

Учредитель и издатель: Министерство
здравоохранения Республики Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы
лекарственных средств, изделий медицинского
назначения и медицинской техники»
www.dari.kz

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Г.Д. Бердимуратова

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
А.А. Рахметова

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
С.М. Адекенов (Казахстан)
А.А. Аканов (Казахстан)
В.Л. Багирова (Россия)
А.С. Бейсенбеков (Казахстан)
Э.М. Бисенбаев (Казахстан)
С.А. Баймуханов (Казахстан)
Э.С. Габриелян (Армения)
Ж.А. Доскалиев (Казахстан)
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)
И.Р. Кулмагамбетов (Казахстан)
Л.Ю. Пак (Казахстан)
К.Д. Рахимов (Казахстан)
К.У. Ушбаев (Казахстан)
Т.Ш. Шарманов (Казахстан)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
Д.М. Сабденалиев
З.Н. Сыбанкулова
А.У. Тулегенова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Н.У. Пернебекова

КОРРЕСПОНДЕНТ
О.Л. Богачева

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН И ВЕРСТКА
Н. Раймкулова

Адрес редакции:
050004, РК, г. Алматы
пр. Абылай хана, 63, оф. 208
тел.: +7 (727) 273-03-73
факс: +7 (727) 273-55-00
E-mail: A.Rahmetova@dari.kz
fler@dari.kz

ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ
ТОО РПИК «Дәуір»,
РК, г. Алматы, ул. Гагарина, 93
тел.: +7 (727) 394-39-22
Подписано к печати 09.02.2010 г.
Тираж 2100 экз.

ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Армения.

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

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	2
МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ <i>Тулегенова А.У.</i> Республика Казахстан – официальный наблюдатель Европейской фармакопейной комиссии	4
АКТУАЛЬНО <i>Поворознюк В.В.</i> Кальций и остеопороз: современный взгляд на проблему	9
ФАРМПРАКТИКУМ <i>Березняков И.Г.</i> Пути повышения приверженности к приему антибиотиков <i>Кузденбаева Р.С.</i> Плазменные и рекомбинантные факторы свертывания крови: риск развития ингибиторных форм гемофилии <i>Каирбеков А.К., Таганиязова Г.Ш., Оспанова Р.М., Ермошенко О.В., Увайсова А.М.</i> Перспектива применения препарата Липидекс СР в лечении пациентов пожилого возраста с ИБС <i>Ушкац Л.К., Айткенова А.М., Айтхожина Б.А., Ибрагимова М.З.</i> Бисоптад Плюс в лечении артериальной гипертензии	14 17 20 22
ПОИСК•ИССЛЕДОВАНИЯ•ЭКСПЕРИМЕНТЫ <i>Тельгузиева Ж.А.</i> Ингибиторы ЦОГ-2 в радиосенсибилизации рака шейки матки <i>Ким В.Б.</i> Возможности комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ антиоксидантами в повышении эффективности комплексного лечения злокачественных лимфом <i>Кабдрахманова Г.Б., Садыкова Г.М., Мавлюдова Н.М., Саханова С.К.</i> Фармакоэкономическая оценка эффективности применения антиоксидантов у больных дисциркуляторной энцефалопатией <i>Токтоналиева Н.У., Зурдинов А.З., Максұтов К.М.</i> Исследование антикоагулянтных и ангиопротекторных свойств растительных полифенолов	24 26 29 32
ГОСТЬ РЕДАКЦИИ Лекарство не имеет границ. Интервью с В.Н. Локшиным	34
БИОТЕХНОЛОГИИ <i>Филипп Маркус, Виктор Ф. Татсон</i> Низкомолекулярные гепарины: безопасность пациента и требования к клиническим данным для «генерических» биосимиляров	36
СЕРТИФИКАЦИЯ <i>Турысбекова Р.К.</i> Продукция, не соответствующая требованиям нормативных документов	42
Воспоминания о К.А. Абдуллине	44
МЕДТЕХНИКА <i>Нурмуханбетова Г.К., Кожакметов С.Н., Чуенбеков М.С., Рсалина Ж.А.</i> Зубные имплантанты и их доступность	46
ФАРМАКОНАДЗОР Безопасность лекарств	47
ПОЗДРАВЛЕНИЕ	48

ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
от 15 декабря 2009 г. №2135

Об утверждении Правил обеспечения лекарственными средствами граждан

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения» Правительство Республики Казахстан ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемые Правила обеспечения лекарственными средствами граждан.
2. Признать утратившими силу:

1) постановление Правительства Республики Казахстан от 6 октября 2006 г. №962 «Об утверждении правил обеспечения лекарственными средствами граждан» (САПП Республики Казахстан. 2006 г., №37, ст. 409);

2) постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 г. №1259 «О внесении изменений в постановление Правительства Республики Казахстан от 6 декабря 2006 г. №962» (САПП Республики Казахстан. 2007 г., №47, ст. 57).

3. Настоящее постановление вводится в действие по истечении десяти календарных дней со дня первого официального опубликования.

Премьер-министр Республики Казахстан Карим Масимов

Итоги 2009 года, задачи на 2010 год

1 февраля 2010 г. состоялась расширенная коллегия Министерства здравоохранения РК с участием Премьер-Министра РК Карима Масимова. На коллегии с докладом «Об итогах деятельности Министерства здравоохранения РК в 2009 году и задачах на 2010 год» выступил Министр здравоохранения РК Жаксылык Доскалиев.

На коллегии отмечалось, что по сравнению с 2008 г., в 2009 г. наблюдалось дальнейшее улучшение медико-демографической ситуации. Казахстан по сравнению с другими странами по рождаемости находится на 3-м месте. Показатель смертности (предварительные данные за 2009 г.) снизился на 8,3% – с 9,83 на 1000 населения в 2008 г. до 9,01 в 2009 г. Продолжительность жизни в 2008 г. составила 67,11 лет, в 2009 г. 68,5.

Показатель материнской смертности в 2008 г. по официальным данным составил 31,2 на 100 тыс. живорожденных. Сравнительный анализ структуры причин по предотвратимости показал, что за 2009 г. в 3 раза уменьшились случаи материнской смертности по предотвратимым причинам – с 62% в 2008 г. до 19,3%. При этом, почти в 3 раза выросла доля непредотвратимых причин материнской смертности – с 4,4% в 2008 г. до 14,7% в 2009 г.

Показатель младенческой смертности за 2009 г. снизился на 11,4% и составил 18,4 против 20,76 в 2008 г. Снижение данного показателя позволило Казахстану улучшить место в ГИК (Глобальном индексе конкурентоспособности) и занять 85 место против 87 в прошлом году.

Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы удалось снизить на 14% с 489,7 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 420,7 в 2009 г. В структуре общей смертности данный показатель остается на 1 месте, при этом доля смертности от данных заболеваний уменьшилась с 50,3 в 2008 г. до 46,6% в 2009 г.

В прошлом году удалось снизить заболеваемость туберкулезом в республике на 16,1% – с 125,5 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 105,5 в 2009 г., а также смертность на 26,1% – с 16,9 в 2008 г. до 12,5 на 100 тыс. населения в 2009 г. Теперь в рейтинге Глобальной конкурентоспособности Казахстан занимает 96 место против 94 в 2008 г.

За отчетный период отмечается снижение показателей смертности:

- от травм и отравлений на 13% с 125,6 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 109,5 в 2009 г.;
- от злокачественных новообразований на 7,4% с 114,9 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 106,4 в 2009 г.

Заболеваемость ВИЧ/СПИДом снизилась с 15,0 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 13,1 в 2009 г. По уровню распространения ВИЧ в рейтинге Глобальной конкурентоспособности Казахстан занял 15 место, против 23 в 2008 г.

В последние годы объем государственных расходов на систему здравоохранения увеличился в абсолютном исчислении с 134,7 млрд тенге в 2004 г. до 475,7 млрд тенге в 2009 г., в процентах к ВВП (с 2,3% в 2004 г. до 2,7% в 2009 г.).

С целью дальнейшего совершенствования системы управления отраслью здравоохранения с 1 января 2010 г. внедряется Единая национальная система здравоохранения. Заключены договора на предоставление медицинских услуг по оказанию стационарной и стационарнозамещающей помощи с 838 поставщиками.

Осуществлено авансирование за оказание медицинских услуг всем поставщикам в срок до 10 января 2010 г. в сумме 20 845 млн тенге (13,2%).

Кроме того, за период 2007–2009 гг. в республике построено 217 объектов здравоохранения, из которых в 2009 г. – 102 объекта здравоохранения, в том числе 10 – по проекту «Строительство 100 школ и 100 больниц».

Также в прошлом году Министерством здравоохранения проведена работа по двум направлениям «Дорожной карты».

1. Первое направление – «Ремонт и утепление школ, больниц и других социальных объектов»:

– отремонтировано 486 объектов здравоохранения на сумму 14 098,2 млн тенге, в т.ч. из республиканского бюджета – 10 068,2 млн тенге;

– создано 28 609 рабочих мест.

2. Второе направление – «Подготовка и переподготовка кадров»:

– прошли подготовку и переподготовку 1481 медицинских работников на сумму 267,7 млн тенге.

В 2010 г. запланирован ремонт 230 объектов здравоохранения в регионах на сумму 11 995,7 млн тенге, в т.ч. 8 875,6 млн тенге из республиканского бюджета. Будет создано 13 396 рабочих мест.

В соответствии с поручением Главы государства внедрена система единой дистрибуции лекарственных средств. По итогам закупа по 27 наименованиям размер условной экономии финансовых средств составил более 700 млн тенге, что составило 40% экономии.

В декабре 2009 г. Единым дистрибьютором проведен закуп лекарственных средств и изделий медицинского назначения для обеспечения ГОБМП на 2010 г. По предварительным итогам экономия составила свыше 4,5 млрд тенге, что составляет 13% от запланированной суммы.

В 2010 г. основные акценты будут сделаны на усилении профилактической направленности отрасли здравоохранения, в обеспечении граждан безопасными лекарствами и питанием.

Пресс-служба МЗ РК

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

от 13 ноября 2009 года №708

Зарегистрирован в МЮ РК 26. 11. 2009 г. №5911

Об утверждении Правил запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

В соответствии со статьей 84 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемые Правила запрета, приостановления или изъятия из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить в установленном законодательством порядке государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

3. Департаменту административно-правовой работы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Бисмильдин Ф.Б.) обеспечить официальное опубликование настоящего приказа в средствах массовой информации после его государственной регистрации.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.

5. Настоящий приказ вводится в действие со дня его первого официального опубликования.

Министр Ж. Доскалиев

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

№ 634 от 02 ноября 2009 г.

Зарегистрирован в МЮ РК 26.11.2009 г. №5897

Об утверждении Правил маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

В соответствии со статьей 75 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения», постановлением Правительства Республики Казахстан от 21 марта 2008 года № 277 «Об утверждении Технического регламента «Требования к упаковке, маркировке, этикетированию и правильному их нанесению» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемые:

1) Правила маркировки лекарственных средств, согласно Приложению 1;

2) Правила маркировки изделий медицинского назначения и медицинской техники, согласно Приложению 2.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить в установленном законодательством порядке государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

3. Департаменту административно-правовой работы (Бисмильдин Ф.Б.) обеспечить в установленном законодательством порядке официальное опубликование настоящего приказа в средствах массовой информации после его государственной регистрации.

4. Признать утратившими силу:

1) приказ и.о. Председателя Агентства Республики Казахстан по делам здравоохранения от 30 ноября 2000 года № 756 «Об утверждении Правил маркировки потребительской упаковки и инструкции для потребителя по применению лекарственного средства (аннотации-вкладыша)» (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за № 1346);

2) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 17 февраля 2004 года № 160 «Об утверждении Инструкции по составлению текстов инструкций по применению лекарственного средства для специалистов и потребителей (аннотация-вкладыш) и внесении изменений в приказ и.о. Председателя Агентства Республики Казахстан по делам здравоохранения от 30 ноября 2000 года № 756 «Об утверждении Правил маркировки, оформления потребительской упаковки и инструкции для потребителя по применению лекарственного средства (аннотации-вкладыша)» (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за № 2722);

3) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 ноября 2007 года № 697 «Об утверждении Правил по составлению текстов Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 17 февраля 2004 года № 160 «Об утверждении Инструкции по составлению текстов инструкций по применению лекарственного средства для специалистов и потребителей (аннотация-вкладыш) и внесении изменений в приказ и.о. Председателя Агентства Республики Казахстан по делам здравоохранения от 30 ноября 2000 года № 756 «Об утверждении Правил маркировки, оформления потребительской упаковки и инструкции для потребителя по применению лекарственного средства (аннотации-вкладыша)» (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за №5040, опубликованный в газете «Юридическая газета» от 22 января 2008 г. № 9 (1409)).

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.

6. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр Ж. Доскалиев

Республика Казахстан – официальный наблюдатель Европейской фармакопейной комиссии

А.У. ТУЛЕГЕНОВА

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», г. Алматы



Европейская фармакопейная комиссия учреждена при Совете Европы с целью подготовки и утверждения монографий Европейской фармакопеи. Секретариат Европейской фармакопейной комиссии впоследствии был преобразован в Европейский директорат по контролю качества лекарственных средств и медицинских услуг Совета Европы (EDQM).

Периодичность сессий Европейской фармакопейной комиссии установлена с 1964 г. и постоянно до настоящего времени (три раза в год – обычно в марте, июне и ноябре).

На сессиях Европейской фармакопейной комиссии рассматривается широкий круг вопросов и проблем, прежде всего, утверждаются проекты монографий, предназначенные для включения в Дополнения к текущему изданию и следующее издание Европейской фармакопеи, заявки на разработку новых и пересмотр существующих монографий. Обязательными являются вопросы взаимодействия с регуляторными и экспертными органами Европы (ЕМЕА), США (FDA) и других стран, а также ВОЗ (WHO). Значительное внимание комиссии занимают вопросы трехсторонней гармонизации требований Евро-

пейской фармакопеи, Фармакопеи США и Японской фармакопеи в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации медицинских продуктов (ICH). Предметом обсуждения комиссии является взаимодействие EDQM с производителями лекарственных средств, инспектирующими органами и другими организациями. Систематически заслушиваются отчеты групп экспертов, занимающихся экспертизой проектов монографий и их доказательной базы, а также различных рабочих комиссий по их подготовке.

В состав Европейской фармакопейной комиссии входит 37 стран-членов и 23 наблюдателя (по состоянию на 2009 г.). Из числа стран бывшего СССР первыми наблюдателями в комиссии стали Грузия и Украина, в июне 2006 г. положительное решение было принято в отношении Республики Казахстан и Российской Федерации, далее в статус наблюдателей последовательно вступили Республика Беларусь, Молдова и Армения.

Статус страны-наблюдателя позволяет решать следующие вопросы:

- изучение европейского опыта в области стандартизации и контроля качества лекарственных средств;
- определение национальных подходов и путей развития в данной области;
- гармонизация требований к качеству и безопасности лекарственных средств с международными, в том числе европейскими стандартами;
- вступление в Единую сеть официальных лабораторий по контролю качества лекарственных средств EDQM (OMCL);
- участие в работе экспертных групп;
- участие в образовательных программах, проводимых EDQM;
- привлечение к научным исследованиям, выполняемым под эгидой Европейской фармакопеи.

За трехлетний период пребывания Республики Казахстан в статусе страны-наблюдателя были осуществлены значительные шаги в развитии национальных требований к качеству и безопасности лекарственных средств, которые стали возможны благодаря приобретению европейского опыта в данной области. В первую очередь, проведена гармонизация значительной их части с Директивами ЕС, например, в области регистрации лекарственных средств, разработки национальных стандартов обеспечения качества (GMP, GDP, GPP, GLP, GCP), проведения испытаний стабильности и др.

Концепция гармонизации реализована путем создания национального фармакопейного стандарта – Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) /1/, в основу которой положены принципы, методы и методики



Представители стран-наблюдателей в Европейской фармакопейной комиссии.

Европейской фармакопеи. Благодаря гармонизированности ряда ее требований в рамках ICH достигнута гармонизация национальных стандартов с Фармакопеей США и Японской фармакопеей. Вопросы гармонизации фармакопейных стандартов подробно освещены в работе /2/.

Двухчастная структура большинства монографий ГФ РК является наиболее целесообразной формой выражения этой концепции, когда общая (европейская) часть идентична соответствующей статье Европейской фармакопеи, а следующая за ней национальная часть, обозначенная гербом Республики Казахстан, отражает особенности подходов к качеству лекарственных средств в стране /3–7/. Европейская часть монографий распространяется на лекарственные средства, произведенные в условиях Надлежащей производственной практики (GMP), а национальная часть регламентирует требования к лекарственным средствам, не произведенным в соответствии с указанными правилами. Первое издание ГФ РК включает в себя два тома, первый из которых посвящен изложению общих разделов и общих монографий, а второй содержит, в основном, монографии на фармацевтические субстанции, лекарственное растительное сырье, лекарственные препараты, медицинские иммунобиологические препараты.

Создание ГФ РК потребовало унификации терминологической системы, без которой невозможно однозначное понимание регламентируемых ею стандартов и положений. Включение в систему стандартных терминов Европейской фармакопеи, утвержденных EDQM, позволяет не только унифицировать, но и достичь гармонизации терминов ГФ РК. Пятое издание «Стандартные термины» Европейской фармакопеи охватывает 479 понятий, относящихся к дозированным лекарственным формам, путям введения, контейнерам и переведенных на 27 европейских языков /8/. Фармакопейным центром принято предложение EDQM о включении в приведенный перечень терминов на казахском языке. В настоящее время работа по переводу стандартных терминов Европейской фармакопеи завершена и передана в EDQM для опублико-

вания в следующем дополненном издании.

Включение испытательных лабораторий республики в Единую сеть официальных лабораторий EDQM продиктовано необходимостью координации деятельности в области контроля качества, признания результатов испытаний и использования ее конфиденциальной информации. Единая форма и равный уровень функционирования системы обеспечения качества в официальных лабораториях сети OMCL позволяет осуществлять взаимный обмен результатами испытаний в контроле продукции серийного производства и рыночном надзоре за лекарственными средствами, получать доступ к базе данных по контрафактным и фальсифицированным лекарственным средствам, принимать участие в международных арбитражных испытаниях, проводить научные исследования в рамках Европейской фармакопеи и т.п.

Реализация поставленной цели возможна путем:

- внедрения систем обеспечения качества;
- организации аудитов лабораторий специалистами EDQM и сети OMCL;
- повышения уровня выполнения испытаний (PTS);
- проведения тренингов персонала (по методам и методикам испытаний, обеспечению качества в сети OMCL).

В настоящее время РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК при финансовой поддержке Всемирного банка развития предприняты активные действия по вступлению Испытательного центра в Единую сеть OMCL. С этой целью группой экспертов EDQM проведена предварительная оценка соответствия лабораторий Испытательного центра требованиям международного стандарта ISO 17025, предъявляемым в сети OMCL, в том числе технической оснащенности и компетентности персонала.

В процессе аудита экспертами проведено обучение специалистов Испытательного центра по следующим основным вопросам:

- система менеджмента качества по стандарту ИСО/МЭК 17025

(требования к испытательным лабораториям);

- несоответствие спецификаций, требующих корректирующих мер;
- программа стандартных образцов Европейской фармакопеи;
- применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- недостоверность измерений.

По мнению экспертов EDQM, лаборатории Испытательного центра в основном соответствуют международным требованиям, а уровень их технической оснащенности позволяет участвовать в ряде исследований, осуществляемых OMCL. В результате аудита выработаны рекомендации по приведению деятельности Испытательного центра в полное соответствие предъявляемым требованиям.

Согласно данным рекомендациям предусмотрены следующие мероприятия:

- разработка и внедрение системы менеджмента качества в соответствии с международными требованиями EN ISO/IEC 17025:2005/OMCL;
- участие в международных сличительных испытаниях, проводимых EDQM;
- разработка и внедрение программного обеспечения «Лабораторные информационные системы менеджмента» (LIMS);
- аккредитация на соответствие международным требованиям EN ISO/IEC 17025:2005/OMCL.

Одним из обязательных условий наблюдательской деятельности стран в Европейской фармакопейной комиссии является участие в ее регулярных сессиях. С момента включения в состав комиссии представители Казахстана приняли участие в работе 9 сессий. Последняя 135-я сессия Европейской фармакопейной комиссии прошла 1–2 декабря 2009 г., после завершения которой специально для регуляторных/экспертных органов стран-наблюдателей было проведено консультативное совещание. Исключительная значимость совещания для эффективной наблюдательской деятельности стран требует детального освещения его хода и решений в настоящей публикации.

Участие в консультативном совещании 3–4 декабря 2009 г. заявил практически полный состав наблюдателей, включая Австралию,

Бразилию, Канаду, Мадагаскар, Малайзию, Тунис, а также ряд постсоветских республик. Функции модераторов совещания исполнили Председатель Европейской фармакопейной комиссии профессор Хендрик Дж. Де Йонг и директор EDQM доктор Сюзанна Кайтель. Рабочим языком совещания традиционно был принят английский язык.

Программа совещания охватывала широкий круг вопросов вводного характера, необходимых для понимания идеологии и принципов Европейской фармакопеи, структуры и деятельности EDQM, а также процедур, лежащих в основе функционирования Европейской фармакопейной комиссии как утверждающего органа. Вниманию участников были представлены доклады на актуальные темы, подготовленные ведущими специалистами EDQM:

- Общие представления о структуре EDQM и регуляторной системы Европы (д-р Сюзанна Кайтель, директор EDQM);

- Европейская фармакопея: как мы работаем (г-жа Кэти Вилль, руководитель Департамента Европейской фармакопеи);

- Как читать Европейскую фармакопею (д-р Эммануэль Шартон, заместитель руководителя Департамента Европейской фармакопеи);

- Контроль примесей в Европейской фармакопее (д-р Мишель Вирье, заместитель руководителя Департамента Европейской фармакопеи);

- Обзор политики и процесс аттестации/распространения стандартных образцов Европейской фармакопеи (д-р Андрэ Лоди, руководитель Лабораторного департамента, г-н Венсан Эглофф, руководитель Отдела стандартных образцов и управления их поставками);

- Биологические стандартные препараты (д-р Карл-Хайнц Буххайт, заместитель руководителя Департамента биологической стандартизации, сети OMCL и здравоохранения);

- Сертификация на соответствие монографиям Европейской фармакопеи: процедура, область и место в регуляторной структуре (г-жа Элен Бругуера, заместитель руководителя Департамента сертификации);

- Единая сеть OMCL: легальная база, область и перспективы для

сотрудничества (г-н Жан-Марк Спизер, руководитель Департамента биологической стандартизации, сети OMCL и здравоохранения);

- Борьба с фальсификацией: Конвенция Совета Европы против фальсификации медицинских продуктов и подобных преступлений, представляющих угрозу общественному здоровью (проф. Хендрик Дж. Де Йонг, Председатель Европейской фармакопейной комиссии).

