных. Примечательно, что повышения ГКС при отсутствии чувства страха и (или) неповрежденной миндалине недостаточно для дефицита при обработке гиппокампа [13], если предположить, что АМГ имеет решающее значение для модуляции памяти, вызванной стрессом. Более того, сильный стресс связан с системой памяти сложной структуры, поэтому переключает системы мозга таким образом, чтобы консолидация новой информации производилась за счет других процессов памяти, таких как поиск и архивация ранее изученных событий [2,28,29]. Результаты стресса рассматриваются в двух проекциях – вертикальной и горизонтальной. Первая дает возможность формировать точные прогнозы о механизме влияния стресса на память, она основана на связанных между собой различных участках мозга [9,11]. Горизонтальная проекция, основанная на электрофизиологии долей мозга, позволяет прогнозировать результаты, исходя из времени и продолжительности стрессового воздействия, а не связываемости. [27]

Так, стресс усиливает память, если он присутствует в контексте обучения в течение короткого времени, но ухудшает, если переживается вне контекста обучения на постоянной основе [27]. Известно, что перенесенный острый стресс может вызывать сильные болезненные воспоминания, такие как ПТСР (посттравматические стрессовые расстройства), хронический же приводит к чрезмерным, гиперактивным и изнурительным. Поэтому понимание точных анатомических и молекулярных сигнальных каскадов поможет не только лечить ПТСР и чрезмерную тревогу, но и улучшать качество жизни людей, подверженных стрессам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд последних работ по исследуемой нами проблеме выявил, что эндогенные нейропептиды непосредственно связаны со стрессом, особенно нейропептид

S и его рецепторы (NPSR), выраженные, главным образом, в АМГ и ПФК.

Нейропептид S связан с анксиолитическими эффектами, поэтому его считают одним из решающих факторов стрессового ответа, а именно тревоги [5], консолидации памяти [21], сонливости и эмоционального всплеска. [26]

Активация сигнального каскада NPS/NPSR приводит к мобилизации Ca^{2+} , увеличению клеточной возбудимости в гипоталамусе [35], ПФК [31] и ингибированию в АМГ [5]. Интересно, что полиморфизмы NPSR могут объяснять индивидуальную восприимчивость (с разной реакцией) тревоги и реактивности к стрессу [5].

Таким образом, NPS и NPSR могут составлять хорошую терапевтическую цель для возможного лечения ПТСР, прямых панических атак и улучшения памяти. Исследования Окамуры с соавторами показали, что NPS и NPSR могут иметь решающее значение для консолидации памяти, опосредованной АМГ-гиппокампом. Исследования поведенческих навыков грызунов, основанные на фармакологических и генетических манипуляциях, показали, что NPS и NPSR критически участвуют в обучении и памяти, опосредованной АМГ-гиппокампом. С одной стороны, это исследование поведения показывает, что манипуляции с NPS/NPSR действительно имеют эффект *in vivo*. С другой же стороны, фармакологические манипуляции не исключали внецелевые эффекты, являясь не совсем физиологичными. Кроме того, поведение является интегрированным ответом организма, основанным на генетическом фоне и предыдущем опыте, а не реакцией отдельных нейронных цепей. Анатомически амигдаллоидальная структура нейрохимически гетерогенная, состоит из 13 и более ядер [15], которые могут иметь различные модулирующие функции, нацеленные на разные участки мозга. Поэтому очень сложно прогнозировать, какие именно участки определяют интегральный ответ. Авторы использовали NPSR KO, но эксперимент мог быть дополнительно улучшен KO NPSR, особенно в миндалине и гиппокампе, в частности, с использованием метода CRE-FLOX-рекомбиназы. Кроме того, было приведено мало доказательств роли NPS/NPSR у людей. Поэтому, не смотря на оптимистичные многообещающие предположения и факты, NPS/NPSR нельзя рассматривать как метод потенциального лечения любого вида когнитивных нарушений, упомянутых выше.