После презентаций для наблюдателей было организовано посещение Лабораторного департамента EDQM с целью ознакомления с его деятельностью. В структуре Лабораторного департамента представлены зоны хроматографического анализа (жидкостная хроматография, газовая хроматография, хроматомасс-спектрометрия) и физико-химических испытаний. Специальная конструкция помещений, системы общей и индивидуальной вентиляции/кондиционирования, уровень технического оснащения, программное обеспечение LIMS и многие другие условия соответствуют строгим требованиям, предъявляемым к лабораториям подобного уровня, что обеспечивает высокое качество выполняемых испытаний.

Одним из важнейших аспектов деятельности EDQM является получение и аттестация стандартных образцов Европейской фармакопеи. Вниманию наблюдателей был представлен полный производственный цикл – получение, очистка, фасовка, упаковка, аттестация, маркировка, хранение, дистрибуция/реализация химических стандартных образцов (CRS). Особая система обеспечения качества стандартных образцов, действующая в производстве, характеризуется уникальностью и обосновывает высокий уровень их надежности в аналитических испытаниях.

Второй рабочий день консультативного совещания был посвящен вопросам взаимодействия EDQM и стран-наблюдателей, определению сфер общих интересов. В процессе интерактивного общения делегациями представлен собственный опыт и достижения в организации государственного контроля качества лекарственных средств, проведении процедуры государственной регистрации лекарственных средств, разработке национальных

путей развития фармакопейных стандартов. Участниками совещания были рассмотрены и обсуждены презентации:

- регулирование и контроль качества лекарственных средств в Армении;

- статус Европейской фармакопеи в Австралии;

- Центр по оценке и испытаниям в здравоохранении (Республика Беларусь);

- роль Национальной фармакопеи в Бразилии;

- Государственная фармакопея Республики Казахстан – главный стандарт качества и безопасности лекарственных средств;

- два года сотрудничества с EDQM (Российская Федерация);

- Государственная фармакопея Украины: достижения и проблемы;

- роль Европейской фармакопеи в США.

Своевременной и полезной для профессиональной деятельности оказалась консультативная часть совещания, включавшая сессию вопросов и ответов как в публичной форме, так и в форме «one-to-one». На полный перечень вопросов, заданных делегацией Казахстана по различным аспектам Европейской фармакопеи (например, условия применения монографий 2.9.40 «Однородность содержания» и 2.9.5/6 «Однородность массы/содержания» и др.), получены исчерпывающие ответы со стороны ведущих специалистов EDQM. В заключение участниками совещания были выработаны рекомендации для дальнейшего сотрудничества и определены пути активного вовлечения наблюдателей в процесс развития фармакопейных стандартов.

На совещании стран-наблюдателей в Совете Европы была представлена Государственная фармакопея Республики Казахстан, что по существу является неординарным событием для страны. Высокий интерес проявлен EDQM к национальным монографиям ГФ РК на отечественные виды лекарственных растений, например, полынь гладкую, кермек Гмелина, молочай джунгарский и др. В процессе обсуждения доклада ведущими специалистами EDQM предложено включить ряд монографий ГФ РК на лекарственное растительное сырье в Европейскую фармакопею. Однако данное предложение подразуме-

вадет, что процесс включения национальных монографий в Европейскую фармакопею представляется далеко не процедурным, а связан с обстоятельной экспертизой доказательной базы научных данных, положенных в основу монографий, а также необходимостью неоднократного воспроизведения в сети OMCL результатов аналитических испытаний и подтверждения регламентируемых норм. После презентации первого издания ГФ РК на государственном языке в двух томах было вручено директору EDQM доктору Сюзанне Кайтель.

В июле 2009 г. Фармакопейной конвенцией США принято решение о включении Республики Казахстан в статус страны-наблюдателя, за которым последовало приглашение к участию в ее ежегодных сессиях. На сентябрьской сессии Республику Казахстан представляли генеральный директор РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК Г.Д. Бердимуратова и директор Испытательного центра А.Т. Кабденова. Следующая сессия Фармакопейной конвенции США состоится в апреле 2010 г. в Вашингтоне, заявка на участие в которой от Республики Казахстан уже принята руководством Конвенции.

Фармакопейная конвенция США, будучи негосударственной организацией, осуществляет разра-

ботку и издание Фармакопеи США – Национального формуляра, занимается производством и аттестацией стандартных образцов, научной и образовательной деятельностью. Очевидно, аспекты сотрудничества регуляторных и экспертных органов Казахстана с Фармакопейной конвенцией США предусматривают развитие тех же направлений, что и в случае с EDQM. Однако приобретенный за трехлетний период опыт наблюдательской деятельности в Европе позволит Казахстану активнее проводить гармонизацию национальных фармакопейных стандартов, достичь более глубокого и критического осмысления политики в области качества лекарственных средств в интересах охраны здоровья населения.

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Астана: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, 2008. Т. 1, 2 (рус. и каз. яз.).
2. Тулегенова А.У. Гармонизация – уникальный путь развития фармакопейных стандартов // Фармация Казахстана, 2009. – №5. – С. 9–10.
3. Тулегенова А.У. Создание Государственной фармакопеи Республики Казахстан – насущное требование времени // Ремедиум, 2007. – №10. – С. 62–65.
4. Тулегенова А.У. Государственная фармакопея Республики Казахстан – главный стандарт качества лекарственных средств // Материалы III съезда вра-



Вручение первого издания ГФ РК Директору EDQM доктору Сюзанне Кайтель.

чей и провизоров Казахстана. – Астана, 2007. Т. 2. – С. 319–321.

5. Тулегенова А.У. Концепция эффективности и безопасности лекарственных средств в Государственной фармакопее Республики Казахстан // Материалы III съезда врачей и провизоров Казахстана. – Астана, 2007. Т. 2. – С. 321–323.

6. Тулегенова А.У. Концепция введения монографий на лекарственные препараты в Государственную фармакопею Республики Казахстан // Фармация Казахстана, 2008. – №10. – С. 8–12.

7. Тулегенова А.У. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Концепция введения монографий на лекарственные препараты: Сборник докладов Международной конференции «Стандартизация качества лекарственных средств. Гармонизация требований». – М., 2008. – С. 54–58.

8. Standard terms. 5-th edition. – EDQM, Council of Europe, 2004, 375 p.

О лицензировании лекарственных средств и фармацевтических субстанций

18 января 2010 г. в Алматы состоялся семинар по изучению порядка ввоза на территорию таможенного союза лекарственных средств, фармацевтических субстанций, органов и (или) тканей человека, крови и ее компонентов. В семинаре приняли участие сотрудники Департамента комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК по г. Алматы, представители фармацевтической общественности и участники фармацевтического бизнеса в Казахстане.

С разъяснением данного положения перед собравшейся фармацевтической общественностью Алматы выступили заместитель председателя Департамента комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК по г. Алматы Е.С. Оспанов и президент Ассоциации поддержки и развития фармацевтической деятельности З. Сыбанкулова.

При формировании Таможенного союза на период до гармонизации законодательных актов и стандартов в сфере обращения лекарственных средств введено лицензирование лекарственных средств и фармацевтических субстанций, а также экспорта/импорта органов и (или) тканей человека, крови и ее компонентов. Лицензирование импорта лекарственных средств и фармацевтических субстанций, а также экспорта/импорта органов и (или) тканей человека, крови и ее компонентов будет осуществляться Комитетом контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК и его территориальными подразделениями.

В рамках Таможенного союза одним из элементов единой торговой политики в отношении третьих стран являются единые меры нетарифного регулирования.

Применение мер регулирования, затрагивающих внешнюю торговлю товарами, включенными в Единый перечень, а также применение тарифной квоты реализуется путем лицензирования экспорта и (или) импорта товаров.

Таким образом, с 1 января 2010 г. взамен письма-согласования на ввоз лекарственных средств будет выдаваться лицензия, представляющая право на импорт лекарственных средств и фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями Соглашения.

Кроме того, для выдачи лицензий и приложений к ним действительны имеющиеся бланки до обеспечения бланками нового образца.

А. Рахметова

Кальций и остеопороз: современный взгляд на проблему

В.В. ПОВОРОЗНЮК, д.м.н.

Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Традиция применения кальция в лечебных целях известна давно. Еще во времена Гиппократом одним из самых популярных лекарственных средств был мел. К нему и сейчас неравнодушны беременные женщины, которым кальций необходим для формирования костной системы будущего ребенка. Многолетними исследованиями доказана чрезвычайная важность кальция для обеспечения жизнедеятельности человеческого организма. В теле взрослого человека содержится в среднем примерно 1000 г (25000 ммоль) кальция, из которых 99% приходится на скелет. Преобладающим компонентом костной ткани является гидроксил-апатит, основная формула которого – $\text{Ca}_{10}^{2+}(\text{H}_3\text{PO}_4)^{-2}(\text{PO}_4)^{-3}(\text{OH})_2$. Вне костной ткани содержится около 22,5 ммоль кальция, из них 9 ммоль приходится на плазму. Между костной тканью и внеклеточной жидкостью постоянно осуществляется обмен кальцием: в течение суток в среднем обменивается 500 ммоль. Физиологической активностью обладает не весь кальций плазмы, а только его ионизированная форма, поэтому концентрация Ca^{++} поддерживается на определенном уровне и тщательно регулируется гормональными механизмами, направленными на сохранение стабильных показателей. Кальций обеспечивает в организме ряд жизненно важных функций: структурную (основной компонент костной ткани и зубов), нейро-мышечную (контролирует и обеспечивает возбудимость, освобождение медиаторов, сокращение и расслабление мышц, в том числе сократительную способность миокарда), ферментную (ко-фактор компонентов свертывающей системы), сигнальную (внутриклеточный вторичный мессенджер).

Не менее древние корни имеет

проблема остеопороза – системного заболевания скелета, характеризующегося низким количеством костной массы и микроструктурными повреждениями костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости кости и, соответственно, увеличению риска переломов. В последнее время проблема приобрела особую окраску вследствие двух тесно связанных демографических процессов: существенного увеличения популяции старых людей и, соответственно, количества женщин в постменопаузальном периоде жизни. Приблизительно у каждой третьей женщины после 65 лет встречается, по крайней мере, один перелом костей. Остеопоротические переломы существенно влияют на заболеваемость и смертность. Переломы бедра приводят к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12–15%. После перелома бедра около 50% пациентов не могут передвигаться без посторонней помощи, а треть утрачивает способность к самообслуживанию. Суммарный риск остеопоротических переломов в возрасте 50 лет составляет 39,7% для женщин и 13,1% для мужчин. Каждую 4-ую из 10 женщин подстерегает один или более остеопоротических переломов в течение жизни.

Когда кальций и остеопороз впервые встретились на страницах ученых трактатов, доподлинно неизвестно. Одно из документальных подтверждений такой встречи датировано 1890 г. В это время в Дерпте (ныне Тарту) А. Логиновым защищена диссертация на степень магистра ветеринарных наук «К вопросу об остеопорозе как самостоятельной болезни у лошадей». На основании выполненной работы автор сделал следующие основные выводы:

– остеопороз развивается пре-

имущественно у молодых лошадей под влиянием неправильного кормления;

– бедность содержания в корме извести при развитии этой болезни играет первенствующую роль;

– профилактика имеет перво-степенное значение;

– диетический способ лечения самый надежный.

Чтение этих выводов может вызывать улыбку, но вместе с тем, актуальность большинства из них не утрачена и в наше время. Таким образом, низкое содержание кальция в продуктах питания приводит к развитию остеопороза, а «диетический» способ профилактики и лечения является главным.

Известно, что концентрация кальция в сыворотке крови человека держится на постоянном уровне (2,25–2,75 ммоль/л) и тщательно контролируется (дневные колебания составляют 3–4%). Внеклеточный ионизированный кальций (меньше 1% общего содержания кальция в организме) является метаболически активной фракцией. Уровень ионизированного кальция и, следовательно, кальция сыворотки крови зависит от взаимодействия процессов, протекающих в кишечнике, почках и скелете, и контролируется тремя кальций-регулирующими гормонами – паратиреоидным, кальцитриолом и кальцитонином. Наиболее важен паратиреоидный гормон, который быстро (время действия – минуты) повышает уровень кальция, влияя на все три органа-«мишени»: увеличивает костную резорбцию, абсорбцию кальция в кишечнике и почечную канальцевую реабсорбцию кальция.

Кальцитриол увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике и резорбцию костной ткани. Выделение данного гормона обуславливает низкий уровень кальция в сыворотке крови, однако, в отличие от паратиреоидного гормона, кальцитриол действует более медленно (от нескольких часов до дней). Данный гормон является производным витамина D или «прогормона», который поступает с пищей (холекальциферол) и синтезируется в коже при воздействии ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола. После гидроксирования в печени он превращается в $25(\text{OH})\text{D}_3$ (кальцидиол), а после гидроксирования в

митохондриях почек (при непосредственном участии А-гидроксилазы) – в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол). По механизму действия кальцитриол

в скелете, костная ткань является основным депо данного иона. В случае кальциевого дефицита (отрицательного кальциевого баланса)

периоды (табл. 1). В настоящее время в развитых странах мира придерживаются норм суточного потребления кальция, приведенных в таблице 1. Показано, что ранее принятая в ряде стран норма (800 мг/сут.) недостаточна; описан отрицательный баланс кальция у 34% обследуемых при таком потреблении, способствующий развитию остеопороза и его осложнений. При увеличении поступления кальция до 1200 мг/сут. баланс становится положительным, а при дальнейшем увеличении (до 2300 мг) улучшения в балансе не наступает.

Основными источниками кальция являются молочные (молоко, творог, твердые сыры и т.д.) и рыбные продукты, лесные орехи, цветная и морская капуста. Усвоению кальция препятствуют продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень), а также заболелания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь, хронические гепатиты и др.). Поэтому рекомендации о профилактике остеопороза с помощью богатых кальцием пищевых продуктов не оправдали полностью возложенных на них надежд.

Кроме того, данные по фактическому питанию свидетельствуют о том, что почти во всех экономически развитых странах люди старших возрастных групп употребляют значительно меньше кальция, чем того требуют физиологические нормы. Так, исследованиями сотрудников Института геронтологии АМН Украины установлено, что содержание кальция в пищевом рационе женщин украинской популяции значительно ниже рекомендованной нормы (рис. 1).

Таблица 1. Оптимальные суточные дозы потребления кальция для профилактики остеопороза (Рекомендации Американского национального института здоровья, 1994)	
Возраст	Суточная доза кальция (мг)
Младенцы: до 6 месяцев от 6 месяцев до 1 года	400 600
Дети: 1–5 лет 6–10 лет	800 1200
Подростки и люди молодого возраста (11–24 года)	1200 – 1500
Мужчины: 26–65 лет 65 лет и старше	1000 1500
Женщины: от 24 лет до менопаузы беременные и кормящие: до 19 лет старше 19 лет в постменопаузальном периоде: без заместительной гормональной терапии на фоне заместительной гормональной терапии	1000 1600 1600 1200 1500 1000

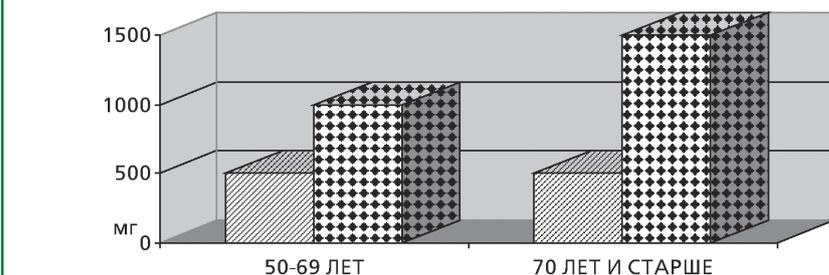
напоминает стероидные гормоны. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой стимулирует синтез специфического гликопротеида (кальций-связывающего белка кальбиндина D). Кальбиндин D располагается на поверхности клеток слизистой и, благодаря своей высокой способности связывать ионизированный кальций, облегчает его транспорт в клетку. При непосредственном воздействии Са-АТФазы ионизированный кальций из клетки попадает в кровяной ток.

При увеличении уровня кальция в крови быстро активизируется выделение клетками щитовидной железы кальцитонина, пептидного гормона, состоящего из 32 аминокислот, который уменьшает активность остеокластов, способствует поддержанию кальциевого гомеостаза, предотвращает дальнейшее разрушение костной ткани. Ввиду того что 99% кальция находится

гомеостатические механизмы будут работать в ущерб кости (разрушать ее) для нормализации уровня кальция в сыворотке крови.

В 1994 г. опубликованы рекомендации Американского национального института здоровья в отношении адекватного приема кальция в различные возрастные

Рисунок 1. Содержание кальция в фактическом рационе питания женщин украинской популяции в постменопаузальном периоде в зависимости от возраста /1/



Примечание:

- ▨ уровень фактического употребления
- ▣ рекомендованная норма потребления

Адекватное количество кальция и витамина D в фактическом рационе питания необходимо для развития нормального скелета. Уровень потребления кальция, особенно в период роста, играет важную роль в формировании пика костной массы, максимального количества костной массы, накапливаемого в период развития скелета, от которого в дальнейшем зависит возникновение остеопороза. При сниженных показателях пика костной массы вероятность развития заболевания и его осложнений значительно выше. Периоды активного накопления костной массы и интенсивного роста совпадают во времени. В этот период большое значение имеют уровень потребления кальция с едой и физическая активность, которые определяют, соответственно, 3–5% и 4–7% накопления костной массы в период развития скелета. При соблюдении условий достаточного потребления кальция и надлежащем уровне физической активности риск остеопоротических переломов бедренной кости снижается на 50%. Минеральная плотность КТ у детей и подростков является одним из основных факторов, которые влияют на уровень детского травматизма. Применение достаточного количества кальция предотвращает переломы в детском возрасте.

Вместе с тем, при изучении фактического питания детей и подростков Украины нами установлен существенный дисбаланс в употреблении основных микроэлементов. Так, 27,8% мальчиков и 27,3% девочек в возрасте 11–13 лет, проживающих в большом промышленном городе, 45,5 и 43,6% – в районном центре и 75 и 87,5% – в селе потребляют меньше 400 мг кальция в сутки при норме 1200–1500 мг/сутки. Меньше 700 мг/сутки кальция употребляют 63,9% мальчиков и 54,5% девочек большого промышленного города, 95,5 и 85,5% – районного центра и 100% мальчиков и девочек, проживающих в селе.

Поддержание кальциевого баланса в организме зависит не только от его количества в пище, но и от интенсивности всасывания в кишечнике, на которую, в свою очередь, оказывают влияние многие факторы. К их числу можно от-

нести функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, характер соединений кальция в пищевых продуктах и их количество, обеспеченность витамином D, соотношение кальция и других минеральных веществ.

Изменение кальций-фосфорного гомеостаза наблюдается при наиболее распространенных типах инволюционного остеопороза: постменопаузального и сенильного. У женщин с постменопаузальным остеопорозом снижается интенсивность синтеза кальцитриола, так как эстрогены определяют активность 1α -гидроксилазы – фермента, превращающего в почках кальцидиол в самую активную форму витамина D_3 – кальцитриол, который принимает непосредственное участие в абсорбции кальция в тонком кишечнике. Таким образом, дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде нарушает баланс между уровнем кальция в сыворотке крови, паратиреоидным гормоном, кальцитриолом и кальцитонином, что наряду с повышением интенсивности резорбции костной ткани приводит к возникновению постменопаузального остеопороза.

Одной из основных причин сенильного остеопороза у мужчин и женщин является уменьшение абсорбции кальция в кишечнике вследствие снижения употребления витамина D и образования его в коже. Пониженное содержание кальция в фактическом рационе питания также способствует снижению абсорбции макроэлемента и его уровня в крови. При сенильном остеопорозе наблюдается недостаточное усвоение кальция, играющее, по-видимому, наиболее важную роль в патогенезе заболевания. Мальабсорбция кальция способствует дефициту витамина D, однако наибольшее значение в патогенезе заболевания имеет дефицит активных метаболитов витамина D в крови и костной ткани, где кальцитриол участвует в ее минерализации. Концентрация кальцитриола в крови определяется скоростью его образования и снижается с возрастом из-за инволюционных изменений в почках и уменьшения активности фермента 1α -гидроксилазы. Данный фермент находится под влиянием многих регулирующих факторов, главный

из которых – паратиреоидный гормон. В свою очередь, одной из важнейших физиологических функций кальцитриола является контроль секреции и синтеза данного гормона. Секреция паратиреоидного гормона увеличивается при низком уровне кальция в крови (вторичный гиперпаратиреоз) и снижается при повышении уровня кальцитриола, рецепторы к которому расположены в клетках паращитовидных желез. Существенная роль в патогенезе сенильного остеопороза отводится дефициту рецепторов $1,25(OH)_2D_3$ в желудочно-кишечном тракте и костной ткани, а также выраженной пролиферации паратиреоидных клеток.