В нашей работе есть информация о том, что NPS/NPSR играет значительную роль в консолидации памяти на основе АМГ-гиппокампа [7,23], однако считаем, что дополнительные исследования необходимы для поиска прямых доказательств того, что NPS/NPSR усиливают структуру АМГ/гиппокампа/кортикальной ткани, а также нет подтверждающих фактов прямой связи между ГКС и NPS/NPSR.

Исследования по этой проблеме могут включать оптогенетику, где конкретное вскрытие участков амигдала-гиппокамп или амигдала-ПФК может подтвердить

или опровергнуть предположение о влиянии стресса на механизмы памяти.

Как было описано выше, ГР модулирует вовлечение нескольких систем памяти в обучение, однако почти нет информации о точной функциональной (временная связь связанных участков мозга) и эффективной (прямое воздействие одной нейронной системы на другую) связи между ними. [14]

Сравнительно недавно разработанный метод нейромодуляции – оптогенетика – может помочь установить причинную связь между стрессом и поведением. Оптогенетика является соединением света и клеточного поведения посредством использования опсинов, являющихся мембраносвязанными ионными каналами в неповрежденных тканях мертвых животных или даже у живых.

Одно из основных преимуществ – специфическая экспрессия опсинов в нейронах, представляющих особый интерес, позволяющая получить высокую временную и пространственную точность в отличие от электрофизиологических стимуляций. Опсины имеют быструю кинетику (порядка миллисекунд), позволяющую использовать высокие частоты миллисекундных вспышек света. В свою очередь, это обстоятельство обеспечивает надежный вызванный потенциал действия и, следовательно, надежные быстрые считывания. Однако они сбалансированы быстрой дезактивацией и неспецифичностью канала, трудностью в выражении (в частности, нейронами), а также возможным вмешательством в нормальную клеточную физиологию [19,33]. Следует отметить, что о физиологии опсинов известно мало, однако недавняя работа Като с соавторами показала, что существуют кристаллические структуры канародопсинов (ChR), обеспечивающие основную рабочую модель стробирования каналов. Это обстоятельство может иметь важные последствия, поскольку способно стать в будущем инструментом для создания оптически контролируемых и генетически кодированных конкретных обзоров активности нейронов.

Так, было показано, что CREB критически участвует в обучении [20]. Следовательно, если использовать химеры светочувствительной части ChR и специфических белков, то можно обеспечить точную биохимическую и клеточную специфичность. Кристаллическая структура C1C2 (химерная между CHR1 и CHR2 от *Chlamydomonas reinhardtii*) при разрешении 2,3 Å была получена из полностью темного, адаптированного C1C2 методом множественной аномальной дисперсии (МАД).

МАД – метод, используемый в рентгеновской кристаллографии, основанный на поглощении рентгеновских лучей определенной длины волны с последующим повторным испусканием после задержки, вызывающей фазовый сдвиг. Фазовый сдвиг, в свою очередь, определяет решение для фаз, которые дополнительно определяются посредством дифракци-

онных данных для получения структуры интересующего белка.

Разрешение кристаллографии ChR составляет 2,3 Å, что свидетельствует о возможном наличии в предлагаемой структуре несущественных ошибок, хотя структуру складок и поверхностных петель можно считать очень близкой к естественным. Кроме того, при этом разрешении можно визуализировать молекулы воды и небольшие лиганды, поэтому представленная рабочая модель ChR может считаться надежной.

Следовательно, такого рода структура может быть дополнительно использована при синтезе химерных белков для получения специфических данных для амигдалы.

Несмотря на неполные данные, противоречивые порой результаты и теоретические предположения, отраженная оптическая модуляция активности нейронов тема перспективная, но требующая дальнейших исследований в области физиологии опсинов.

В заключение хотим сделать акцент на том, что в своей работе мы, на основе имеющихся данных, описали влияние стресса на участки мозга, которые, как считается, критически связаны с механизмами памяти.