Вторичный гиперпаратиреоз встречается при различных формах вторичного остеопороза, вызванного другими, чем менопауза и старение, причинами: глюкокортикоид-индуцированным (глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция в кишечнике) остеопорозе, гепарин-индуцированным остеопорозе (гепарин обладает кальций-связывающими свойствами, что приводит к снижению абсорбции кальция), эндокринном остеопорозе (при гипертиреозе и сахарном диабете наблюдается мальабсорбция кальция), при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (состояние после гастрэктомии, болезнь Крона и др.), при беременности и лактации.

Беременность является своеобразным стрессовым состоянием относительно кальциевого метаболизма матери. Увеличение объема плазмы приводит к интенсификации ее почечной фильтрации, что повышает потерю кальция и способствует возникновению физиологической гиперкальциурии. Кроме того, 30 г кальция транспортируется из организма матери трансплацентарно для обеспечения нормального формирования плода. Для удовлетворения растущих потребностей в кальции увеличивается его абсорбция в тонком кишечнике. В случае недостаточного поступления макроэлемента алиментарным путем, при нарушении его всасывания и реабсорбции в почечных канальцах увеличивается продукция паратиреоидного гормона, который увеличивает резорбцию костной ткани. Проведенные нами исследо-

вания беременных, проживающих в Киеве, выявили достоверное снижение плотности костной ткани во втором и третьем триместре беременности по сравнению с первым, обусловленное, в первую очередь, пониженным содержанием кальция в фактическом рационе питания /2; 3/.

Таким образом, собственные исследования и анализ литературы свидетельствуют о необходимости использования кальция в первичной (с целью формирования скелета с максимальными прочностными характеристиками) и вторичной (для предупреждения дальнейшей потери костной ткани при установленных структурно-функциональных нарушениях костной ткани) профилактике, а также в лечении остеопороза и его осложнений.

Кальций – главное негормональное средство, которое применяется для профилактики остеопороза. Последние сообщения указывают на то, что дополнительное введение кальция (0,5–1,5 г/день) уменьшает постменопаузальную потерю костной ткани. Применение кальция способствует снижению частоты переломов позвонков, перелома бедра в старости. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении на 60% числа переломов бедренной кости среди мужчин и женщин, содержание кальция у которых в фактическом рационе питания составило более 700 мг/день по сравнению с теми, кто принимал его меньше 500 мг/день.

Адекватное применение кальция и витамина D рассматривается как один из наиболее рациональных подходов к профилактике остеопороза. У взрослых людей адекватное потребление кальция достоверно ассоциируется со снижением скорости потери костной массы и риска переломов костей скелета. Важно, что другие компоненты диеты не влияют так существенно на частоту переломов шейки бедренной кости, а тенденция к увеличению риска переломов сохраняется даже после исключения потенциального влияния других факторов, содействующих развитию остеопороза (курение, прием алкоголя, уровень физической активности и масса тела). Прием кальция в адекватном количестве

приводит к стабилизации минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин и женщин пожилого и старческого возраста, снижению уровня биохимических маркеров, которые характеризуют резорбцию костной ткани, в том числе и у женщин в раннем постменопаузальном периоде, коррекции индуцируемого паратиреоидным гормоном увеличения костного обмена.

Прием 1 г кальция в вечерние часы в раннем постменопаузальном периоде приводит к снижению резорбции костной ткани. Известно, что у женщин в пременопаузальном и постменопаузальном периодах наблюдаются циркадные изменения резорбции с максимальной ее выраженностью в ранние утренние часы, которые отображают циркадные колебания синтеза паратиреоидного гормона. Поэтому препараты кальция наиболее эффективны при приеме в вечерние часы.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что на фоне приема кальция в рекомендованных дозах побочные эффекты развиваются чрезвычайно редко (приблизительно с такой же частотой, как и в группе больных, которые принимали плацебо).

В последние годы внимание

osteoporosis, но и других заболеваний, характерных для пожилого и старческого возраста, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушение мозгового кровообращения, дегенеративные заболевания позвоночника (остеохондроз и спондилез) и суставов (остеоартроз). Эти заболевания, которые вместе с остеопорозом являются наиболее распространенными у пожилых и старых людей, японский исследователь Т. Fujita в 1997 г. предложил определять как «кальций-дефицитные» болезни человека.

Недавно группа наиболее авторитетных экспертов Американского национального фонда по изучению остеопороза представила рекомендации в отношении применения кальция и витамина D, среди которых есть следующие:

1. Лечение препаратами кальция экономически эффективно даже у женщин с нормальными показателями минеральной плотности костной ткани.

2. На фоне лечения препаратами кальция риск переломов снижается не менее чем на 10%.

3. У больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск переломов костей скелета на 30%.

Таблица 2. Содержание элементарного кальция в препаратах солей кальция	
Соль кальция	Содержание кальция (мг) в 1 г соли кальция
Кальция карбонат	400
Кальция хлорид	270
Кальция фосфат двухосновной ангидрид	290
Кальция фосфат двухосновной дигидрид	230
Кальция фосфат трехосновной	400
Кальция глицерофосфат	191
Кальция цитрат	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90

исследователей обращено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии не только

4. Адекватное потребление кальция (пища или добавление препаратов кальция) следует реко-

мендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Таким образом, дефицит кальция и витамина D следует рассматривать как распространенное патологическое состояние, которое создает предпосылки для развития распространенных болезней у лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим, соблюдение диетических рекомендаций и прием препаратов кальция и витамина D имеют стратегически важное значение для увеличения продолжительности и качества жизни населения.

К первому поколению препаратов кальция относятся его простые соли: карбонат, хлорид, монофосфат, дифосфат, трифосфат, глицерофосфат, цитрат, глюконат, лактат. Содержание элементарного кальция в различных солях варьирует (табл. 2). Наибольшее содержание элементарного кальция – в карбонате и трифосфате кальция. Из других простых солей кальция особого внимания заслуживает цитрат, который усваивается независимо от времени приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта. Простые соли кальция недорогие и общедоступные. Вместе с тем, для полноценного усвоения их необходимо комбинировать с витамином D (из расчета не менее 400 МЕ в сутки) или его активными метаболитами.

Это послужило стимулом к разработке препаратов второго поколения – комплексов солей кальция (чаще всего карбоната) с витамином D. Результатом этого стало увеличение биодоступности кальция и улучшение эффективности лечения. Однако использование данных препаратов требует взвешенного подхода в отношении длительности приема. Общеизвестно, что жирорастворимые витамины, в том числе витамин D, при длительном приеме склонны накапливаться в организме. Чем больше содержание витамина D в препарате, тем выше риск кумуляции и развития гипервитаминоза. Последствиями гипервитаминоза D могут быть нарушения сократительной способности миокарда, расстройства функций печени, почек, других органов и систем. При длительном приеме таких

препаратов обязательным является регулярный контроль уровня кальция в крови и моче. В связи с этим, фармакологи и клиницисты настойчиво искали способ снизить содержание витамина D в препаратах кальция не в ущерб их эффекту.

Результатом этих поисков стало появление препаратов третьего поколения, в которых на помощь витамину D приходят микроэлементы, дублирующие его кальцийсберегающие функции, прежде всего бор, цинк, медь и марганец.

Например, цинк обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность паратиреоидного гормона, ответственного за обмен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Включение перечисленных микроэлементов в состав препарата позволяет снизить содержание данного витамина, увеличить его безопасность при длительном приеме и расширить сферу применения.

Представителем третьего поколения препаратов кальция на фармацевтическом рынке Украины является кальцеин, каждая таблетка которого содержит 250 мг кальция (в виде кальция цитрата и кальция карбоната), 50 МЕ витамина D, 2 мг цинка, 0,5 мг марганца, 50 мкг бора.

Результаты более чем двухлетнего исследования эффективности кальцеина у пациентов отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины и Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза опубликованы в «Украинском ревматологическом журнале» №3–4 за 2001 г. Препарат способствовал снижению выраженности болевого синдрома в области позвоночника, увеличению минеральной плотности костной ткани. Все пациенты хорошо переносили препарат, по-

бочных эффектов отмечено не было. Учитывая, что входящие в состав препарата микроэлементы, в первую очередь марганец, оказывают положительное влияние на хрящевую ткань, кальцеин необходим для профилактики лечения основных заболеваний (остеохондроз, остеоартроз, первичный и вторичный остеопороз) и травм опорно-двигательного аппарата, для коррекции нарушения кальциевого обмена у лиц пожилого возраста, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, для устранения дефицита и улучшения усвоения кальция при беременности, в период активного роста детей и подростков для формирования «здорового» скелета, в комплексном лечении заболеваний пародонта, для профилактики и лечения структурно-функциональных нарушений костной ткани у населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах. Кроме того, препарат следует использовать как базисное средство при профилактике и лечении системного остеопороза антирезорбентами (заместительная гормональная терапия, миакальцик, бисфосфонаты). Полученные нами результаты, которые характеризуются уменьшением выраженности болевого синдрома, улучшением качества и плотности костной ткани, отсутствием побочных эффектов, позволяют рекомендовать кальцеин как приоритетное средство в базисной терапии и профилактике системного остеопороза.

Литература

1. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Застосування препаратів кальцію та вітаміну D у профілактиці та лікуванні остеопорозу // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 3-4. – С. 33-38.
2. Поворознюк В.В., Флис А.В. Нарушение структурно-функционального состояния костной ткани скелета и тканей пародонта при беременности // Украинский медицинский альманах. Т.4, № 2.
3. Поворознюк В.В., Флис А.В. Динамика структурно-функционального состояния костной ткани и тканей пародонта в течение первого, второго и третьего триместров беременности // Проблемы остеологии. – 2001. Т.4, № 3.

Пути повышения приверженности к приему антибиотиков

И.Г. БЕРЕЗНЯКОВ, д.м.н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Бактериялық инфекциялар кезінде мысалға келтіруге жақындықты көтеруге барынша белгілі әдістері: 1) антибиотиктерді қабылдау жиілігін азайту; 2) терапияға жатқызылуын қысқарту; 3) емделуші немесе оның ата-анасына арналған дәрілік түрді, немесе препараттың қаптамасын лайықтап таңдап алу; 4) қабылдау үшін жақсартылған дәрі-дәрмектерді нарыққа енгізу; 5) емделушіге немесе оның туысына және/немесе қараушыға антибиотиктерді қабылдау жөніндегі жазбаша нұсқаулықты беру; 6) науқасты оқыту; 7) кезекті дозаны қабылдау уақыты туралы еске салудың түрлерін пайдалану.

The most known accesses to improve adherence to antibiotics in patients with bacterial infections are the following: 1) decrease daily dosages; 2) decrease longevity of courses; 3) choice of acceptable drug formulation or packaging; 4) creation of medicines with improved tolerability; 5) written instructions for patients or their relatives and/or tutors on antibiotics dosage; 6) education of patients; 7) use of different reminders on scheduled dosages.

Клиническая эффективность антибактериальных препаратов при лечении бактериальных инфекций зависит от многих факторов. Во-первых, выбранный антибиотик должен обладать природной активностью в отношении предполагаемого или установленного возбудителя, а приобретенная резистентность (устойчивость) к этому препарату должна отсутствовать или быть минимально выраженной. Во-вторых, антибиотик следует назначать в адекватной дозе, что требует знания фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата. В-третьих, длительность курса антибактериальной терапии должна быть оптимальной. Наконец, очень важна точность соблюдения пациентом предписанного режима дозирования.

Для характеристики приема медикаментов пациентами используют разные определения. К недостаткам термина «комплаентность» можно отнести то, что он указывает на пассивное выполнение больным назначений врача и на тот факт, что план лечения не был согласован врачом с пациентом. «Приверженность к лечению» – термин более

гибкий и позволяет оценивать долю от выписанных доз медикаментов, которые действительно были приняты пациентом за определенный промежуток времени. При желании можно учитывать также сведения о приеме (принимались ли ежедневно все выписанные таблетки?) и времени приема лекарств (принимались ли медикаменты в указанные промежутки времени?) /1/.

Низкая приверженность к лечению – далеко не безобидное явление. Например, в США от 33 до 69% всех госпитализаций, связанных с медикаментами, обусловлены низкой приверженностью к лечению, что обходится стране приблизительно в 100 млрд долл. в год /2–5/.

При высокой приверженности к приему антибиотиков больные раньше выздоравливают и у них реже бывают рецидивы бактериальных инфекций. Например, в одной из работ проанализировали зависимость частоты рецидивов инфекций мочевых путей у детей от приверженности к лечению /6/. Оказалось, что при неполной приверженности к терапии (пациентов и/или их родителей или опекунов) частота рецидивов в течение года

была в 1,6 раза, а при полной не-комплаентности – в 2,4 раза выше, чем при полной приверженности к лечению.

В недавнем мета-анализе было продемонстрировано, что хорошая приверженность к приему эффективных медикаментов ассоциируется со снижением смертности /7/. Более того, установление связи между хорошей приверженностью к приему плацебо и снижением смертности позволяет рассматривать хорошую приверженность к лекарственной терапии в качестве суррогатного маркера «здорового поведения» (overall healthy behaviour).

С другой стороны, приверженность к приему небезопасных препаратов ассоциировалась с увеличением смертности. Авторы мета-анализа высказали предположение, что разделение больных в клинических исследованиях по приверженности к лечению может облегчить выявление небезопасных/вредных медикаментов, если частота побочных эффектов окажется выше в группе пациентов с высокой приверженностью к приему лекарств /7/.

Плохая (низкая) приверженность к приему медикаментов может быть намеренной и непреднамеренной. В первом случае больная осознанно отказывается от приема лекарств. Причины могут быть самыми разными: финансовыми (невозможность приобретения выписанного препарата из-за отсутствия средств), личностными (ощущение себя выздоровевшим или здоровым, либо безразличное отношение к своему здоровью) и т.д. Непреднамеренный пропуск приема очередной дозы препарата чаще всего связан с забывчивостью или затруднениями при приеме медикамента из-за неудобной упаковки или формы выпуска.

Вопреки распространенным заблуждениям, низкая приверженность к терапии не связана ни с возрастом, ни с полом больного, ни с его семейным или социальным положением, уровнем образования, доходами, ни даже со стоимостью препарата или отсутствием необходимости платить за лекарство /8/. Приверженность к приему лекарств – будь она высокой или низкой – является одной из черт личности человека.

Во время лечения антибиотиками многие пациенты допускают ошибки. Одной из наиболее распространенных является пропуск приема очередной дозы антибио-

тика. Пропуск может быть непреднамеренным и намеренным – например, из-за опасений взаимодействия антибиотика с алкоголем или с другими медикаментами. Другой ошибкой является прием дополнительных доз антибиотика, особенно в начале лечения. Возможными причинами могут быть тяжесть симптомов заболевания или желание добиться скорейшего улучшения. В ряде случаев пациенты досрочно прекращают прием лекарств – например, из-за наступления субъективного улучшения до завершения предписанного курса терапии. Типичный пример – прекращение болей при мочеиспускании и других дизурических явлений у пациенток с неосложненным циститом на 2-й день лечения, что влечет за собой отказ от дальнейшего приема антибиотиков, хотя длительность антибактериальной терапии в подобных случаях составляет обычно 3 суток. Среди других причин досрочного прекращения лечения можно упомянуть возникновение побочных эффектов в процессе лечения, затруднения при проглатывании или неприятные для больного органолептические свойства таблеток антибиотиков (неприятный вкус или запах), «обманутые ожидания» – отсутствие значительного улучшения в ожидаемые пациентом сроки и т.д.

Иногда больные самостоятельно изменяют режим дозирования (например, принимают антибиотик 2 раза в сутки вместо 3-х). Одной из причин такой «самодеятельности» может быть несоблюдение режима дозирования с образом жизни или работы пациента. Некоторые больные отказываются от приобретения антибиотика по экономическим соображениям или из-за опасений негативного воздействия препарата на желудочно-кишечный тракт, иммунную систему.

Встречаются и случаи задержки с началом лечения, например, в связи с надеждой на самостоятельное разрешение инфекции без приема антибиотика /8/.

Можно выделить несколько подходов к повышению приверженности к терапии. Прежде всего, это уменьшение кратности приема антибиотиков /8; 9/. В мета-анализе было показано, что при назначении медикамента 1 раз в сутки приверженность к лечению статистически значительно превосходила таковую при назначении препарата 2 и более раз в сутки /10/. Результаты исследований с антибиотиками, как правило, согласуются с выводами мета-анализа.

Например, приверженность к лечению у пациентов врачей общей практики была самой высокой при 1-кратном приеме антибиотика в сутки и снижалась по мере увеличения кратности приема препаратов (рис. 1). К недостаткам исследования следует отнести тот факт, что разными были не только кратность приема, но и сами тестируемые антибиотики /11/.

Этого недостатка лишено другое исследование. 122 амбулаторных больных с обострениями хронического бронхита были рандомизированы в 2 группы /12/. Пациенты первой группы получали кларитромицин в стандартной дозе 250 мг 2 раза в сутки, второй группы – кларитромицин в лекарственной форме с постепенным высвобождением антибиотика по 500 мг 1 раз в сутки. Длительность терапии в обеих группах была непродолжительной и одинаковой – 7 суток.

Приверженность терапии (комплаентность) оценивалась с помощью электронного мониторинга за приемом медикаментов и по всем четырем изученным параметрам она была выше в группе 1-кратного приема антибиотика /12/. Этот эффект наблюдался как по отношению к дозам препарата, так и ко времени его приема. Следовательно, назначение антибиотиков 1 раз в сутки предпочтительно при инфекциях дыхательных путей.

Внедрение новых технологий производства антибиотиков позволяет существенно повысить приверженность к терапии. Традиционная схема дозирования кларитромицина, офлоксацина, ципрофлоксацина предполагает прием антибиотиков внутрь 2 раза в сутки. Создание новых лекарственных форм этих препаратов, например, таблеток OD (once daily, т.е. один раз в день)

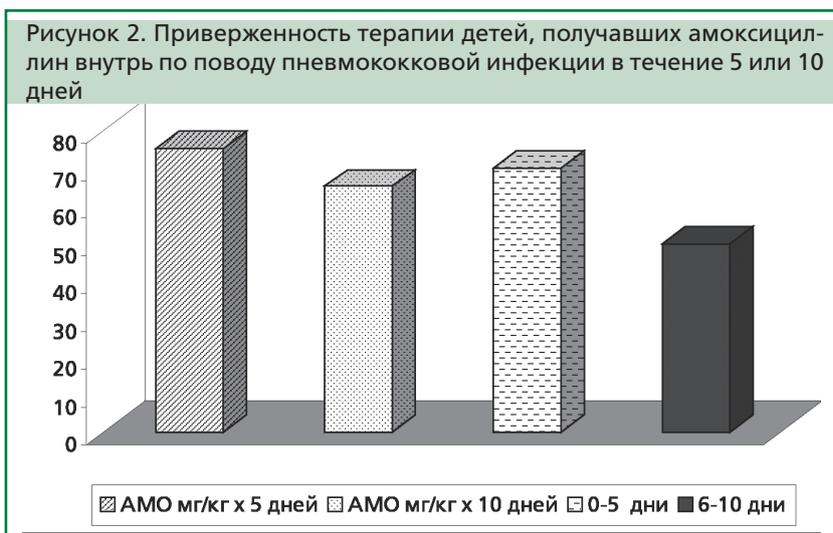
дает возможность принимать суточную дозу препаратов однократно. На рынке Казахстана перечисленные антибиотики в лекарственных формах OD зарегистрированы под торговыми названиями Клабакс OD, Заноцин OD и Цифран OD (производства компании «Ранбакси Лабораториз Лтд.»).

Следующий подход к улучшению приверженности к лечению – сокращение продолжительности терапии. В одном из исследований приверженность к лечению у детей с пневмококковыми инфекциями при 5-дневном курсе приема амоксициллина была выше, чем при 10-дневном (рис. 2). Любопытно, что при 10-дневном курсе приверженность в первые 5 дней лечения оказалась выше, чем с 6-го по 10-й дни терапии /13/.

Сокращение продолжительности антибиотикотерапии не должно приводить к ухудшению эффективности лечения. В последние годы накапливаются данные о высокой эффективности кратких курсов применения антибиотиков, по крайней мере, при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Например, у больных с внебольничными пневмониями 5-дневная антибиотикотерапия левофлоксацином в дозе 750 мг/сут. сопоставима со стандартным 10-дневным курсом лечения тем же антибиотиком по 500 мг/сут. /14/. Обнадешивающие результаты получены в исследовании у госпитализированных взрослых больных со среднетяжелой внебольничной пневмонией. После 3-дневной внутривенной терапии амоксициллином пациенты, у которых наступило существенное улучшение, были распределены в группы дальнейшего лечения в течение 5 дней амоксициллином внутрь или плацебо. Частота кли-

Рисунок 1. Соблюдение режима дозирования в зависимости от кратности приема антибиотиков





Примечание: АМО – амоксициллин.

нического и рентгенологического излечения в обеих группах не различалась ни спустя 10 дней от начала терапии, ни через 28 дней от начала лечения/15/. В случае подтверждения полученных результатов в последующих исследованиях рекомендации по длительности антибактериальной терапии могут быть пересмотрены.

Повышению приверженности к приему антибиотиков будет способствовать также выбор приемлемой для пациента или его родителей лекарственной формы, либо упаковки препарата. Например, по технологическим причинам невозможно разместить 1 г амоксициллина в одной таблетке и при этом сделать ее небольшой и удобной для проглатывания. Амоксициллин в лекарственной форме «Солютаб» можно растворить в воде с образованием раствора с приятным вкусом и запахом и без каких-либо неудобств принимать его внутрь.

Еще один подход к повышению приверженности – выведение на рынок медикаментов с улучшенной переносимостью. Например, противогрибковый антибиотик амфотерицин В плохо переносится больными, что в ряде случаев приводит к отказам от продолжения лечения этим препаратом. Появление липосомальной лекарственной формы амфотерицина В позволяет существенно снизить остроту этой проблемы, хотя и не устранить ее целиком.

Важное значение придается выдаче пациенту (либо его родственникам и/или опекунам) письменных инструкций по приему антибиотиков. Для большинства немедицинского населения как международное, так и торговое название ме-

дикаментов – не более чем набор звуков. Письменные инструкции позволяют отчасти преодолеть эту проблему. Они приобретают особую актуальность, когда речь идет о больных пожилого и старческого возраста, пациентах со сниженной памятью или интеллектом.

Среди других методов повышения приверженности к терапии обычно упоминают обучение больного, а также использование разных форм напоминания о времени приема очередной дозы. Это – важные аспекты работы врача, но, как представляется, значимость их в случаях непродолжительной антибактериальной терапии переоценивать не следует.

В заключение следует отметить, что существует несколько подходов к повышению приверженности к приему антибиотиков при бактериальных инфекциях. Степень научной обоснованности каждого из них весьма различается. Наиболее известными и изученными являются: 1) уменьшение кратности приема антибиотиков; 2) сокращение продолжительности терапии; 3) выбор приемлемой для пациента или его родителей лекарственной формы, либо упаковки препарата; 4) выведение на рынок медикаментов с улучшенной переносимостью; 5) выдача пациенту (либо его родственникам и/или опекунам) письменных инструкций по приему антибиотиков; 6) обучение больного; 7) использование разных форм напоминания о времени приема очередной дозы.

Литература

1. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 2005;353: 487-497.

2. McDonnell P.J., Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36:1331-1336.

3. Senst B.L., Achusim L.E., Genest R.P., et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2001; 58:1126-1132.

4. Levy G., Zamacona M.K., Jusko W.J. Developing compliance instructions for drug labeling. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 586-591.

5. Berg J.S., Dischler J., Wagner D.J., et al. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 Suppl 9: S1-S24.

6. Daschner F., Marget W. Treatment of recurrent urinary tract infection in children. II. Compliance of parents and children with antibiotic therapy regimen. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1975; 64: 105-8.

7. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333 (7557); 15-20.

8. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 897-903.

9. Nunes V., Neilson J., O'Flynn N., et al. Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London; National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009. 364 P.

10. Iskedjian M. et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to anti-hypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24(2):302-316.

11. Cockburn J., Reid A.L., Bowman J.A., Sanson-Fisher R.W. Effects of intervention on antibiotic compliance in patients in general practice. *Med. J. Aust.* 1987; 147: 324-328.

12. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily anti-biotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59 (3): 531-536.

13. Schrag S. J., Pena C., Fernandez J., et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *J. Am. Med. Ass.* 2001; 286: 49-56.

14. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P., et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 752-60.

15. El Moussaoui R., de Borgie C.A.J.M., van den Broek P., et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355.

Плазменные и рекомбинантные факторы свертывания крови: риск развития ингибиторных форм гемофилии

Р.С. КУЗДЕНБАЕВА, д.м.н.
Республиканский диагностический центр, г. Астана

Сегодня очень серьезным осложнением лечения гемофилии является развитие ингибиторной формы гемофилии. Кровотечения при ингибиторной форме гемофилии могут приобрести неконтролируемый характер, что особенно опасно при хирургических вмешательствах. У большинства больных ингибиторной формой гемофилии в связи с невозможностью профилактического лечения имеются тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата, которые требуют хирургической коррекции. Вероятность развития ингибиторной формы гемофилии «А» при лечении современными гемостатическими препаратами, согласно литературным данным, может достигать 33%. Ингибиторы развиваются в ответ на заместительную терапию в основном в течение первых 20–30 дней применения. Развитие ингибиторной формы гемофилии коррелирует с различными эндогенными и экзогенными факторами (табл. 1).

Однако всегда имеются определенные трудности с установлением возраста в момент первого введения фактора, количества и тяжести

кровотечений, интенсивности лечения препаратами фактора VIII и типов препаратов фактора VIII. В связи с этим требуется тщательное проспективное документирование всех этих параметров начиная с рождения ребенка. Документирование параметров, методов и групп пациентов должно быть четко определено, потому что незначительные изменения могут привести к разным результатам.

В Казахстане доступны препараты рекомбинантных и плазменных факторов крови, но при этом отсутствует объективная информация об их особенностях, недостатках и преимуществах, что способствует неадекватному применению этих препаратов в нашей стране.

А сама проблема развития ингибиторной формы гемофилии остается без соответствующего внимания со стороны как врачей-гематологов, так и государства. Настоящая статья посвящена обзору публикаций, посвященных исследованию развития ингибиторной формы гемофилии в зависимости от типа препарата фактора.

За последние 15 лет появились весьма серьезные исследования

ученых стран Европы, США и Канады по влиянию типа препарата фактора VIII на развитие ингибиторов у пациентов с гемофилией. Согласно результатам этих исследований (рис.), риск развития ингибиторов ниже у пациентов, которые принимали монотерапию препаратами плазменного фактора VIII (0–12,4%), по сравнению с пациентами на монотерапии препаратами рекомбинантных факторов VIII (36–38,7%) /1/.

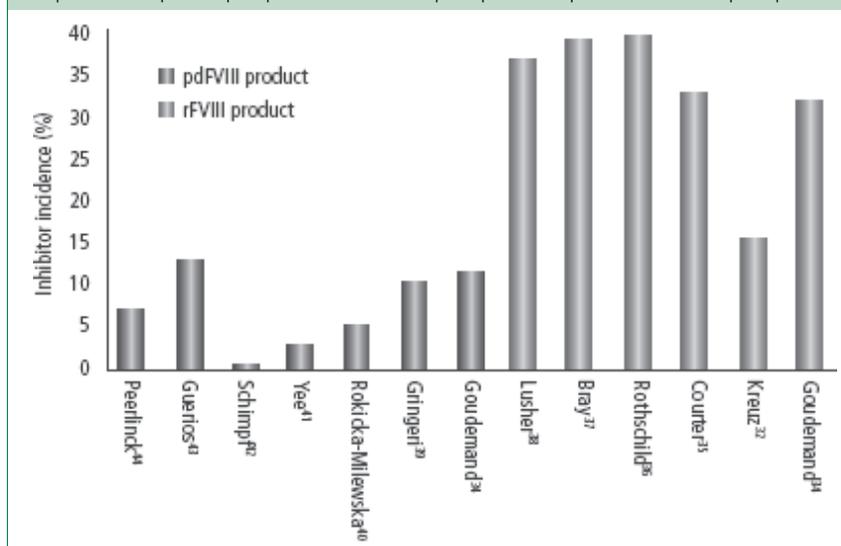
Имеются четыре сравнительных исследования влияния препаратов плазменных и рекомбинантных факторов VIII на развитие ингибиторов у ранее нелеченных больных с гемофилией А. Три из них являются ретроспективными – это когортные исследования во Франции, Великобритании и CANAL (Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe hemophilia A), и одно проспективное исследование – GTH (German Society of Thrombosis and Hemostasis) Study.

В рамках ретроспективных когортных исследований во Франции было оценено состояние 148 ранее нелеченных пациентов с тяжелой гемофилией А, 62 из которых получали препарат плазменного фактора VIII, стабилизированного фактором фон Виллебранда, и 86 пациентов получали рекомбинантный фактор VIII. Было установлено, что развитие ингибиторов составило 11% у пациентов, получавших плазменный фактор VIII, и 31% – у пациентов, получавших лечение рекомбинантным фактором VIII (p=0,049) /2/. В результате ретроспективных когортных исследований в Великобритании были оценены данные 348 детей с тяжелой гемофилией А. В группе ранее нелеченных детей с гемофилией А (172 ребенка), которым впервые в жизни было назначено лечение рекомбинантным фактором VIII, развитие ингибиторов составило 27% (47 детей) по сравнению с груп-

Таблица 1. Факторы риска развития ингибиторов

Пациент	Лечение	Методы анализа
Генетическая мутация фактора VIII Раса и этническая принадлежность Семейный анамнез ингибиторов Возраст в момент первого введения фактора	Интенсивность лечения Тип препарата фактора (плазменный или рекомбинантный) Активация иммунной системы (операции, инфекции или воспаление) Сопутствующее медикаментозное лечение	Частота обследования на ингибиторы и методология Наличие аутоантител

Рисунок. Случаи развития ингибиторов у ранее нелеченных пациентов с тяжелой гемофилией А на фоне монотерапии препаратов плазменного фактора VIII или рекомбинантного фактора VIII



pd = plasma-derived; r = recombinant; FVIII = factor VIII.

пой детей на лечении плазменным фактором VIII – 14% (18/132) /3/. Ретроспективные мультицентровые исследования CANAL проводились в одном центре в Канаде и в 13 центрах стран Европы, куда были включены 316 детей, родившихся в 1999–2000 гг. Исследователи выявили, что проведение интенсивного

- количество дней введения препарата фактора VIII до образования ингибиторов;
- режим терапии (профилактика или по требованию);
- тип и доза вводимого препарата фактора VIII;
- тяжесть гемофилии;
- тип мутации и HLA-тип;

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) в 2005 г. официально заявило об увеличении числа случаев возникновения ингибиторов у предварительно леченных пациентов с гемофилией А при переводе на рекомбинантные препараты фактора VIII /5/. Согласно Руководству по выбору препаратов для лечения гемофилии Британской Комиссии по стандартизации, в гематологии рекомендуется назначать рекомбинантные препараты факторов свертывания крови пациентам, которые никогда не получали препараты плазменных факторов /6/.

В своих исследованиях ученые Канады и Великобритании задались целью установить взаимосвязь развития ингибиторов с типом препаратов фактора VIII /7/. В результате было установлено, что в рекомбинантных препаратах содержание FVIII:Ag на 25% выше, чем содержание FVIII:C. Это означает, что 25% молекул FVIII не обладает коагуляционной активностью и не способно связывать экзогенный фактор фон Виллебранда. Кроме того, в процессе получения рекомбинантных препаратов происходит

Таблица 2. Частота образования ингибиторов у предварительно нелеченных пациентов с гемофилией А

Тип концентрата FVIII, применявшегося для терапии гемофилии А	Частота образования ингибиторов при	
	гемофилии А средней тяжести	тяжелой гемофилии А
Суммарная частота образования ингибиторов	22%	
Все плазменные FVIII, включая моноклонально очищенные	0	21%
Только плазменные FVIII, содержащие VWF	0	10%
Рекомбинантные FVIII	13%	36%

лечения в раннем детстве сопряжено с высоким риском развития ингибиторов, при этом установлено 29% (53/181) развития клинически релевантных ингибиторов при лечении рекомбинантным фактором VIII и 15% – при лечении плазменным фактором VIII (5/33) /4/.

В проспективном мультицентровом исследовании GHT Study в Германии оценивались следующие параметры:

- возраст на момент первого введения препарата фактора VIII и на момент образования ингибиторов;

- составление генетической карты (эпитопы) у пациентов с ингибиторами;

- являются ли антитела к фактору VIII нейтрализующими или нет.

Во время всего периода исследования пациенты получали только один определенный плазматический или рекомбинантный фактор и подвергались частому обследованию на ингибиторы по модифицированному методу Бетеста. В результате была выявлена следующая картина частоты образования ингибиторов у предварительно нелеченных пациентов (табл. 2).

изменение структуры фактора VIII, т.е. развивается дефект гликозилирования человеческого фактора VIII, что повышает иммуногенность рекомбинантных препаратов и риск частоты развития ингибиторов при их применении /1/.

В отличие от рекомбинантных препаратов плазматические препараты фактора VIII содержат иммуномоделирующие пептиды (например, αTNF), фактор фон Виллебранда. Какие же положительные свойства дает наличие фактора фон Виллебранда плазматическим препаратам фактора

Таблица 3. Фармакокинетика препаратов фактора VIII у предварительно пролеченных пациентов с тяжелой гемофилией А

	Рекомбинат (rFVIII)	Адват (rFVIII)	Когенейт ФС (rFVIII)	Октанат (pFVIII)	Гемоктин (pFVIII)
Дозировка МЕ/кг	50	50	50	40	20–30
AUC, МЕ*ч/мл	15,3±3,8	15,3±4,4			16,8±6,1
AUC _{norm} ¹ %/ч/МЕ ⁻¹ /кг			32,9±5,9	33,4±8,50	
MRT, ч	14,5±3,8	15,7±6,2		16,6±3,73	15,3±3,2
T 1/2	11,2±2,5	11,9±4,2	13,3±1,6	12,6±3,03	12,9±3,2
IR, (МЕ/дл)/(МЕ/кг)	2,6±0,5	2,4±0,5	2,1±0,3	2,4±0,25	2,0±0,4

Примечание:
AUC – площадь под кривой «концентрация–время»;
MRT – mean residence time (среднее время удержания препарата в организме);

T_{1/2} – период полувыведения;
IR – incremental recovery (прирост уровня фактора).

VIII? В естественной плазме циркулирующий фактор VIII связан с белком-носителем – фактором Виллебранда. Наличие в препарате фактора фон Виллебранда позитивно влияет на его эффективность и переносимость за счет того, что он защищает фактор VIII от преждевременной инактивации, снижает иммуногенные свойства фактора VIII и повышает его стабильность в плазме. Не менее важна роль фактора фон Виллебранда в обеспечении биоэквивалентности препаратов фактора VIII /8/. Как видно из таблицы 3, наличие фактора фон Виллебранда в препаратах плазматического фактора VIII (Октанат и Гемоктин) способствует удлинению времени удержания, периода полувыведения и достижению более высокого уровня прироста фактора VIII в организме, по сравнению с рекомбинантными препаратами,

которые не содержат фактор фон Виллебранда.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- сравнительные исследования эффективности и безопасности рекомбинантных и плазматических препаратов фактора VIII остаются актуальной проблемой гемофилии во всех странах мира;
- необходимо повышать сотрудничество между гематологами и специалистами лабораторной службы для повышения эффективности лечения и раннего установления развития ингибиторной формы гемофилии.

В Казахстане в настоящее время доступны как рекомбинантные, так и плазматические препараты фактора VIII, но для рационального их применения и правильного выбора препарата для конкретного пациента требуется проведение срав-

нительной оценки эффективности и безопасности этих лекарственных средств в нашей стране с учетом этнических и социально-культурных особенностей.

Литература

1. <http://www.touchoncology.com/articles/inhibitors-haemophilia-ongoing-research-and-clinical-practice?page=0%2C9>.
2. Goudemand J. et al., Blood, 2006.
3. Chalmers et al., Haemophilia 2007.
4. Christine A. Lee, Oxford Haemophilia and Thrombosis Center, UK, Journal The International Monitor on Hemophilia 2008; Gouw et al., Blood 2007.
5. EMEA/331316/2005.
6. D. Keeling et al., Haemophilia 2008.
7. Lin, Barrowcliffe et al., Haemophilia 2004.
8. http://rspor.ru/mods/congress/krit/Soboleva_M.K.

Выбери свою поликлинику!

В Казахстане с 1 января 2010 г. началось поэтапное внедрение Единой национальной системы здравоохранения (ЕНСЗ). Постановлением Правительства Республики Казахстан от 19 ноября 2009 г. №1887 утверждены Правила получения медицинской помощи в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

27 января 2010 г. на базе поликлиники ветеранов Великой Отечественной войны проведен семинар «О внедрении Единой национальной системы здравоохранения».

Главный врач д.м.н. К.М. Мадибраимов отчитался перед коллегами о проделанной работе в 2009 г., поделился планами на будущее в связи с внедрением ЕНСЗ и приближающейся датой – 65-й годовщиной Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

О том, какова цель внедрения системы ЕНСЗ сотрудникам поликлиники ВОВ рассказала Р.М. Мухамадиева, начальник отдела по ПСМП Управления здравоохранения г. Алматы: «С целью дальнейшего совершенствования отрасли здравоохранения 1 января текущего года Министерством здравоохранения РК начато поэтапное внедрение ЕНСЗ. Согласно концепции ЕНСЗ, граждане республики имеют право самостоятельно выбирать лечащего врача и поликлинику, в которой будут обслуживаться. Но менять медицинское учреждение можно не чаще одного раза в год. Кампания по перерегистрации горожан по принципу свободного выбора пациентом поликлиник и больниц, в которых бы они хотели получать медицинскую помощь, проходит в Алматы с 1 января по 1 февраля. Но если гражданин по каким-то причинам в этот период не выберет себе медучреждение, «прикрепиться» к желаемой поликлинике можно будет в любое время в течение года».

Основная задача ЕНСЗ – повысить качество медпомощи населению, стимулировать профессиональный рост медперсонала. Госфинансирование медучреждений теперь напрямую зависит от количества обслуженных пациентов и их оценки оказанной им помощи. В целом же на финансирование ЕНСЗ в Алматы на 2010 г. предусмотрено около 10 млрд тенге.

А. Рахметова

Перспектива применения препарата Липидекс СР в лечении пациентов пожилого возраста с ИБС

А.К. КАИРБЕКОВ, Г.Ш. ТАГАНИЯЗОВА, Р.М. ОСПАНОВА,
О.В. ЕРМОШЕНКО, А.М. УВАИСОВА
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, ГКБ №1

Липиды организма человека – это главным образом нейтральные сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот – триглицериды (ТГ), фосфолипиды и стеринны /1/. Гиперлипидемия – одна из основных причин развития атеросклероза. Поражения сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза считают основной причиной смерти и инвалидизации населения развитых и развивающихся стран. Путь к решению этой проблемы – устранение факторов риска развития атеросклероза, главный из которых – коррекция гиперлипидемии. Риск развития ИБС и смерти от нее наиболее высок среди пожилых людей, особенно при сочетании повышенного уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Поэтому медикаментозная и немедикаментозная коррекция нарушенного липидного обмена являются главной составляющей в программе профилактики атеросклероза /1/.

Многими научно-исследовательскими работами было доказано, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) являются независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) /2/. В качестве одного из важнейших компонентов метаболического синдрома, приводящего к усугублению нарушений со стороны системы гемостаза, выступают изменения метаболизма липидов, в частности холестерина и триглицеридов /3; 4/.

Участие триглицеридов в патогенезе развития атеросклеротических поражений обусловлено прямыми и косвенными механизмами. У лиц с ИБС наблюдается замедленный катаболизм липопротеинов, богатых

ТГ, что сопровождается повышенным накоплением в них эфиров ХС /5/. Их коррекция позволяет добиться улучшения течения хронических форм ИБС. Также на сегодняшний день имеются научные сведения о патогенетической роли нарушений липидного метаболизма в развитии и течении хронических форм коронарных патологий, и о возможности коррекции путем раннего применения гиполипидемических препаратов /4/.

Для снижения уровня триглицеридов традиционно применяют фибраты. Большой интерес представляет изучение гиполипидемической эффективности фенофибратов при лечении ишемической болезни сердца у пациентов пожилого возраста.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности препарата Липидекс СР у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста.

Материалы и методы исследования. В клиническое исследование было включено 50 пациентов с ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения I-III функционального класса терапевтического отделения Городской клинической больницы №1 г. Алматы.

Средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 0,6$ лет, длительность заболевания от 5 до 15 лет. Включенные в исследование пациенты были разделены методом «случайной выборки» на две группы. Основную группу (1-я группа) составили 30 больных ИБС, которые на фоне стандартизированной терапии (бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антиагреганты, антикоагулянты) принимали Липидекс СР в дозировке по 250 мг в сутки в течение 12 недель. Контрольная группа (2-я группа) состояла из 20 больных, получавших только стандартизованную терапию (без Липидекса СР).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартизированной терапии.

Забор крови для биохимических исследований проводили троекратно: до начала исследования, и через 8 и 12 недель терапии. Определение общего холестерина (ОХС) и холестерина ЛПВП выполнялось энзиматическим методом на анализаторе VITALAB SELECTRA. Определение триглицеридов и трансаминаз (АЛТ и АСТ) проводилось на автоанализаторе VITALAB FIECORE. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле А.Н. Климова (1980):

$$KA = (\text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Выражали его в относительных единицах. Активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) определяли методом Райтман-Френкеля. Фибриноген определяли по методике Р.А. Рутберга (1960).

Результаты исследования. Все пациенты основной группы соблюдали режим приема Липидекса СР в течение 12 недель и придерживались гиполипидемической диеты. Повторное исследование через 8 недель от начала лечения показало, что среди больных основной и контрольной групп проводимая терапия способствовала уменьшению симптомов ИБС, проявившееся в нормализации ЧСС, уменьшении отдышки, ангинозных приступов, слабости и утомляемости. Но более выраженными эти улучшения были в группе больных, получавших Липидекс СР. Через 12 недель лечения Липидексом СР в основной группе пациентов отмечались нормальные показатели общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а уровень триглицеридов снизился почти в 2 раза. Динамика по сравнению с исходными данными была достоверной. В контрольной группе также отмечалось снижение атерогенных фракций липидов (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), однако уровень триглицеридов оставался на исходном уровне.

Таким образом, согласно данным таблицы 1, применение фенофибратов Липидекс СР в составе комплексной терапии способствует эффективному снижению уровня триглицеридов, что в свою очередь замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза и уменьшает риск смертности от ИБС

Таблица 1. Динамика уровня липидов плазмы крови в процессе терапии Липидексом СР по 250 мг в течение 12 недель

Показатели	Исходно	8 недель терапии	12 недель терапии
ОХС	6,9 ± 0,2	6,7±0,2	6,2±0,1
ХС ЛПНП	3,8±0,2	3,8±0,1	3,3±0,2
ХС ЛПВП	0,9±0,2	1,0±0,1	1,1±0,1
ТГ	4,1±0,3	3,1±0,1	2,4±0,1
КА	3,8±0,1	3,6±0,2	3,6±0,1

Примечание: p < 0,05 по сравнению с исходными данными

в терапии пожилых лиц.

Известно, что при терапии ИБС важно контролировать не только показатели липидного спектра крови, но и проводить наблюдение за показателями гемостаза. На сегодняшний момент большое значение придается определению уровня фибриногена в крови, который рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых

заболеваний (4). По этой причине рассматривалась динамика уровня фибриногена на фоне приема препарата Липидекс СР.

Исходно в обеих группах уровень фибриногена был достоверно повышен по сравнению с данными группы здоровых лиц (p<0,05). В основной группе на фоне комбинированной гиполипидемической

терапии и приема Липидекса СР отмечено снижение уровня фибриногена в 2 раза (p<0,05), в то время как в контрольной группе наблюдается лишь тенденция к снижению.