SUMMARY

AKANOVA A.A.¹, KARIBAYEVA D.O.¹,
KURMANOVA G.M.¹,

¹JSC "National Medical University", ²Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty c.

MODULATORY EFFECTS OF STRESS ON THE MEMORY FORMATION

Stress is generally defined as any condition that disturbs physiological or psychological homeostasis of an organism which in turn recruits the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary – adrenal axis which in turn elevates the plasma levels of stress associated hormones glucocorticoids (GRs). Being hydrophobic by nature, GRs can enter the brain were they bind to two subtypes of receptors the mineralocorticoid MRs and glucocorticoid GRs, characterized by a high and a low affinity for glucocorticoids respectively. Glucocorticoids exert their effect through mechanisms such as fast non-genomic and slow transcriptional regulation of responsive genes. The GRs receptors are localized in hippocampus, amygdala (AMG) and prefrontal cortex (PFC) which are believed to be significant for not only memory formation but also for behavior modulation. [16]

This short review will describe the effects of stress on the brain regions, particularly, those mentioned above followed by describing how these may affect the memory mechanisms.

Keywords: neuroscience, stress, memory mechanisms, glucocorticoids, amygdala.

Литература:

1. Bouret S., Duvel A., Onat S., Sara S.J. (2003) Phasic Activation of Locus Ceruleus Neurons by the Central Nucleus of the Amygdala. – *J Neurosci.* – 23(8):3491-3497.
2. Burke J.F., Zaghoul K.A., Jacobs J., Williams R.B., Sperling M.R., Sharan A.D., Kahana M.J. (2013). Synchronous and synchronous Theta and Gamma Activity during Episodic Memory Formation. – *J Neurosci.* – 33(1): 292-304.
3. Chavez C.M., Mc Gaugh J.L., Weinberger N.M. (2013) Activation of the basolateral amygdala induces long-term enhancement of specific memory representations in the cerebral cortex. – *Neurobiol Learn Mem*, 101:8-18.
4. De Quervain D.J.F., Roozendaal B., Nitsch R.M., Mc Gaugh J.L., Hock C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. – *Nat Neurosci.* – 3:313-314.
5. Domschke K., Reif A., Weber H., Richter J., Hoholf C., Ohrmann P., Pedersen A., Bauer J., Suslow T., Kugel H., Heindel W., Baumann C., Klauke B., Jacob C., Maier W., Fritze J., Bandelow B., Krakowitsky P., Rothermundt M., Erhardt A., Binder E.B., Holsboer F., Gerlach A.L., Kircher T., Lang T., Alpers G.W., Ströhle A., Fehm L., Gloster A.T., Wittchen H.U., Arolt V., Pauli P., Hamm A., Deckert J. (2011) Neuropeptide S receptor gene-converging evidence for a role in panic disorder. – *Mol Psychiatry.* – 16:938-948.
6. Dornelles A., de Lima M.N.M., Graziotin M., Presti-Torres J., Garcia V.A., Scalco F.S., Roesler R., Schröder N. (2007). Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory. – *Neurobiol Learn Mem.* – 88:137-142.
7. Frankland P.W., Bontempi B. (2005) The Organization of recent and remote memories. – *Nat Rev Neurosci.* – 6:119-130.
8. Franklin T.B., Saab B.J., Mansuy I.M. (2012). – *Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability.* – *Neuron.* – 75:747-761.
9. Griggs E.M., Young E.J., Rumbaugh G., Miller C.A. (2013). MicroRNA-182 Regulates Amygdala. – *Dependent Memory Formation.* – *J Neurosci* 33 (4): 1734-1740.
10. Ivy A.S., Rex C.S., Chen Y., Dube C., Maras P.M., Grigoriadis, Gall G.M., Lynch G., Baram T.Z. (2010). – *Hippocampal Dysfunction and Cognitive Impairments Provoked by Chronic Early-Life Stress Involve Excessive Activation of CRH Receptors.* – *J Neurosci.* – 30 (39):13005-13015.
11. Kato H.E., Zhang F., Yizhar O., Ramakrishnan Charu, Nishizawa T., Hirata K., Ito J, Aita Y., Tsukazaki T., Hayashi S., Hegemann P., Maturana A.D., Ishitani R., Deisseroth K., Nureki O. (2012). – *Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel.* – *Nature.* – 482:369-374.
12. Kim J.J., Diamond D.M. (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. – *Nat Rev Neurosci.* – 3:453-462.
13. Kim M.J., Loucks R.A., Palmer A.L., Brown A.C., Solomon K.M., Marchante A.N., Whalen P.J. (2011). – *The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety.* – *Behav Brain Res.* – 223:403-410.
14. Korz V., Frey J.U. (2003) Stress-Related Modulation of Hippocampal Long Term Potentiation in Rats: Involvement of Adrenal Steroid Receptors. – *J Neurosci.* – 23 (19):7281-7287.
15. Kuraoka K., Nakamura K. (2012). – *Categorical representation of objects in the central nucleus of the monkey amygdala.* – *Eur J Neurosci.* – 35:1504-1512.
16. Krugers H.J., Hoogenraad C.C., Groc L. (2010). – *Stress hormones and AMPA receptors trafficking in synaptic plasticity and memory.* – *Nat Rev Neurosci.* – 11:675-681.
17. Liu W., Yuen E.Y., Yan Z. (2010) The Stress Hormone Corticosterone Increases Synaptic α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptors via Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase (SGK) Regulation of the GDI-RAB4 Complex. – *J Biol Chem.* – 285 (9):6101-6108.
18. Mc Ewen B.S., Gianaros P.J. (2011) Stress-and Allostatics-Induced Brain Plasticity. – *Annu Rev Med.* – 62:431-45.
19. Mei Y., Zhang F. (2012) Molecular Tools and Approaches for Optogenetics. – *Biol Psychiatry.* – 71:1033-1038.
20. Middei S., Spalloni A., Longone P., Pittenger C.O'Mara S.M., Marie H., Ammassari-Teule M (2012). – *CREB selectively controls learning-induced structural remodeling of neurons.* *Learning &Memory.* – 19:330-336.
21. Okamura N., Garau C., Duangdao D.M., Clark S.D., Jüngling K., Pape H.C., Reinscheid R.K. (2011) Neuropeptide S Enhances Memory During the Consolidation Phase and Interacts with Noradrenergic Systems in the Brain. – *Neuropsychopharm.* – 36:744-752.
22. Phelps E.A., LeDoux J.E. (2005) Contribution of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. – *Neuron.* – 48: 175-187.
23. Roozendaal B., Okuda S., de Quervain D.J.F., Mc Gaugh J.L. (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. – *Neurosci.* – 138:901-910.
24. Roozendaal B., McEwen B.S., Chattarji S. (2009) Stress, memory and the amygdala. – *Nat Rev Neurosci.* – 10:423-433.
25. Salehi B., Cordero M.I., Sandi C. (2010). Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. – *Learn Mem.* – 17:522-530.
26. Schank J.R., Ryabinin A.E., Giardino W.J., Ciccocioppo R., Heilig M. (2012). Stress-Related Neuropeptides and Addictive Behaviors: Beyond the Usual Suspects. – *Neuron.* – 76: 192-208.
27. Schwabe L., Wolf O.T., Oitzl M.S. (2010) Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neurosci and Behav Rev.* – 34: 584-591.
28. Schwabe L., Wolf O.T. (2012). Stress Modulates the Engagement of Multiple Memory Systems in Classification Learning. – *J Neurosci.* – 32 (32): 11042-11049.