Прием препарата в течение 12 недель в суточных дозах 250 мг переносился всеми больными хорошо. В течение 12-недельного лечения препаратом Липидекс СР у пожилых больных не наблюдалось повышения активности ферментов печени, а также не было таких побочных эффектов, как диспепсия, метеоризм, запоры.

Таким образом, применение у 30 пациентов с ИБС в течение 12 недель Липидекса СР в составе комплексной терапии способствовало эффективному снижению уровня триглицеридов и не вызывало клинически значимых побочных реакций.

Литература

1. Каирбеков А.К. Дислипидемии: основы диагностики, лечения и профилактики. – Алматы, 2009.
2. Мартынов А.И., Шахов Ю.А., Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: направления исследований и клинические вопросы // Клиническая фармакология и терапия, 1997. – №2.
3. Yarnell G.W.B., Baker I.A., Sweetnam P.M. et al. Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease // Circulation. – 1991; 83, 836–844.
4. Woodward M., Lowe G.D.O., Ramley A., Timstall-Pedoe LI. Fibrinogen as a risk factor of , coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women // Eur.Heart J., 1998, 19, 55–62.
5. Обрезан А.Г., Николин К.М. Современные подходы к лечению атеросклероза // Военно-медицинская академия. – Международная клиника. – Санкт-Петербург. – Россия. – 2004.

Таблица 2. Динамика уровня фибриногена в обследуемых группах (г/л)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Исход	3,95±0,24**	3,3±0,27**
Через 12 недель	1,7±0,17*	2,95±0,13
Здоровые	2,5±0,06	

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с исходными данными;
** - p<0,05 по сравнению с данными здоровых лиц

Таблица 3. Динамика уровня печеночных ферментов крови в процессе терапии Липидексом СР

Показатели	Исходно	8 недель	12 недель
АЛТ	0,66±0,2	0,62±0,01	0,62±0,2
АСТ	0,57±0,1	0,5±0,1	0,5±0,02
Щелочная фосфатаза	5,0±0,01	5,0±0,01	5,0±0,02

Минздрав Казахстана дал пояснения по лекарственному обеспечению больных сахарным диабетом и гемофилией

АСТАНА. 8 декабря. Министерство здравоохранения РК по поводу своевременного обеспечения лекарственными средствами больных с инсулинозависимой формой сахарного диабета и больных гемофилией дало пояснения, сообщает пресс-служба Министерства здравоохранения РК.

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения» введено понятие «биосимиляр» – как воспроизведенное биологическое лекарственное средство. С целью своевременного закупа качественных инсулинов Министерством создана рабочая группа из независимых экспертов для оценки зарегистрированных на территории Республики Казахстан инсулинов-биосимиляров на соответствие безопасности и эффективности ранее зарегистрированному, эталонному инновационному биологическому лекарственному средству и имеющему сходное международное непатентованное название. На основании экспертного заключения рабочей группы, Министерством будет направлено письмо в ТОО «СК-Фармация», являющееся организатором закупа лекарственных средств в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на 2010 г., сообщает пресс-служба Министерства здравоохранения РК.

www.inform.kz

Бисоптад Плюс в лечении артериальной гипертензии

Л.К. УШКАЦ, А.М. АЙТКЕНОВА,
Б.А. АЙТХОЖИНА, М.З. ИБРАГИМОВА
ГМУ, г. Семей, 1-я городская поликлиника, г. Павлодар

Артериальная гипертония (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в большинстве стран мира. Рациональное лечение артериальной гипертонии – одна из самых актуальных проблем современной кардиологии. АГ является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Важнейшим условием уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ, в том числе у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ (ИСАГ), является достижение целевого уровня артериального давления (АД) /1; 3; 4/.

При АГ, заболевании с многофакторным патогенезом, наиболее приемлемой признана терапевтическая стратегия, предусматривающая применение препаратов с различным механизмом действия, т.е. комбинированная гипотензивная терапия. Комбинированная терапия АГ предотвращает поражение органов-мишеней и уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений. Назначение рациональной комбинации гипотензивных препаратов позволяет быстрее достигать целевых цифр АД, лучше контролировать АД в течение суток, что особенно важно для пациентов высокого риска, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые или почечные заболевания, сахарный диабет /2; 6/.

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых классов лекарственных препаратов, комбинация бета-адреноблокаторов с диуретиками по-прежнему занимает важное место среди гипотензивных лекарственных средств. Рациональность такой комбинации обусловлена взаимным потенцированием гипотензивного эффек-

та входящих в нее препаратов, которые действуют на различные патогенетические механизмы АГ. Гипотензивный эффект БАБ достигается за счет снижения сердечного выброса (вследствие уменьшения частоты и силы сердечных сокращений), уменьшения секреции и концентрации ренина в плазме (из-за блокады бета-адренорецепторов в клетках юкстагломерулярного аппарата почек), уменьшения образования ангиотензина II, влияния на сосудодвигательные центры продолговатого мозга /7; 9/. Снижение АД при приеме тиазидных диуретиков связано с натрий- и диуретическим действием, вазодилатацией /8; 10/. Таким образом, комбинация БАБ и ТД обладает аддитивным гипотензивным эффектом за счет сочетания двух препаратов с разным механизмом действия. Совместное применение высокоселективного пролонгированного БАБ (бисопролола) с низкими дозами ТД в лечении пациентов с АГ снижает риск смерти и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. В клинических исследованиях показана высокая эффективность, метаболическая нейтральность и низкое число побочных эффектов при использовании такой комбинации у пожилых пациентов. Особенно важно использовать данную тактику лечения при сочетании АГ с ИБС (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда), тахикардиями.

В связи с тем что комбинированная гипотензивная терапия становится одним из основных подходов к лечению больных с АГ /5; 11; 12/, все более широкое распространение получают фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащих два лекарственных средства в одной таблетке.

Материал и методы исследования. В проведенном нами исследовании изучалась антигипертензивная эффективность и безопасность Бисоптада Плюс (компания STADA CIS) фиксированной комбинации, состоящего из высокоселективного бета-блокатора бисопролола и тиазидного диуретика гидрохлортиазида, при лечении 28 больных мягкой и умеренной АГ (ДАД в положении сидя 95–113 мм рт.ст., САД – более 150 мм рт.ст.). В исследуемой группе было 12 мужчин (42,9%) и 16 женщин (57,1%). Средний возраст больных заболевания – 10 лет. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующие комплексной терапии, а также беременные и кормящие женщины, женщины детородного возраста, не применяющие адекватных методов контрацепции, больные с психическими заболеваниями или злоупотребляющие алкоголем в исследование не включались. Бисоптад Плюс был назначен в дозе 5 мг/12,5 мг в сутки. Общая длительность активной терапии составила 6 недель.

Для оценки эффективности использовали традиционный метод измерения АД в положении больного сидя после 5 мин. отдыха. Эффект считался хорошим при снижении ДАД до 90 мм рт.ст. и ниже, удовлетворительным – при снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более, но не до 90 мм рт.ст., неудовлетворительным – при отсутствии снижения ДАД или при его повышении. Индивидуальную переносимость препарата оценивали по результатам опроса больного о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата расценивали как хорошую при отсутствии побочных эффектов, как удовлетворительную – при возникновении преходящих побочных эффектов, не требовавших отмены препарата, как неудовлетворительную – при появлении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

Безопасность Бисоптада Плюс изучали с помощью клинического и биохимического анализов крови (содержание мочевины, креатинина, калия, натрия, мочево-й кислоты, аланин- и аспартатамино-трансферазы, билирубина, глюкозы), общего анализа мочи и инстру-

ментальных методов исследования (ЭКГ), которые проводили до и после 6 недель активного лечения.

Результаты и их обсуждение. Анализ эффективности основывался на данных, полученных у 28 больных. Было установлено, что через 6 недель лечения снижение ДАД до уровня менее 90 мм рт.ст. произошло у 48% больных, снижение его более чем на 10 мм рт.ст. – у 52% больных.

У больных, ответивших на лечение, отмечено достоверное снижение САД и ДАД без значимой динамики ЧСС (табл.). При опросе 28 больных об изменении самочувствия на фоне лечения Бисоптадом Плюс отметили улучшение состояния 85% и отсутствие изменений – 15%.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали:

1. Бисоптад Плюс обеспечивает быстрое и пролонгированное гипотензивное действие препарата, за 6 недель в 48% случаев достигнут целевой уровень АД.

2. Бисоптад Плюс не нарушает физиологический суточный ритм АД при однократном приеме, не влияет на частоту сердечных сокращений.

3. Бисоптад Плюс обладает хорошей переносимостью, отмечается низкая частота и выраженность побочных эффектов, высокая приверженность к лечению.

4. Бисоптад Плюс улучшает качество жизни пациентов, упрощается подбор схемы лечения, препарат удобен в применении.

дования ЭПОХА, 2003 г.// Кардиология, 2004. №11. – С. 50–53.

4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.– 2001. – №2. – С. 3–7.

5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.

6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2004.

7. Семенов А.В., Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола// Русский медицинский журнал, 2007. Т.15. – №15. – С. 1145–1150.

8. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии// Артериальная гипертония, 2005. №11(4).

9. Nuttall S.L, Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the beta1-selectivity of three beta-blockers. J. Clin. Pharmacol. 2003;

10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертонии. Consilium Provisorum.

11. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2007; 25: 1105-1187.

12. Benetos A., Adamopoulos C., Argyriadis P. et al. Clinical results with bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. J. Hypertens. 2002; 20 Suppl1: S21-S25.

Таблица. Гемодинамические показатели у больных АГ на фоне терапии Бисоптадом Плюс в течение 6 недель (М ± m)

Показатель	До лечения	В ходе лечения
САД	168,2±3,0	148,5±13,3
ДАД	102,8±4,7	90,1±7,9
ЧСС, в минуту	74,0±5,1	72,9 ±4,8

Серьезных нежелательных явлений у больных, получавших терапию Бисоптадом Плюс, не зарегистрировано. Всего было 18,0% случаев возникновения побочных эффектов: у 3 пациентов мышечная слабость, у 2 – нарушение сна. Данные побочные эффекты были выражены слабо, и не требовали отмены препарата. Изменений биохимических показателей крови, отрицательной динамики ЭКГ на фоне терапии Бисоптадом Плюс не выявлено.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.// J. Hyperens., 2003, 21 (6). 1011-1049.

2. Барсуков А.В., Горячева А.А. Клинико-патогенетические аспекты variability артериального давления при артериальной гипертонии // Кардиология, 2003. – №2. – С. 82-86.

3. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные иссле-

Премьер Казахстана посетил фармкомплекс Фитохимия

КАРАГАНДА. 10 января в ходе рабочей поездки в Карагандинскую область Премьер-Министр РК Карим Масимов посетил в областном центре Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия».

Глава Правительства ознакомился с работой инновационного фармацевтического комплекса, основанного по поручению Президента страны. Ему продемонстрирован весь цикл производства препаратов, включая контроль качества готовой продукции, а также Республиканский банк биологически активных веществ и стандартных образцов лекарственных средств.

«На сегодняшний день комплекс включает в себя 14 научно-исследовательских подразделений. Его производственные участки оснащены современным фармацевтическим оборудованием мировых производителей, которое позволяет выпускать в год до 2 млн ампул, 150 млн таблеток и капсул, 2 млн мягких лекарственных форм 43 оригинальных конкурентоспособных фитопрепаратов», – проинформировал К. Масимова председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» Сергазы Адекенов. www.gmpnews.ru

УДК 618.146 – 006.6: 615.849: 615.276

Ингибиторы ЦОГ-2 в радиосенсибилизации рака шейки матки

Ж.А. ТЕЛЬГУЗИЕВА, к.м.н

НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы

Жатыр мойын қатерлі ісігін ЦОГ-2 ингибиторлармен және аз дозыда цитостатиктер (метотрексат, 5-фторурацил) қосылған радиосенсибилизациялау нәтижемен аталған мақалада көрсетілген. Алшақтанған және дәм еммен кейінгі нәтиже ұсынылған жатыр мойын қатерлі ісік радиосенсибилизациялау нәтижесі жәй сәулемен емдеумен салыстырғанда әлдеқайда жоғары.

In article results of schemes of a radiosensitisation of a cervical cancer are presented at combined use inhibitors of COX-2 (diclophenac, ketoprofen) and small doses cytostatics (methotrexate, 5-fluoracil). Authentic improvement of the direct and remote results of treatment is established at the offered schemes of a radiosensitisation of a cervical cancer in comparison with a traditional method of an irradiation.

В последнее время проявлен интерес к противоопухолевой и прерентивной активности ингибиторов фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Известна роль этого фермента в механизме воспаления и к настоящему времени определена ее важная функция в онкогенезе. ЦОГ-2 хронически сверхэкспрессирован во многих предраковых состояниях и самих опухолях, включая метастазирующие. Степень экспрессии этого индуцируемого фермента коррелирует с инвазивностью и является прогностическим фактором срока выживаемости после радио- и химиотерапии многих локализаций. Нетоксичные ингибиторы ЦОГ-2 дозозависимо подавляют опухолевый рост и в совместном применении с противоопухолевыми цитотоксичными препаратами вызывают аддитивный и супераддитивный противоопухолевые эффекты /1/.

Индукторами ЦОГ-2 являются медиаторы воспаления: воспалительные цитокины (TNF, IL-1), факторы роста и митогены /2/. В опухолевой ткани синтезируется преимущественно простагландин E2, а фермент ЦОГ-2 катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины /3/. В экспери-

ментах было доказано, что увеличение простагландина E2 стимулирует рост новых сосудов, необходимых для роста опухоли /4/, подавляется клеточный противоопухолевой иммунитет /5/ и апоптоз в опухолевых клетках /6/.

Преодоление негативного влияния простагландина E2 на эффективность лечения целого ряда опухолей является актуальным и многообещающим научным направлением в онкологии. Для подавления активности ЦОГ-2 в клинической практике используют нестероидные противовоспалительные средства – ингибиторы этого фермента. Однако существует и другой путь снижения концентрации воспалительных цитокинов – индукторов ЦОГ-2. Такую возможность предоставляет аналог фолиевой кислоты – метотрексат. В настоящее время установлено несколько механизмов противовоспалительного действия метотрексата, в том числе подавление продукции моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF /7; 8; 9/, которые являются эффективными индукторами ЦОГ-2. Согласно этим данным можно предположить, что комбинация ингибиторов ЦОГ-2 с малыми дозами метотрексата по-

зволит более эффективно подавить синтез простагландина E2.

Целью исследования явилось изучение эффективности радиосенсибилизации рака шейки матки при комбинированном применении ингибиторов ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) и малых доз цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил).

Материал и методы исследования. В исследование включены данные о 120 больных раком шейки матки (РШМ), получивших лечение в Казахском НИИ онкологии и радиологии в 2005–2007 гг. В зависимости от способа лечения все пациентки были разделены на 3 группы: 1-группа (n=40) – получившие лучевое лечение на фоне интратуморального введения диклофенака (3,0 мл х через день, №5) и per os приема малых доз метотрексата (2,5 мг х 1 р/день, №25); 2-группа (n=40) – получившие лучевое лечение на фоне интратуморального введения малых доз 5-фторурацила (250 мг х через день, №5) и per os приема кетонала (50 мг х 2 р/день, №25 дней); контрольная группа (n=40) – получившие облучение только по стандартной методике.

Внутриопухолевое введение препаратов осуществлялось под УЗ-мониторингом (препарат вводился в центр опухоли в наиболее эхоплотные зоны). Изменения клинических, УЗ-параметров и цитологических данных проводились в динамике на основных этапах лечения (до лечения, при 20 Гр и после завершения лечения), а также продолжались в течение последующих трех лет.

Результаты исследования. Возраст больных варьировал в 1-группе от 28 до 80 лет (в среднем – 52,3 года), во 2-группе от 30 до 78 лет (в среднем – 50,9 лет); в контрольной группе от 27 до 74 лет (в среднем – 50,1 год). Стадия заболевания была установлена согласно Международной классификации TNM. С учетом стадии онкопроцесса, гистологической структуры опухоли и клинической формы роста было выявлено, что в 1-группе в основном преобладал РШМ IIb стадии (42,5%), смешанный рост опухоли (52,5%), гистологически – плоскоклеточный неороговевающий рак (70,0%). Во 2-группе – РШМ IIIa стадии (57,5%), смешанный рост (52,5%), гистологически – плоскоклеточный неороговевающий рак (62,5%). В контроле –

РШМ IIb стадии (50,0%), смешанный рост (42,5%), гистологически – плоскоклеточный неороговевающий рак (62,5%).

Оценка эффективности лечения проводилась путем многофакторного анализа среди изучаемых групп. На фоне лечения во всех группах отмечалось достоверное уменьшение среднего объема опухоли. В 1-группе опухоль (при всех стадиях) уменьшилась – с 53,2 см³ (до лечения) до 29,7 см³ (при 20 Гр) и 5,9 см³ (после лечения), индекс эффективности – 9,0. Во 2-группе: с 63,2 см³ (до лечения) до 28,1 см³ (при 20 Гр) и 3,0 см³ (после лечения), индекс эффективности – 20,9. В контроле – с 48,8 см³ (до лечения) до 31,5 см³ (при 20 Гр) и 6,9 см³ (после СЛТ), индекс эффективности – 7,1.

Выявлено достоверное снижение общего объема инфильтратов параметральной клетчатки при проведении облучения во всех трех группах больных. В 1-группе средний объем параметральных инфильтратов уменьшился к концу лечения – на 86,1% (справа) и 81,0% (слева); во 2-группе – на 96,6% (справа) и 98,2% (слева), а в контроле – на 80,7% (справа) и 98,2% (слева). Наибольшая регрессия инфильтратов параметральной клетчатки наблюдалась к концу лечения во 2-группе, что подтверждается показателями индекса эффективности (справа – 29,5 и слева – 57,0) по сравнению с показателем 1-группы (справа – 7,2 и слева – 5,3) и контрольной группы (справа – 5,2 и слева – 57,0).

Таким образом, при использовании радиосенсибилизаторов в основных группах у больных наблюдалась более значительная регрессия как самой опухоли, так и опухолевых инфильтратов параметральной клетчатки по сравнению с показателями контроля.

Проведенные расчеты позволили получить полный эффект лечения в 1-группе – у 77,5% больных, во 2-группе – у 82,5% больных, а в контроле – у 70,0% больных. Иными словами, применение радиосенсибилизаторов повысило частоту случаев полного ответа опухоли у больных 2-группы на 12,5% и у больных 1-группы на 7,5%. Однако наилучший результат наблюдался во 2-группе (СЛТ на фоне радиосенсибилизации 5-Фу и кетоналом). После завершения лечения не было выявлено ни одного случая местного прогрессирования

заболевания, тогда как в контроле он составил 7,5%.

Применение методов цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования позволило оценить характер внутриорганный кровоснабжения шейки матки. Сосудистый кровоток в шейке матки характеризовался преобладанием в 1-группе: до лечения – кровотока артериального (40,0%) и венозного (40,0%) типов с гиповаскуляризацией (60,0%) и с показателем условной плотности опухоли (SDL) >6% (70,0%); после лечения – венозным кровотоком (32,5%) с гиповаскуляризацией (59,4%) и снижением показателя SDL до 4–6% (42,5%). Во 2-группе: до лечения – приоритет артериального кровотока (87,5%) с гиповаскуляризацией (57,5%) и с показателем условной плотности опухоли (SDL) > 6% (65,0%); после лечения – артериальный кровоток (57,5%) с гиповаскуляризацией (82,5%) и с уровнем SDL до 4–6% (60,0%). В контроле: до лечения – преимущество венозного кровотока (42,5%) с гиповаскуляризацией (60,0%) и с уровнем SDL > 6% (72,5%); после лечения – венозный кровоток (35,0%) с гиповаскуляризацией (45,0%) и с уровнем SDL > 6% (42,5%). Отсутствие васкуляризации у остальных больных (1-группа – 20,0%, 2-группа – 12,5%, контроль – 17,5%) явилось косвенным доказательством полного лизиса опухоли и он в 1-группе превысил показатель 2-группы – в 1,6 раза, показатель контроля – в 1,1 раза.

Таким образом, изменения внутриопухолевого кровоснабжения явились следствием ухудшения ее васкуляризации за счет возникновения облитерации опухолевых сосудов в процессе проводимой терапии, что в дальнейшем привело к развитию в ней дистрофических и некротических изменений (зоны некроза и аваскуляризации). При этом появлялась однородность эхоструктуры шейки матки, в ней исчезали характерные для злокачественной опухоли признаки и, соответственно, патологический кровоток.

Цитологическое определение лучевого патоморфоза позволило установить преимущественное радиационное повреждение опухолевых клеток шейки матки (поверхностные мазки и пункци-

онная биопсия) IV степени. Так, в поверхностных мазках IV степень патоморфоза составила 85,0% (2-группа) против 60,0% (1-группы) и 55,0% (контрольной группы), а в пункционном материале – 82,5% (2-группа) против 57,5% (1-группы) и 55,0% (контроль).

Расчет выживаемости больных РШМ показал, что в основных группах общая трехлетняя выживаемость была одинаковой и составила 87,5% (1-я и 2-группы), а в контроле она была ниже и составила 77,5%. При сравнении результатов безрецидивной выживаемости видно, что выживаемость больных основных групп выше показателей контроля (соответственно – 75,0 и 80,0% против 62,5%), $p < 0,05$.

Заключение. Комбинация ингибиторов ЦОГ-2 (диклофенак, кетонал) и малых доз цитостатиков (метотрексат, 5-фторурацил) является новой возможностью повышения эффективности лучевого лечения рака шейки матки.