29. Schwabe L., Joëls M., Roozendaal B., Wolf O.T., Oitzl M.S. (2012). Stress effects on memory: An update and integration. – *Neurosci and Biobehav Rev.* – 36:1740-1749.
30. Shors T.J. (2004) Learning During Stressful Times. *Learn Mem* 11:137-144.
31. Si W., Aluisio L., Okamura N., Clark S.D., Fraser I., Sutton S.W., Bonaventure P, Reinscheid RK (2010). Neuropeptide S stimulates dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex. – *J Neurochem.* – 115: 475-482.
32. Silva-Gómez A.B., Aguilar-Salgado Y., Reyes-Hernández D.O., Flores G. (2013). – Dexamethasone induces different morphological changes in the dorsal and ventral hippocampus of rats. – *J Chem Neuroanat.* – 47:71-78.
33. Tye K.M., Deisseroth K. (2012) Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. – *Nat Rev Neurosci.* – 13: 251-266.
34. Yuen E.Y., Liu W., Karatsoreos I.N., Ren Y., Feng J., Mc Ewen B.S., Yan Z. (2011). Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. – *Mol Psychiatry.* – 16:156-170.
35. Yoshida K., Kim J., Nakajima K., Oomura Y., Wayner M.J., Sasaki K. (2010). Electrophysiological effects of neuropeptide S on rat ventromedial hypothalamic neurons in vitro. – *Peptides.* – 31:712-719.
36. Waddell J., Bangasser D.A., Shors T.J. (2008) The Basolateral Nucleus of the Amygdala is Necessary to Induce the Opposing Effects of Stressful Experience on Learning in Males and Females. *J Neurosci.* – 28 (20): 5290-5294.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Революционный препарат для борьбы с рассеянным склерозом могут включить в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ

Международная федерация по борьбе с рассеянным склерозом (MSIF) рекомендовала препарат окрелизумаб компании Roche для включения в Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. В случае положительного решения миллионы пациентов по всем мире получат шанс на доступ к инновационному лечению одного из самых опасных неврологических заболеваний.

Рассеянный склероз (РС) – заболевание молодых людей, с которым они сталкиваются в самый активный период своей жизни, когда создают семью и успешно строят карьеру. Спустя всего 10-15 лет с дебюта заболевания человек теряет возможность самостоятельно передвигаться, пересаживаясь в инвалидное кресло. Ученые смогли найти решение для борьбы с рецидивирующим типом рассеянного склероза (PPC), однако самая сложная группа пациентов (с первично-прогрессирующим течением болезни – ППРС) долгое время оставалась без инновационной терапии. В 2017 году появился окрелизумаб – первый и единственный препарат от ППРС. Он может на 7 лет отодвинуть момент, когда пациенту, в силу нарастающей инвалидизации, необходимо постоянное использование инвалидного кресла.

Перечень основных лекарственных средств (Essential Medicines List) пересматривается ВОЗ каждые два года и формируется на основе рекомендаций экспертов и независимых организаций, занимающихся теми или иными заболеваниями.

По мнению ВОЗ, в лечении различных заболеваний необходимо предоставлять доступ к нескольким методикам, поэтому каждая организация обязана предложить три лекарственных средства. При формировании рекомендаций MSIF составила приоритетную шкалу препаратов, основываясь на их профилях эффективности и безопасности, переносимости, путях введения, безопасности приема по время беременности, наличия биоаналогов и прочего, для того, чтобы хотя бы один терапевтический подход отвечал потребностям большинства пациентов с РС.

Окрелизумаб отобран на основе обширных клинических данных и постмаркетингового опыта, как единственный препарат в терапии рецидивирующего (PPC) и первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС). В рекомендациях учитывалось, что окрелизумаб обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, и удобным (1 раз в полгода) режимом введения, что существенно снижает нагрузку на пациента и медицинские службы.

Включение препарата окрелизумаб в Перечень основных лекарственных средств будет означать тот факт, что в мире официально признана важность постоянной доступности данного препарата для лечения рассеянного склероза.

vidal.ru



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	
			<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
1.							
2.							
3.							

*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 заполнившим 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 само-тестирования (нужное подчеркнуть).

Подпись

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

Pharmkaz.kz – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».