Литература

1. Koki A.T. Cancer control, 2002. – V.9(2) – P. 28–35.
2. Cronstein B.N. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. // *Cleve Clin J Med*, 2002. – V.69. – P. 13–19.
3. Brock T.G., McNish R.W., Peters-Golden M. Arachidonic acid is preferentially metabolized by cyclooxygenase-2 to prostacyclin and prostaglandin E2. // *J Biol Chem*, 1999 – V.274. – P. 11660–11666.
4. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. // *Cancer Metastasis Rev.*, 2002. – V.19. – №1-2. – P. 19–27.
5. Stolina M., Sharma S., Lin Y. et al. Specific inhibitors of cyclooxygenase-2 Restores antitumor reactivity by altering the balance of Il-10 and Il-12 synthesis. // *The Journal of Immunology*. – 2000. – V.164. – P. 361–370.
6. Pyo H., Choy H., Amorino G.P. et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitors, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2. // *Clinical Cancer Research*, 2001. – V.7. – P. 2998–3005.
7. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. // *Rheum Dis Clin North Am.* – V.23. – P. 739–755.
8. Cutolo M., Straub R.H. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*, 2001. – Vol.60, p. 729–735.
9. Chan ES, Cronstein BN Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases // *Arthritis Res.*, 2002, 4(4): P. 266–273.

УДК 616.441-006.6:615.849

Возможности комплементарной терапии антиоксидантами в повышении эффективности комплексного лечения злокачественных лимфом

В.Б. КИМ, к.м.н.

НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы

85 қатерлі лимфомасы бар науқастарда антиоксиданттардың сәулелі терапия комплементтік құралы ретінде түпнұсқа жазуындағы ролі зерделенген. Тотығуға қарсы кешеннің құрамында С, Е және А суға езілетін витаминдер ұнтағы, және құрамында мыс тотығы, мырыш тотығы мен селен тотығының су ерітіндісі және таблетка түріндегі тиол болған.

Алынған мәліметтер антоксиданттардың сәулелі емделудің уытты белгілерін алдын алудағы, оларды қолданудан жанама құбылыстардың мүлдем болмауымен, тиімділігі аса жоғары болғанын көрсетті. Бұған қоса, олар емдеудің тікелей және кейінгі нәтижелерінің жақсаруына көмектескен.

It was studied the role of antioxidants in original formula as complementary means of radiotherapy at 85 patients with malignant lymphadenosis. Complex of antioxidants consisted of powder of water-soluble C, E and A vitamins, as well as water solution containing copper oxide, zinc oxide and selenium oxide and tableted thiol.

Received data showed enough high efficiency of antioxidants in prevention of toxic manifestations of radiation treatment, in case of complete absence of side effects from their application. In addition they promoted improving of immediate and long-term results of the treatment.

Внедрение в клиническую практику агрессивных программ лучевой терапии (ЛТ) с применением системного и крупнопольного облучения у больных злокачественными лимфомами (ЗЛ) не всегда благоприятно влияет на жизненно важные функции организма, вызывая необратимые повреждения в нем /1/. И в этих случаях применение методов комплементарной медицины может быть одним из путей решения данной проблемы по снижению побочных токсических эффектов противоопухолевого лечения.

Под методами комплементарного лечения понимают использование дополнительных средств, способствующих поддержанию гомеостаза организма, а также улучшению качества жизни пациентов, подвергающихся современным весьма токсичным методам противоопухолевого лечения /2; 3/. В настоящее время применение комплементарной помощи, применительно к онкологии, весьма актуально, поскольку она не отрицает методов конвенциональной онкологии, а только дополняет их /3/.

К одному из средств комплементарной терапии в онкологии относятся антиоксиданты (АО), усиливающие действие антиоксидантной системы организма пациента. Свободные радикалы, возникающие в организме онкологических больных при проведении ЛТ, могут вызвать изменения, несвойственные организму в норме, изменять свободнорадикальные реакции, повреждать биохимические компоненты клеток, нарушать целостность клеточных и надмолекулярных структур /4/. Кроме того, в большинстве случаев рост злокачественных новообразований сопровождается серьезными метаболическими нарушениями, при которых организм онкологических больных переживает состояние окислительного стресса в связи с накоплением супероксидных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) /5/.

Установлено, что для «отлавливания» и «нейтрализации» продуктов свободнорадикального окисления (СРО) природа предусмотрела антиоксидантную систему (АОС), представленную ферментными и неферментными линиями антирадикальной (или антиперекисной) защиты /6/. Механизм действия АОС включает в себя много параллельных механизмов, увеличивающих надежность защиты организма от окислительных повреждений. АОС представлена веществами, которые синтезируются непосредственно в организме в процессе метаболических реакций (антиоксидантные ферменты, мочева кислота, церрулоплазмин, глутатион), или поступают в организм в качестве нутриентов (витамины А, Е, С). При этом происходит замена активного радикала антиоксидателя на малоактивный, его инактивация направлена на защиту клетки от разрушающего действия продуктов СРО /7/. Это достигается за счет взаимодействия с активными формами кислорода и разрушения гидроперекисей с образованием молекулярных продуктов. Кроме того, они могут встраиваться в биологические мембраны, изменяя при этом структурную организацию липидов, увеличивая эластичность ги-

дрофобного слоя мембран, меняя ее проницаемость /6; 7/.

Цель работы – повышение эффективности комплексного лечения злокачественных лимфом путем применения антиоксидантов в качестве комплементарных средств лучевой терапии.

Материал и методы исследования. Нами проведено контролируемое клиническое исследование на 156 больных ЗЛ в возрасте от 16 до 75 лет, которым проведена ЛТ по трем методикам облучения: системная лучевая терапия (СЛТ) по методике субтотального облучения, радикальная лучевая терапия (РЛТ) по методике крупнопольного облучения, а также локо-регионарное облучение (ЛРО). Сам курс лучевого лечения состоял из двух этапов, при котором на первом этапе проводилась СЛТ или РЛТ, а на втором – РЛТ или ЛРО.

Пациенты конвертированным методом рандомизации были разделены на две группы: первая основная – 85 (54,5%) больных, проходивших лучевое лечение на фоне приема антиоксидантов в оригинальной прописи в качестве комплементарных средств. И вторая контрольная группа – 71 (45,5%) больной, облучавшиеся без них. Сравнительный анализ показал их сопоставимость по основным клиническим признакам, таким как пол, стадия заболевания, гистологический тип опухоли и методики лучевой терапии (табл. 1).

Комплекс антиоксидантов в

виде многокомпонентного состава, состоит из: порошка водорастворимых витаминов С – 5,0 г, Е – 1,5 г, А – 0,5 г, который растворяли в 0,5 л сиропа или сока, и принимали в течение 6–8 час. ежедневно; 50 мл водного раствора, содержащего окись меди 2,5 мг, окись цинка 5,0 мг и окись селена 0,1 мг; таблетированного тиола – 1 таблетка (250 мг), принимаемого ежедневно перед сном. В перерывах между этапами ЛТ, которая составляла в среднем 2–3 недели, АО принимали от 1/4 до 1/2 от обычной дозы в течение всего времени.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных полных курсов лучевой терапии у больных ЗЛ, получавших облучение на фоне применения комплекса антиоксидантов, объективный положительный эффект достигнут у всех 85 (100,0%) пациентов. При этом у 68 (80,0%) больных получена полная ремиссия заболевания, т.е. регресс всех очагов поражений и системных симптомов, а частичная регрессия у 17 (20,0%). В контрольной группе положительный эффект отмечен у 63 (87,3%) больных. Из них у 33 (46,5%) получена полная ремиссия заболевания, а у 29 (40,8%) частичная. В то же время у 9 (12,7%) больных проведенное лучевое лечение не дало ощутимого эффекта (табл. 2).

Снижение гематологической толерантности являлось определяющим фактором задержек в проведении сеансов облучения, особенно когда больной под-

вергался двум последовательным курсам ЛТ.

Сравнительный анализ изменений гематологических показателей показал явное преимущество использования АО в качестве комплементарного средства, повышающего толерантность костного мозга к повреждающему действию ионизирующей радиации, а также оказывающего положительное влияние на гемопозу у больных ЗЛ. Так, количество эритроцитов в среднем увеличивалось к концу курса при ЛРО на 12,5 и 25,0%, при РЛТ на 15,8 и 16,8%, при СЛТ на 8,0 и 16,3% соответственно. Уменьшение лейкоцитов отмечалось при всех методиках ЛТ. Однако их снижение ниже $3,0 \times 10^9$ ни у одного больного 1-й группы отмечено не было, что позволило закончить лечение в намеченные сроки. У большинства больных 2-й группы к концу курса облучения лейкоциты снижались ниже $3,0 \times 10^9/л$, что вызывало значительные трудности в запланированном окончании ЛТ.

При анализе побочных токсических общих лучевых реакций в виде эметогенных проявлений, диареи, гипертермии, нейротоксичности, а также местных лучевых реакций со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, выявлено, что их количество было больше в контрольной группе, при более тяжелом клиническом течении.

Проведенная оценка качества жизни с учетом общего жизненно-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных злокачественными лимфомами

Группа	Пол		Стадия заболевания			Гистологический тип		Методика лучевой терапии		
	муж.	жен.	I-II	III	IV	ЛХ	НХЛ	СЛТ	РЛТ	ЛРО
1-я группа /n=85/ 157 курсов ЛТ	51 60,0± 5,3%	34 40,0± 5,3%	50 58,8± 5,3%	16 18,8± 4,2%	19 22,4± 4,5%	49 57,6± 5,3%	36 42,3± 5,3%	37 30,8± 4,2%	53 44,2± 4,5%	67 55,8± 4,5%
2-я группа /n=71/ 138 курсов ЛТ	38 53,5± 5,9%	33 46,5± 5,9%	34 47,9± 5,9%	14 19,7± 4,7%	23 32,4± 5,5%	47 66,2± 5,6%	24 33,8± 5,6%	33 31,4± 4,5%	46 43,8± 4,8%	59 56,2± 4,8%
Итого /n=295/	89 57,1± 3,9%	67 42,9± 3,9%	84 53,8± 3,9%	30 19,3± 3,1%	42 26,9± 3,5%	96 61,5± 3,8%	60 38,5± 3,8%	70 23,7± 2,4%	99 33,6± 7,6%	126 42,7± 2,8%

Таблица 2. Непосредственные результаты лучевой терапии в испытуемых группах

Группа	Непосредственная эффективность			
	ОЭ	ПР	ЧР	СТ
1-я (основная) группа /n=85/	85 (100,0%)	68 (80,0±4,3%)	17 (20,0±4,3%)	0
2-я (контрольная) группа /n=71/	62 (87,3±3,9%)	33 (46,5±5,9%)	29 (40,8±5,8%)	9 (12,7±3,9%)
Вероятность ошибки (P)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

го статуса, согласно шкале Карновского, показала лучшую переносимость ЛТ у больных, получавших комплекс антиоксидантов. Учитывая высокую токсичность СЛТ и РЛТ, применение антиоксидантов позволило не только сохранить нормальное общее состояние на прежнем уровне у большинства больных, но и в какой-то мере улучшить его (в среднем на 10%).

Дальнейшее наблюдение за этими больными показало, что применение антиоксидантов в качестве комплементарных средств ЛТ позволило значительно повысить отдаленные результаты комплексного лечения. Так, 5-летняя наблюдаемая общая и свободная от неудач лечения выживаемость в основной группе больных составила 75,3 и 67,1% и статистически

аналогичный показатель контрольной группы на 17,8 месяца, где 50,0% больных не прожили больше 41,1 месяца (табл. 3).

Заключение. Таким образом, применение антиоксидантов в качестве комплементарных средств лучевой терапии злокачественных лимфом позволило существенно повысить непосредственную эффективность облучения в целом и каждой методики в отдельности. Кроме того, соблюдение сроков проведения лучевой терапии, а также лучшая ее переносимость у больных, принимавших комплекс антиоксидантов, позволили в дальнейшем провести весь объем комплексного лечения с включением цикловой ПХТ и тем самым улучшить непосредственные результаты лечения, что в дальней-

ших реакциях, в сравнении с контрольной группой. Отмечено положительное влияние комплекса антиоксидантов на улучшение гематологических показателей крови, и, прежде всего, эритроцитов и гемоглобина.

Литература

1. Ильин Н.В. Место лучевой терапии в лечении злокачественных лимфом //Современная онкология, 2006. Т.8. №4. – С. 14–22.
2. Hager E.D. Komplementare Oncologie. Forum. – Medicin, 2005. – 250 p.
3. Сейтказина Г.Д., Есельбаева Г.О., Копосова Р.П. Антиоксиданты – составная комплементарной онкологии //Материалы 4 съезда онкологов, рентгенологов и радиологов РК. – Алматы, 2001. – С. 96–98.
4. Айджанов М.М. Антиоксиданты: возможности применения для профи-

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения в испытуемых группах

Группы	5-летняя наблюдаемая выживаемость		Медиана выживаемости (мес.)	Средняя продолжительность жизни (мес.)
	общая	свободная от неудач лечения		
1-я группа /n=85/	75,3±4,8 %	67,1±5,2 %	59,5±2,2	46,8±1,4
2-я группа /n=71/	55,0±6,0 %	49,3±6,0 %	41,7±5,2	41,8±1,9
Вероятность ошибки (P)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

значимо превышала на 20,3 и 17,8% аналогичные показатели контрольной группы больных, где они составили 55,0 и 49,3% соответственно (p<0,05). Средняя продолжительность жизни у больных, получавших антиоксидантную терапию, была также достоверно выше на 5 месяцев, составляя 46,8 месяцев, тогда как в контрольной группе этот показатель не превысил 41,8 месяца. Медиана выживаемости составила в основной группе 59,5 месяца и превышала

положительно отразилось на результатах 5-летней выживаемости. Кроме того, полученные данные позволяют утверждать о достаточно высокой эффективности антиоксидантной терапии в профилактике токсических проявлений лучевого лечения злокачественных лимфом при полном отсутствии побочных проявлений от применения комплекса антиоксидантных соединений. Это выразилось в значительном снижении количества общих лу-

лактики рака и сердечно-сосудистых заболеваний //Здоровье и болезнь, 1998. – №1. – С. 10–15.

5. Сандыбаев М.Н. Антиоксиданты – в качестве адьювантов в комбинированной терапии злокачественных опухолей: Дис. ... канд. мед. наук. – КазНИИОиР, 2001. – 107 с.
6. Papas A.M. Determinants of antioxidants status in Humans. //Lipids. – 1996. – V. 31. suppl., №6. – P. 77–82.
7. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов //ФАР Миндекс-Практик, 2003. – Вып. 5. – С. 85–111.

УДК 615.272.014-03:616.8

Фармакоэкономическая оценка эффективности применения антиоксидантов у больных дисциркуляторной энцефалопатией

Г.Б. КАБДРАХМАНОВА, Г.М. САДЫКОВА,
Н.М. МАВЛЮДОВА, С.К. САХАНОВА
Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, г. Актобе

Бұл мақалада дисциркуляторлы энцефалопатияның I, II және III кезеңімен ауыратын науқастарды антиоксиданттар – E витамині мен ошаған тамырының майлы сығындылары (ОТМС) біріктірілген кешенді емдеудің салыстырмалы клиникалық-экономикалық талдауының нәтижелері берілді. Алынған нәтижелер антиоксиданттармен кешенді емдегенде орталық жүйке жүйесінің қызметін жақсартып, клиникалық тұрғыда тиімділігі жоғары екендігін дәлелдейді. ОТМС емделген науқастар тобында тиімділік бірлігіне аз шығын, ал дәстүрлі емдегенде аурудың барлық үш кезеңінде де бірінші топта көп шығын шыққандығы анықталды.

In this article outcomes of comparative clinical-economic finding of complex treatment by antioxidants – Vitamin E and Burdock Root Oil Extract (BROE) given to the patients with dyscirculatory encephalopathy of I, II and III stages are presented. Taken results prove it to be highly effective and show the improvement of the function of the central nervous system under the influence of antioxidant complex therapy. Minimal expences on effect units were noticed in the group of patients received BROE and the more expendale one was the conservative treatment in the first group in all three stages of the disease.

Актуальность. На современном этапе развития здравоохранения фармакоэкономические исследования являются одним из наиболее актуальных направлений, позволяющих решить в оптимальном варианте проблему лекарственной помощи больным при ограниченности финансовых ресурсов здравоохранения, которые, по заключению ВОЗ, испытывают все страны мира.

Неврологические заболевания в структуре здравоохранения являются одними из наиболее высоких по стоимости при расчете на одного

больного за весь период жизни /1/. Следует отметить, что особенно велика стоимость оказания медицинской помощи при хронических заболеваниях центральной нервной системы. И при всех ноологиях доля прямых затрат, как правило, не превышает 20–25% от общей суммы. В отношении многих неврологических заболеваний в настоящее время происходит переоценка принципов применения старых и новых лекарственных средств, не только с точки зрения их действенности и безопасности, но и их экономичности, так как

стоимость лекарственных средств, применяемых в неврологии, в последние годы резко возросла.

В доступной литературе мы не встретили исследований по фармакоэкономической оценке лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), в частности при использовании в комплексной терапии данного заболевания антиоксидантов растительного происхождения.

Цель исследования – проведение сравнительного фармакоэкономического анализа применения антиоксидантов: витамина E и масляного экстракта корня лопуха (МЭКЛ) в комплексном лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Материалы и методы исследования. Для изучения клинической и фармакоэкономической эффективности традиционной терапии и комплексного лечения с включением антиоксидантов клиническое обследование было проведено у 115 больных ДЭ, из них с I стадией заболевания – 27, II стадией – 64 и III стадией – 24 больных. Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и клиническим признакам. Больные находились на лечении на базе неврологического отделения железнодорожной больницы г. Актобе.

Все больные, в зависимости от проводимой терапии, были распределены на 3 группы. Первая группа больных получала комплексную терапию, которая включала препараты с вазоактивными, ноотропными и антиагрегантными свойствами без антиоксидантов. Больные 2-й группы на фоне комплексной терапии в качестве антиоксиданта получали витамин E в виде капсул по 1 капсуле 3 раза в день. В 3-й группе больных на фоне комплексной терапии в качестве антиоксиданта назначили фитопрепарат – масляный экстракт корня лопуха по 1 чайной ложке 3 раза в день. Курс лечения больных в стационаре составил 3 недели.

Для клинико-экономического анализа данной патологии нами были определены прямые затраты и коэффициент «стоимость-эффективность» /2/. При фармакоэкономическом анализе у больных

с неврологической патологией не всегда возможно использование конечных точек из-за значительной продолжительности заболеваний (3–5 лет и более). В этих случаях целесообразно применение так называемых косвенных (суррогатных) клинических точек, в роли которых могут выступать динамика клинических симптомов, динамика лабораторных исследований или инструментальных методов обследования. Поэтому в своих исследованиях в качестве критериев фармакоэкономической эффективности проводимой терапии нами была использована балльная оценка эффективности лечения в сравниваемых группах с учетом клинических, функциональных и биохимических методов исследования.

Расчет прямых затрат на лечение проведен с учетом расходов только на медикаментозную терапию, так как объем лабораторного обследования, кратности посещения врача в сравниваемых группах были идентичными. При расчете прямых затрат и определении средней стоимости курсового лечения стоимость лекарственных средств определялась из средней розничной цены в аптечной сети с учетом длительности курса лечения и кратности приема препаратов и стадии заболевания.

Расчет проводился по стандартным методам клинико-экономического анализа: «Затрата-эффективность», «Анализ приращения затрат» /1; 2; 3/.

Результаты исследования и их обсуждение. Курсовая стоимость медикаментозного лечения возрастала в зависимости от стадии заболевания и была максимальной при III стадии. Таким образом, стоимость медикаментозной помощи больным ДЭ прямо пропорциональна тяжести заболевания.

Включение в комплексную терапию антиоксидантов приводило к повышению стоимости лечения. Так, во второй группе больных, получавших антиоксидант токоферол, курс лечения при всех трех стадиях заболевания увеличился на 147 тенге. В третьей группе назначение антиоксиданта растительного происхождения вызвало повышение стоимости медикаментозного лечения на 625 тенге по сравнению

с традиционной терапией, на 478 тенге по сравнению со стоимостью во второй группе (больные получали антиоксидант токоферол).

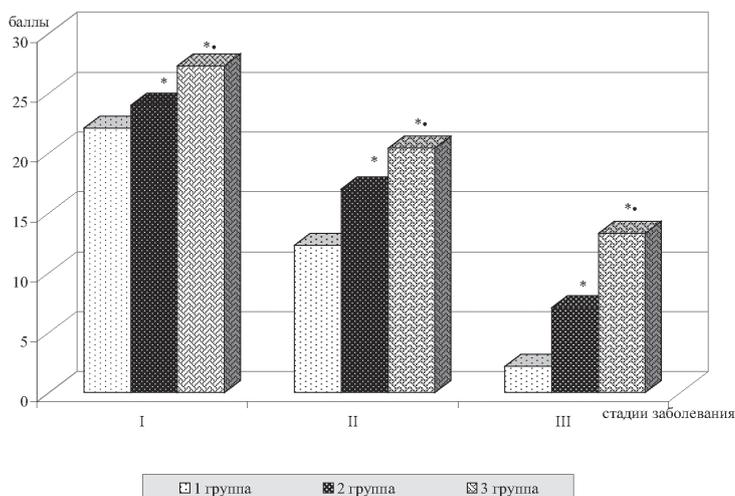
Клинико-экономическая эффективность лечения через 20–21 дней в каждой группе обследованных больных оценивалась по количеству баллов по модифицированной шкале Линдмарка. На рисунке 1 показано, что средняя сумма баллов в группах больных, получавших антиоксиданты в комплексном лечении ДЭ, выше, чем в группе больных, получавших только комплексную терапию без антиоксидантов. Так, при балльной оценке проводимой терапии I стадии заболевания назначение витамина Е вызывало повышение эффективности на 2 балла, при назначении МЭКЛ – на 5 баллов по сравнению с 1-й группой. Назначение витамина Е вызывало повышение эффективности в 1,4 раза и 3,2 раза при II и III стадиях ДЭ, соответственно. МЭКЛ у больных ДЭ вызывал повышение эффективности при II стадии в 1,7 раза и III стадии в 6 раз, по сравнению с 1-й группой. Как видно из рисунка 1, при балльной оценке клинической эффективности проводимой терапии назначение фи-

«затратной эффективности» показал, что расходы на достижение эффекта по данному критерию заболевания меньше при назначении МЭКЛ при I стадии – на 11,1% (244,59 тенге), при II стадии – на 37,63% (540,22 тенге), при III стадии – на 84,61% (2087,63 тенге) по сравнению с группой, получавшей лечение без антиоксидантов. Тогда как коэффициент «затратной эффективности» при включении в комплексную терапию витамина Е при I стадии ДЭ снижался лишь на 6,1% (258,31 тенге), при II стадии – на 28,41% (620,14 тенге), при III стадии – на 71,27% (3843,31 тенге) по сравнению с показателем в группе больных, получавших традиционную терапию.

Показатель приращения эффективности затрат для достижения одной дополнительной единицы эффективности при сравнении традиционной терапии и терапии с включением витамина Е составляет при I стадии заболевания 77 тенге; при II – 31 тенге и III стадии – 30 тенге дополнительно на каждый лишний приобретенный балл.

При сравнении терапии 3-й группы больных (традиционная

Рисунок 1. Оценка эффективности лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией (в баллах)



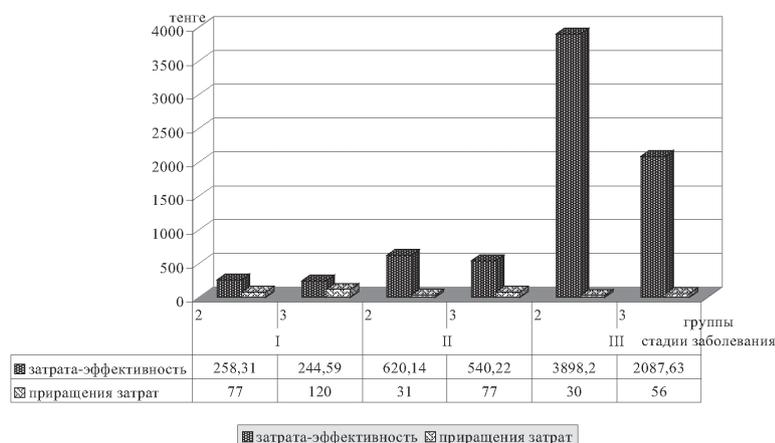
Примечание: 1 – * достоверность различия с показателем 1 группы ($p < 0,05$); 2 – • достоверность различия с показателем 2 группы ($p < 0,05$).

топрепарата больным при всех трех стадиях заболевания достоверно превосходило эффект у больных, получавших витамин Е.

Клинико-экономический анализ

терапия + МЭКЛ) с 1-й группой (традиционная терапия) показатель приращения эффективности затрат для достижения единицы эффективности составляет при I стадии

Рисунок 1. Оценка эффективности лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией (в баллах)



заболевания 120 тенге; при II стадии – 77 тенге и при III стадии – 56 тенге дополнительно на каждый лишний приобретенный балл (рис. 2).

Сравнение показателя приращения эффективности затрат для достижения одной дополнительной единицы эффективности при проводимой терапии больных 2-й и 3-й групп показал, что при I и II стадии заболевания он равен 140

тенге и при III стадии – 77 тенге дополнительно на каждый лишний приобретенный балл.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности с улучшением функции центральной нервной системы и показателей перекисного окисления липидов под влиянием комплексной терапии с применением антиоксидантов. Минималь-

ные затраты на единицу эффекта отмечались в группе больных, получавших МЭКЛ, более затратным было традиционное лечение в 1-й группе при всех трех стадиях заболевания.

Таким образом, сравнительный анализ «затратной эффективности» лечения по «балльной оценке» эффективности и показателя приращения эффективности затрат для достижения одной дополнительной единицы установил преимущество лечения в группах больных, получавших антиоксидант растительного происхождения.

Литература

1. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Метод. рекоменд. /Сост. Е.И. Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Н. Бойко и др. – М.: Издатель Е. Разумова, 2003. – 59 с.
2. Клинико-экономический анализ /Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Изд. «Ньюдиамед», 2008. – 778 с.
3. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Комарова В.П. Основы фармакоэкономических исследований. – М.: Российское общество клинических исследований, 2001. – 87 с.

4 февраля – Всемирный день борьбы против рака

4 февраля 2010 г. в Алматы состоялась пресс-конференция, посвященная Всемирному дню борьбы против рака.

В работе конференции приняли участие: А.Б. Самакова, депутат Мажилиса Парламента РК, Председатель Социального Совета Фракции НДП «Нур-Отан»; Р.Т. Куанышбаева, заместитель начальника по организации медицинской помощи Управления здравоохранения г. Алматы; Н.Д. Плохих, президент Общественного Фонда «Здоровая Азия»; Д.В. Клебанова, депутат Мажилиса Парламента РК, сопредседатель Комиссии по вопросам здравоохранения и демографии, Посол Доброй Воли в Казахстане по вопросам адвокатирувания проблем онкологических заболеваний.

Ежегодно 4 февраля отмечается Всемирный день борьбы против рака, провозглашенный «Международным союзом по борьбе с онкологическими заболеваниями».

Целью проведения этого дня является повышение информированности населения о раке как одном из самых страшных заболеваний современной цивилизации. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, без надлежащего вмешательства за период с 2005 по 2015 г. в мире от рака умрет 84 млн человек. В Казахстане в последние годы регистрируется 28–30 тыс. новых случаев заболеваний, более трети пациентов ежегодно умирают. Значительную долю в этой печальной статистике составляют рак легкого, рак молочной железы и шейки матки, рак желудка и толстого кишечника.

В этом году девиз Всемирного дня: «Рак тоже можно предотвратить». Известно, что возникновение 43% раковых заболеваний можно было бы предотвратить с помощью таких норм здорового поведения, как борьба с курением, особенно среди детей; снижение употребления алкоголя; регулярная физическая активность; здоровое питание; профилактика инфекционных заболеваний, вызывающих рак.

Организаторы конференции обратили внимание на необходимость своевременной диагностики рака и активизации работы с населением для прохождения ежегодных профосмотров, получения ими квалифицированной и качественной медицинской помощи, гарантированной государством. Более чем в 50% случаев первичного обращения за медицинской помощью онкологических пациентов выявляются запущенные стадии заболевания. В детском возрасте на далеко зашедшие случаи приходится более 70% обращений. А ведь известно, что рак – это длительный и многостадийный процесс, и большинство опухолей закладывается в 25–40 лет, и в ряде случаев – в детстве.

Самая незащищенная группа наших пациентов – дети с неизлечимым онкозаболеванием. В 2010 г. совместно с Управлением здравоохранения Акимата г. Алматы Фонд «Здоровая Азия» инициировал движение «Я с тобой: Хоспис – детям».

Это движение способствует открытию первого детского Хосписа для онкологически больных детей на 200 коек. В настоящее время приобретено 7 специализированных автомобилей для оказания амбулаторной помощи онкобольным детям и доставки их в стационар.

В рамках проведения Всемирного дня борьбы против рака во всех лечебных учреждениях проведена благотворительная акция по обследованию населения специалистами. Данная акция направлена на улучшение демографической ситуации и формирование у населения мотивации к ведению здорового образа жизни, ответственному отношению к своему здоровью, профилактике и раннему выявлению заболеваний.

А. Рахметова

УДК-615.32

Исследование антикоагулянтных и ангиопротекторных свойств растительных полифенолов

Н.У. ТОКТОНАЛИЕВА, А.З. ЗУРДИНОВ, К.М. МАКСУТОВ

Лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии адаптивных процессов при кафедре базисной и клинической фармакологии КГМА, г. Бишкек

Тексеру нәтижесі бойынша антикоагулянттік және ангиопротекторлық өсімдіктік полифенолдар қорытындылай келгенде бұл көпжылдық Хондрилла өсімдігі күрдемгүлділер тобына жатады (Chondrilla Laticoronata Leonova).

The results of the study on anticoagulation and angioprotector properties of plant poly-phenols were performed. The source of getting polyphenols was the perennial Chondrilla wide-rooted from the assemblage of asteraceae (Chondrilla Laticoronata Leonova).

Интерес к фенольным соединениям и к их фармакологическим эффектам вызван широким распространением в растительном и животном мире и наличием у этого класса веществ достаточно высокой и разнообразной химической, биохимической и физиологической активности.

Своеобразие фармакологического действия растительных фенольных соединений в сочетании с низкой токсичностью большинства из них послужило основанием для использования ряда фенольных соединений в качестве средств для профилактики и лечения болезней человека, чему способствовало установление свойств фенолов как действующих начал многих средств народной медицины.

Вопросы практического использования природных полифенолов в медицине, хотя они и применяются в качестве антисептиков, антиоксидантов, ангиопротекторов и антикоагулянтов, все еще слабо изучены. Это положение в полной мере относится к проблеме поиска и исследования производных полифенолов, одновременно сочетающих антикоагулянтные и ангиопротекторные свойства, которые необходимы для предупреждения и лечения таких патологических состояний, как внутрисосудистое свертывание крови,

выпадение фибрина и агрегация клеток крови, тромбозы и геморрагии /1/.

Клинический опыт использования гепарина при лечении подобных состояний показал, что наряду с эффективным устранением гиперкоагуляционного статуса гемостаза, гликозамингликаны часто вызывают повреждение клеточной мембраны и эндотелий сосудов, что приводит к несворачиваемости крови, кровоточивости и внутренним кровоизлияниям /2/.

Следует отметить, что интерес к растительным фенольным соединениям с каждым годом возрастает. Это подтверждается значительным увеличением числа сообщений в научной литературе /3; 4/.

Материалы и методы исследования. Источником получения полифенолов является многолетнее растение Хондрилла ширококорончатая семейства сложноцветных (*Chondrilla Laticoronata Leonova*).

Для получения полифенолов в целях исследования антикоагулянтной активности надземную часть изучаемого растения высушивают в тени и измельчают. Затем 10 г порошкообразной массы помещают в колбу и заливают 100 мл дистиллированной воды и оставляют на сутки при комнатной температуре. Водные извлечения отфильтровывают, а

сырье повторно заливают водой до зеркала и вторично экстрагируют аналогично первой. Объединенные извлечения подкисляют 8%-ным раствором соляной кислоты до pH 4–5, затем переливают в делительную воронку и 3–4 раза экстрагируют эфиром по 100 мл каждый раз. Эфирные фракции пропускают через безводный сульфат натрия для обезвоживания и упаривают при 40°C под вакуумом. Сухой остаток растворяют в 4 мл 96%-ного этанола. Спиртовый раствор наносят на Silufol и разгоняют в системе растворителей – бензол : этилацетат : уксусная кислота в известных соотношениях. После просушки хроматограмму просматривают под УФ-светом и очерчивают отдельные фракции. При этом обнаруживается около 12–13 различных фракций. Параллельно разгоняют образцы известных фенолкарбоновых кислот в качестве свидетелей и идентифицируют наличие подобных соединений в исследуемом экстракте.

Для получения обнаруженных соединений экстракт подвергают препаративному разделению на тонком слое силикагеля, используя указанную систему растворителей, затем после просушки собирают каждую зону в отдельности и экстрагируют этанолом. Этанол выпаривают под вакуумом, чистоту полученных фракций контролируют двухмерным хроматографированием, после чего подвергают испытаниям на биоактивность.

Для тестирования на наличие антикоагулянтной активности *in vitro* в качестве тест-объекта была использована система растворов фибриногена и тромбина. Время образования фибринового сгустка служит мерой активности испытуемых веществ. В этих опытах были использованы реагенты – фибриноген бычий (производство Каунасского завода биопрепаратов), из которого готовили 1%-ный раствор в 0,9%-ном растворе хлорида натрия; тромбин лиофилизированный, из которого готовили 0,2%-ный раствор в изотоническом растворе хлорида натрия, а также испытуемые вещества, растворенные в дистиллированной воде с добавлением карбоната натрия до нейтральной реакции.

В ходе испытания в ряд пробирок разливают по 1 мл 1%-ного раствора фибриногена, затем в каждую пробирку вносят растворы испытуемых веществ из расчета 1 мг/мл, содержимое пробирок взбалтывают, после чего добавляют 0,2 мл раствора тромбина и учитывают время помутнения и образования фибринового сгустка.

Антикоагулянтная и ангиопротекторная активности фракций №1, 2 изучались на мышах массой 20–22 г, которые были поделены на контрольную и подопытную группы. Испытуемые средства (сумма фракций №1, 2) вводились внутривентриально в дозе 100 мг/кг подопытной группе мышей, контрольная группа получала физиологический раствор. Затем животные забивались путем декапитации до и спустя 1, 6, 24 час. При этом кровь собирали в объеме 1 мл и определяли время свертывания крови.

Для исследования ангиопротекторной, противоотечной активности опыты проводились на белых беспородных крысах – самках массой 200–230 г. Экспериментальные животные были поделены на контрольную и две опытные группы для трех серий исследований. При этом животные подверглись стрессовым воздействиям: путем фиксации на спине в течение 18 час., с последующим воздействием барокамерной гипоксии на высоте 5000 м над уровнем моря в течение 5 час. в том же фиксированном положении.

Животным контрольной серии до начала иммобилизации и перед подъемом на высоту внутривентриально вводился физиологический раствор. Второй группе животных

В контрольной пробирке при добавлении тромбина к раствору фибриногена образуется сгусток фибрина в течение 4–5 мин. В опытных сериях время появления фибрина удлинится. Так, в случае добавления исходного экстракта время коагуляции увеличивается более чем на 10 мин., фракций №0, 1, 2 происходит необратимое блокирование образования фибрина, а у остальных 12 фракций антикоагулянтная активность не выявляется.

Далее были проведены исследования по выявлению у указанных фракций антикоагулянтной и ангиопротекторной активности у указанных мышей.

Результаты исследования влияния фракций №1 и 2 на коагуляцию крови приведены в таблице.

Полученные данные свидетельствуют, что сумма фракций №1 и 2 при внутривентриальном введении вызывают удлинение времени свертывания крови более чем в 2–3 раза.

Результаты наших экспериментальных исследований указывают на то, что в контрольной серии после иммобилизации и барокамерной гипоксии у всех крыс легкие имеют застойный вид, плотные и темно-коричневого цвета (явление опеченения). На гистопрепаратах было видно, что мелкие бронхи спаз-

воизлияний и повреждения стенок капилляров, что указывает на дозозависимость протекторного эффекта изучаемого вещества.

Следовательно, на основании данных патоморфологических исследований можно заключить, что предварительное введение суммы полифенолов подопытным крысам в значительной степени предохраняет паренхиматозные и сосудистые структуры легочной ткани от деструкции, которые наступают в результате последовательного и сочетанного действия тяжелой формы иммобилизационного стресса и барокамерной гипоксии.

Анализируя результаты данных исследований, можно отметить, что изучаемые фракции полифенолов наряду с влиянием на свертывание крови обладают протекторными свойствами в отношении сосудов и других тканей.

Результаты наших исследований позволяют констатировать, что широко распространенное многолетнее растение *Chondrilla Latiocoronata Leonova* (сем. Compositae) содержит свыше 10 производных полифенолов, два из которых в опытах *in vitro* инактивируют фибриноген и тем самым блокируют образование фибрина, т.е. имеют противосвертывающие свойства. Интересным, на наш взгляд, представляется то, что выделенные нами фракции эффективно препятствуют развитию таких опасных патогенетических проявлений стрессовых воздействий, как внутрисосудистая коагуляция, геморрагии, отеки и нарушение микроциркуляции, которое свидетельствует о необходимости более целенаправленного экспериментально-клинического изучения полифенолов Хондриллы ширококорончатой с целью внедрения в практическую медицину в качестве лечебно-профилактических средств.

Литература

1. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. – М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Морозов Ю.А., Чарная Е.Н. Гепарин индуцированная тромбозитопения: этиология, патогенез, диагностика и лечение// Гематология и трансфузиология, 2007. – № 50(6). – С. 44–47.
3. Асанов Э.Б., Тареева Н.Н. Фенольные соединения шалфея лекарственного// Здоровоохранение Кыргызстана, 1995.– № 1(2). – С. 55–57.
4. Плотииков М.Б., Смольякова В.И. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность производных ортоизоборнилфенола// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2008. – №8(3). – С. 296–299.

Таблица. Влияние полифенолов на время свертывания цельной крови

Серии	Доза препарата	1 час	6 час.	24 час.
Контрольная группа	0	3,36±0,3	3,0±0,2	3,4±0,5
Подопытная группа	100 мг/кг	6,57±1,2	10,11±1,5	3,0±0,1

внутрибрюшинно вводилась сумма фракций полифенолов №1 и 2 в дозе 150 мг/кг.

В третьей серии экспериментов доза испытуемых средств составила 50 мг/кг, а все остальные условия оставались аналогичными предыдущим сериям.

Сразу после окончания испытаний животные были забиты. Патоморфологические исследования легких, сердца, мозга и почек проводились визуально и гистологическими методами.

Результаты исследования. Используя известные фармакопейные методы, мы получили субстанции полифенольных соединений, которые были изучены в экспериментах на мелких лабораторных животных. В процессе испытаний на биоактивность нас интересовало наличие антикоагулянтных, ангиопротекторных и противоотечных эффектов у выделенных веществ. Для выявления указанного спектра активности проводилось тестирование на наличие антикоагулянтной активности *in vitro*.

мированы, их слизистые оболочки резко отечны, выпот облитерирует в просвет альвеол, в межальвеолярных перегородках – набухание и клеточная инфильтрация, множественные геморрагии, в стенках артерий отмечались мукоидные набухания, отеки. Следовательно, можно заключить, что при сочетанном воздействии иммобилизованного и гипоксического факторов у подопытных животных развиваются выраженные патологические изменения, в особенности в легких.

В серии опытов с введением испытуемого средства (150 мг/кг) было установлено, что легкие имеют нормальный вид, воздушны. На гистопрепаратах отсутствуют явления отека слизистой бронхов и бронхоспазма. В артериальных и венозных сосудах отсутствуют проявления деструкции, очаги геморрагии и выпота не обнаружены.

В третьей серии опытов (50 мг/кг) картина такая же, как и у животных второй серии, но у 2–3 крыс из 6 в легких имеются участки микрокро-

Лекарство не имеет границ

Международный опыт показывает, что в условиях функционирования системы обеспечения качества возрастает роль профессиональных ассоциаций, которые, стремясь повысить уровень доверия между участниками рынка, гарантируют безусловное выполнение членами объединений требований законодательства, а чаще – еще более строгих собственных правил. Добровольно принятые общественными объединениями этические кодексы представляют собой свод профессионально-нравственных обязательств и самоограничений. Иначе говоря, это правила профессионального поведения и этические нормы, исходящие из роли фармацевта в обществе и его ответственности перед ним. Цель этического кодекса – способствовать высоким стандартам фармацевтической практики в изменяющихся условиях рынка. Его принятие является свидетельством зрелости профессиональной организации.

В нашей стране Этический кодекс в сфере фармации разработан и принят Ассоциацией представителей фармацевтических фирм в Республике Казахстан. 2010 год для этой ассоциации особый. В начале года исполнилось 10 лет со дня её создания. Какими событиями отмечен этот период, какие проблемы в работе решены или ждут своего решения? Что волнует иностранных производителей лекарств, поставляющих свою продукцию на рынок Казахстана? Об этом в интервью журналу «Фармация Казахстана» рассказал президент Ассоциации доктор медицинских наук Вячеслав Нотанович ЛОКШИН

– Какие предпосылки обусловили создание Ассоциации?

– Идея создания нашей Ассоциации родилась в 1999 г. Порядка 20 иностранных фирм-производителей лекарственных средств к этому времени уже имели свои представительства в нашей стране. И уже тогда у них появились первые проблемы, связанные с внедрением лекарственных препаратов на казахстанский рынок. Ряд европейских и американских фармацевтических фирм, в их числе «Гедеон Рихтер», «Органон», «Лек», «Бофур Ипсен фарма», «Бристоль Майерс Сквибб» решили, что удобнее всего общаться с государственными структурами, участвовать в законодательной деятельности, объединившись в ассоциацию. Подобные ассоциации уже существовали в разных странах. К примеру, в прошлом году российской ассоциации зарубежных фармацевтических представительств (АРРМ) исполнилось 15 лет.

Был опыт создания фармацевтических ассоциаций и у нас в Казахстане. К тому времени действовали такие общественные объединения, как Ассоциация поддержки фармацевтической деятельности, объединившая многие казахстанские фармацевтические компании и дистрибьюторские аптеки, Ассоциация импортеров фармацевтической продукции, созданная крупными дистрибьюторами.

В этих условиях создание Ассоциации представительств фармацевтических фирм в РК явилось логичным завершением формирования обще-

ственных структур на казахстанском фармацевтическом рынке.

Наша Ассоциация сегодня объединяет 42 иностранные фармацевтические компании. Это лидеры мирового фармацевтического рынка. Нас иногда обвиняют в элитарности, точнее в том, что мы не принимаем в свои ряды фармацевтические компании, не работающие по стандартам GMP. Как правило, это фармацевтические производители третьих стран мира. Мы это делаем сознательно для того, чтобы в наших рядах были только производители, продукция которых соответствует высоким Международным стандартам качества.

– 10 лет весьма значительный период. Какими достижениями он озаглавлен?

– Государство в лице Министерства здравоохранения РК и Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности считается с мнением нашей фармацевтической Ассоциации, принимая решения и разрабатывая нормативные правовые акты в сфере лекарственного обращения. Подтверждением этому служит то, что в настоящее время я являюсь членом коллегии Минздрава РК.

Вместе с тем следует отметить, что сложилась замечательная практика, когда представители всех общественных фармацевтических объединений собираются вместе, обсуждают проблемы и предлагают совместные проекты решений руководству отрасли.

Ни одно решение в области лекарственного обеспечения в стране не принимается без учета мнений членов фармацевтических ассоциаций. И в этом определенное место принадлежит и нашей Ассоциации. Во всех принятых в последнее время нормативных актах о лекарственных средствах, Кодексе РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» также есть доля нашего участия.

Для иностранных производителей лекарственных препаратов очень важно, чтобы в стране существовали разумные современные требования к их регистрации. Вместе с тем процесс регистрации должен быть надежным фильтром для того, чтобы на рынок Казахстана попадали только качественные лекарства. И в этом плане мы полностью поддерживаем всё, что делается Национальным центром экспертизы лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Словом, наша общественная организация не просто занимает определенное место на казахстанском фармацевтическом рынке, но и способствует его совершенствованию и развитию.

– Какие тенденции прослеживаются на фармацевтическом рынке РК, и какие проблемы требуют решения в настоящее время?

– Члены нашей Ассоциации приветствуют здоровую конкуренцию на фармацевтическом рынке в Казахстане. Но нам не хотелось бы конкурировать с производителями, которые, прикрываясь определением «отечественный», выпускают продукцию низкого качества и при этом пользуются различными преференциями. Когда единый оператор «СК-ФАРМАЦИЯ» проводит тендеры, выбирая поставщиков лекарственных препаратов для обеспечения разных категорий больных, то при этом отдаёт предпочтение отечественному производителю только за то, что его продукция дешевле, хотя и менее эффективна, это нас огорчает.

Мы против требований, которые сужают наши возможности как фармпроизводителей.

Вот, например, требование чтобы информация в блистерах была на двух языках на данном этапе практически невыполнимо. Вполне достаточно наличия двуязычной инструкции и вторичной упаковки.

Члены нашей Ассоциации вполне готовы конкурировать с отечественными производителями, но только по качеству, эффективности, безопасности ЛС, фармакоэкономическим критериям, а не по тому,

где они произведены. Процессы глобализации идут так интенсивно, что география отходит на второй план. Лекарство сегодня не имеет границ. Ведь для больного неважно где и кем оно произведено, а важно – насколько оно эффективно и безопасно. Не секрет, что даже малоимущие граждане, покупая для себя лекарственные препараты, отдадут предпочтение дорогим, но более эффективным и безопасным. Так почему же государство, организуя закупки для лечебных учреждений, не руководствуется этими факторами?

Есть такая наука – фармакоэкономика. С позиций этой науки лечить дешевыми, но малоэффективными препаратами для государства в конечном итоге обходится дороже, чем более дорогими и более эффективными. Ведь общеизвестно, что при лечении малоэффективными препаратами через некоторое время, как правило, через 3–4 года, мы получаем резистентные формы туберкулеза, ухудшение состояния при других хронических заболеваниях. То есть последствия могут быть очень плачевными для наших больных людей.

В этой связи у наших отечественных производителей лекарств один путь: внедрять на своих производствах международные стандарты GMP. И только в этом случае их продукцию можно рассматривать как конкурентную в мировых масштабах.

Что касается цен на лекарства, то, по мнению членов Ассоциации, в условиях рынка регулировать цены на лекарства волюнтаристскими методами нельзя, это противоречит самой природе рыночной экономики. На наш взгляд, цену диктуют спрос и предложение, а для госзакупок – переговоры с производителями. Любые требования к ним должны быть объяснимы.

– Какое место, по Вашему мнению, должно отводиться регистрации и сертификации ЛС?

– Наша страна входит в единое таможенное пространство с Россией и Республикой Беларусь. Еще больше лекарств будет поступать на казахстанский фармацевтический рынок. И в том, чтобы не пропустить в нашу страну некачественную лекарственную продукцию главная роль отводится регистрации. Чем она сложнее, строже, тем надежнее.

– Изучают ли фармпроизводители побочные эффекты? Как известно из СМИ, нередко рецепты выписываются в интересах фармпроизводителей, а не паци-

ентов. Как Вы прокомментируете данный факт?

– Многие руководители лечебных учреждений запугивают врачей тем, что если они подадут «желтую карточку» с описанием побочного действия ЛС, то от этого будет плохо всем. Но побочные эффекты должен знать каждый производитель ЛС. И Национальный центр экспертизы лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения, рассылая вместе с журналом «Фармация Казахстана» такие карточки, делает благое дело.

Сбор и обобщение информации о побочном действии лекарств – очень важная работа. О её результатах должны знать все: и врачи, и фармацевты, и производители.

Целью применения любой лекарственной терапии должны быть потребности больного во имя его оздоровления. И поэтому в основе каждого рецепта должны быть только интересы самого пациента, а не фармацевтической компании. И если нужен один препарат, то врач должен выписать один, а не пять, как это бывает. Во всех случаях врач должен ставить себя на место пациента и лечить его как самого себя или своего родственника.

Однако, как известно, некоторые врачи сегодня вступают в сговор с недобросовестными фармацевтическими компаниями и за определенную плату прописывают пациентам без особой нужды те или иные лекарства. В целях исключения подобных фактов мы разработали и подписали Этический кодекс фармпроизводителя. В нем прописаны правила, согласно которым полностью исключается подкуп врача в интересах фармпроизводителя.

Это те требования, которым должны следовать не только международные, но и отечественные фармпроизводители.

– Нередко иностранных фармпроизводителей упрекают в том, что они не патриоты нашего государства, и потому все приоритеты следует отдавать отечественным.

– Возможно, это справедливо, если рассматривать стратегический аспект проблемы. Но надо помнить, что сегодня все интенсивней идут процессы глобализации в мире. И порой государству экономически невыгодно выпускать у себя, например, препараты для лечения орфанных (редких) заболеваний. Вполне достаточно для всего мира иметь такое производство в какой-то одной стране.

Хотел бы напомнить, какие средства тратят члены нашей Ас-

социации на повышение квалификации казахстанских врачей за рубежом, на проведение всевозможных международных семинаров, симпозиумов, конференций, выпуск профессиональных журналов. Только в последние годы эта сумма составляет 10–15% оборота, а это где-то порядка 70 млн долл. в год. Государство не может позволить себе такие расходы, поэтому не брать во внимание иностранные компании за то, что они «не патриоты» не стоит, их надо сделать союзниками в решении многих проблем системы здравоохранения в нашей стране.

– Мы знаем, что наше государство приветствует иностранных инвесторов, в том числе фармпроизводителей, желающих открыть свое производство в Казахстане. Есть ли такие инвесторы среди членов Вашей Ассоциации?

– Сегодня мировой фармрынок – это приблизительно 600 млрд долл. Из них 40% приходится на США, примерно 30% – на Европу. Фармрынок Казахстана – это сотые доли мирового фармрынка. Единственное, что заставило бы мирового фармпроизводителя выпускать продукцию локально – это увеличение объёмов продаж. А если нет необходимого рынка сбыта, то эти производства будут нерентабельны, а значит открывать их не имеет экономического смысла.

Для иностранных фармпроизводителей также важно, чтобы правила фармацевтического рынка в Казахстане не отличались от правил развитых стран мира.

Среди стран СНГ Казахстан наиболее активно развивающаяся страна в сфере реформирования законодательства, изучения международного опыта.

Я благодарен Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК, Национальному центру экспертизы лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения за то, что при разработке и принятии нормативных правовых актов в сфере фармации учитывается мнение общественных организаций. Но хотелось бы, чтобы проекты этих документов до их принятия публиковались в СМИ заранее, чтобы было больше времени для их обсуждения и внесения предложений. Ведь когда законы хорошо прописаны, не будут возникать проблемы в работе, не будет необходимости обращаться к чиновникам за разъяснениями, консультациями, тогда вся отрасль фармации будет работать четко, как хорошо отлаженный механизм.

Беседовала О. Богачёва

Низкомолекулярные гепарины: безопасность пациента и требования к клиническим данным для «генерических» биосимиляров

Ф. МАРКУС, доктор медицины, магистр здравоохранения, член Коллегии врачей-пульмонологов, США

ВИКТОР Ф. ТАПСОН, доктор медицины, член Коллегии врачей-пульмонологов, США

Введение. Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) и ее проявлений – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) – является одним из приоритетов в лечении госпитализированных пациентов. ВТЭ обычно протекает бессимптомно, слишком часто ее диагностируют при обнаружении ТЭЛА при вскрытии.

Руководства, основанные на доказательной медицине, рекомендуют профилактику ВТЭ при помощи соответствующих мер. Пока в 1990-х годах не появились низкомолекулярные гепарины (НМГ), для профилактики ВТЭ использовали нефракционированный гепарин (НФГ) и другие препараты, такие как антагонисты витамина К. Доказана безопасность и эффективность НМГ в профилактике ВТЭ у терапевтических и хирургических больных. Также продемонстрировано, что профилактика ВТЭ является экономически выгодной, если сравнивать расходы на препарат и т.п. с затратами, возникающими при отсутствии профилактики последствий в виде ТЭЛА и увеличении периода пребывания в больнице /1/.

С истечением срока патентов на защищенные торговой маркой НМГ начинается разработка лекарственных средств, которые назывались бы «генерическими», если бы имели химическое происхождение, с последующей подачей заявок на их одобрение. Однако термин «генерическое лекарственное средство», зачастую применяемое к аналогам оригинальных препаратов химического происхождения, не должен использоваться и не используется

в литературе и документах регулирующих органов для описания аналогов препаратов биологического происхождения. НМГ являются препаратами биологического происхождения.

НМГ получают из НФГ, который имеет биологический источник – чаще всего клетки кишечника свиньи. Молекула НФГ с молекулярной массой 15 кДа является сложным сочетанием олигосахаридных цепей, состоящих из сахаров. Молекулы НМГ производят посредством деполимеризации олигосахаридной цепи с образованием молекулы массой около 3,7 кДа. Каждый НМГ получают при помощи уникального процесса, технология которого является собственностью производителя. Молекулы НМГ могут отличаться по молекулярной структуре, биохимическому и фармакологическому профилям, а также клиническому действию /2/.

Хотя молекулы НМГ имеют ясный биохимический, фармакологический и клинический профили, взаимосвязь между их молекулярной структурой и клинической активностью до сих пор изучена не полностью – например, неясно, почему 60–70% молекулы НМГ обладает антикоагулянтным действием. Иммуногенность – основной побочный эффект НМГ – может иметь отношение к той части молекулярной структуры, которая не способствует торможению свертывания крови.

С увеличением вероятности разработки биосимиляров НМГ и поступления заявок на их одобрение появляется необходимость в определении критериев приемле-

мого описания НМГ. К ним следует отнести /3/:

- воспроизводимость фармакологической активности, сверх активности анти-Ха и анти-IIa, несмотря на сложность молекулярной структуры и биологическое происхождение;

- надежность клинического применения в любых клинических условиях, изученная на: 1) достаточно крупных популяциях пациентов; 2) особых популяциях пациентов.

Вопрос описания биологических лекарственных средств, которые назывались бы «генерическими», если бы они имели химическое происхождение, поднимали регулирующие органы США и Европы. Термин «биосимиляры» принят Европейским агентством по аттестации лекарственных препаратов (ЕМЕА). Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) предпочитает использовать для описания версий, которые разработаны и выпущены на рынок в качестве альтернативы патентованному препарату, термин «последующие» («follow-on») лекарственные средства. Имеются в виду моноклональные антитела и другие препараты биологического происхождения. Согласно определению FDA, «последующие» препараты сходны с эталонными, но не идентичны им.

В рамках FDA действует процесс подачи заявки, рассмотрения и одобрения генерических химических препаратов. Но для «последующих» биологических лекарственных средств, например НМГ, процесс анализа и одобрения заявок на основе ранее выданного разрешения на данный момент FDA не введен. Одобрение таких «последующих» препаратов, как НМГ в действующем законе особым образом не оговаривается. Для внесения соответствующих поправок необходимо решение Конгресса.

При подаче заявки на одобрение «последующего» биологического лекарственного средства, такого как НМГ, нужно следующее:

- полная характеристика эталонного (патентованного) препарата;
- доступные аналитические тесты для оценки безопасности;
- оценка клинической эффективности в конкретных клинических ситуациях;
- воспроизводимость производ-

ственного процесса с учетом сложности препарата и ограничений, накладываемых собственником процесса производства;

- адекватность технологии биотестов для сравнения патентованного и «последующего» препаратов;
- потенциал иммуногенности «последующего» препарата.

При анализе заявки по «последующему» биологическому препарату в первую очередь следует обращать внимание на безопасность. Считается, что используемые в настоящее время НМГ представляют высокий риск в клинической практике, как и другие антикоагулянты, такие как НФГ и варфарин /4/. К известным рискам могут добавиться неизвестные, обусловленные отличием «последующих» НМГ по биологическому происхождению сырьевого материала, процессу производства, молекулярной структуре, клиническому действию и побочным явлениям, например, иммуногенности.

Вопрос терапевтической замены «последующих» НМГ не менее важен, чем в случае патентованных препаратов. Терапевтические замены патентованных НМГ считаются неприемлемыми вследствие различий их биохимического, фармакологического профилей и клинического действия, выявленных в ходе правильно организованных клинических испытаний /5/.

Имеются примеры, когда даже небольшие изменения в составе биологического средства приводили к значительным клиническим последствиям (например, у некоторых пациентов эпоэтин-α со слегка измененной формулой вызвал образование нейтрализующих антител к препарату и нативному эритропоэтину) /6/.

При использовании «последующих» НМГ необходимо сохранять бдительность:

- Следует помнить, что «последующие» препараты (биосимиляры) не идентичны эталонным лекарственным средствам, поэтому возможны неизвестные и неизученные проблемы, связанные с безопасностью.
- Настаивать на тщательном тестировании безопасности/эффективности – особенно иммуногенности – как до, так и после одобрения препарата.
- Принять механизмы, дей-

ствующие после одобрения, чтобы облегчить регистрацию редких нежелательных явлений, связанных с «последующим» препаратом каждого производителя.

- Различать международные патентованные названия и торговые названия каждого «последующего препарата», чтобы предотвратить путаницу в назначениях и упростить передачу отчетов о нежелательных явлениях.

История вопроса, масштаб проблемы и варианты лечения. Когда действие патента защищенных торговой маркой низкомолекулярных гепаринов (НМГ) закончится, поступят ли на рынок препараты, которые одни называют «генерическими», а другие «биосимилярами», и будут ли они безопасны в клиническом применении?

Благодаря антикоагулянтным свойствам НМГ, имеющиеся в настоящее время патентованные препараты применяют в профилактике венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и ее клинических проявлений – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Конечно, ВТЭ необходимо распознавать, не пропускать и не принимать за другое явление – например, были случаи, когда пациент поступал с диагнозом обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а затем выяснялось, что это был случай ТЭЛА, который закончился летально (рис. 1).

Если каждый НМГ отличается от другого по множеству параметров,

возможно ли вообще существование биосимиляра («генерической версии») НМГ, который удовлетворял бы основным критериям, позволяющим гарантировать безопасность пациента? Это актуальный вопрос, остающийся открытым и требующий решения.

Осуществлять профилактику ВТЭ при помощи соответствующих мер рекомендуют в руководствах, основанных на доказательной медицине, например, в руководстве Американского колледжа врачей-пульмонологов /7; 8/. Данное руководство хорошо известно, но не всегда оно безоговорочно принимается в больницах и неукоснительно используется врачами.

Слишком часто ТЭЛА диагностируют на вскрытии. В исследовании 1989 г. Сандлер и Мартин /9/ обнаружили, что: 1) у 239 (10%) пациентов из 2 388 на вскрытии была зарегистрирована ТЭЛА в качестве причины смерти, из них 15% были моложе 60 лет и 60% не страдали раком; 2) у 83% больных на вскрытии выявили ТГВ (из них у 19% при жизни проявлялись соответствующие симптомы); 3) 3% пациентов с ТГВ, диагностированным на вскрытии, проходили обследование перед смертью; 4) большинство умерших вследствие ТЭЛА являлись терапевтическими больными. Полученные результаты подтверждают уже известный врачам факт: большинство ТГВ протекает бессимптомно, и если ТГВ не выявлен при обследовании, это еще не значит, что его нет.

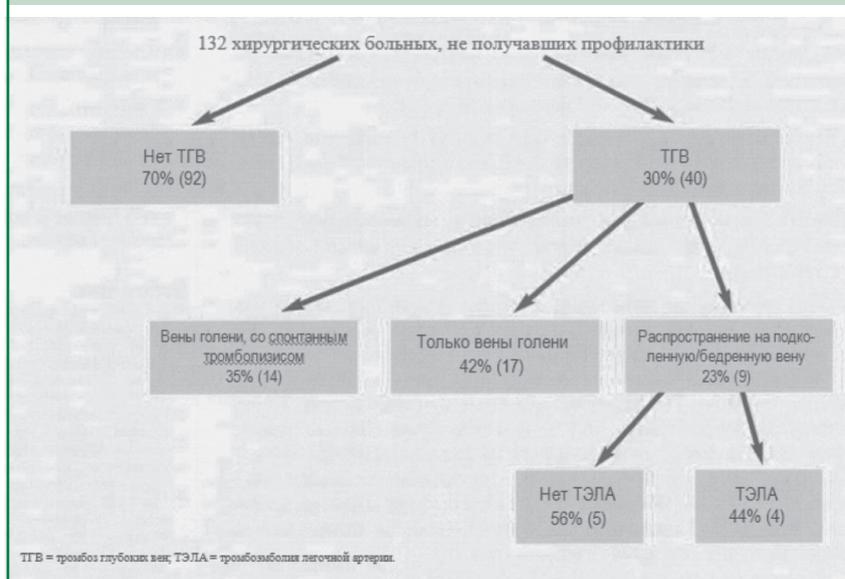
В ряде исследований отмечено, что любое пребывание в больнице увеличивает риск ВТЭ: ТГВ и ТЭЛА. В ходе исследования была составлена схема естественного течения ТГВ (рис. 2), по которой видно, что профилактика способствует предотвращению непредсказуемого развития ТГВ в ТЭЛА /10/.

По результатам исследований и имеющемуся опыту нам известно, что пациент, у которого уже отмечался ТГВ, имеет предрасположенность к нему в будущем, например, во время пребывания в больнице или долгого перелета. После первого проявления риск последствий ТГВ с годами увеличивается. Среди последствий, к которым возможна предрасположенность – посттромботический синдром с хроническим отеком (врач всегда должен быть

Рисунок 1. Эмболия сосудов легких, поставлен неверный диагноз «ХОБЛ, редкая форма»



Рисунок 2. Естественное течение тромбоза глубоких вен /10/



или НМГ с отсутствием профилактики у терапевтических больных, вмешательства после 1) отсутствия профилактики или 2) плацебо приводили к значительному (обзор испытаний приведен ниже) снижению риска ВТЭ, за одним исключением – когда доза НМГ была слишком мала (20 мг по сравнению с 40 мг) /14/. Снижение риска было явно дозозависимым. В испытаниях PRIME /16/ и PRINCE /17/ продемонстрирована одинаковая эффективность эноксапарина и НФГ в профилактике ТГВ, при этом для эноксапарина зафиксирована более низкая частота случаев кровотечений и других нежелательных явлений. В ходе испытаний MEDENOX /18/ отмечено, что эноксапарин в ежедневной дозе 40 мг превосходит плацебо по предотвращению ТГВ ($p < 0,001$) без увеличения числа случаев не-

насторожен, чтобы его распознать) и ТЭЛА /11/.

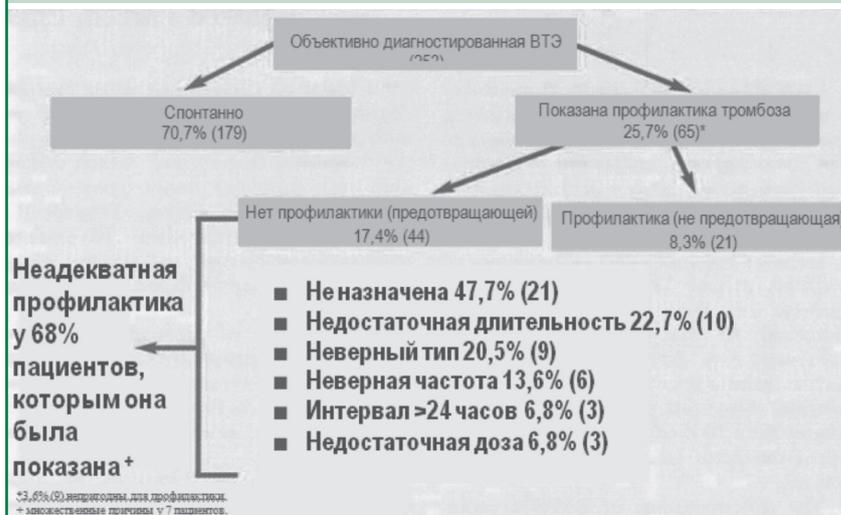
Колдхабер и др. /12/ представили в 2004 г. ретроспективный анализ, согласно которому 71% из 5 451 пациентов с ТГВ в анамнезе не получали никакого профилактического лечения; 60% из них были терапевтическими, 40% – хирургическими больными. Интересно, что из пациентов, которым обеспечили профилактику ТГВ, 60% получали ее в медикаментозной форме (38% НФГ и 26% НМГ). Удивительно, но при использовании НФГ частота ТГВ отмечалась в четыре раза чаще, чем при применении НМГ.

Так как НМГ – в особенности наиболее часто применяемый препарат эноксапарин – является надежным средством профилактики ВТЭ, по сути, нам следует ответить на следующий вопрос: появится ли безопасный и эффективный биосимиляр («генерическая версия») НМГ? Частично мы уже можем ответить «нет», так как термин «генерическая версия» подходит для описания химических препаратов, но не биологических лекарственных средств.

Не назначить профилактику ВТЭ значит «упустить возможность» (рис. 3) /13/.

Выделяют следующие цифры: в 68% случаев профилактика ВТЭ неадекватна, 47,7% пациентов ее вовсе не получают. И снова факты свидетельствуют, что врачи не знают о риске ВТЭ и ТЭЛА, или, если

Рисунок 3. Упущенные возможности по профилактике тромбоземболии (ВТЭ) /13/



знают, не принимают адекватные меры. Среди причин отсутствия или неадекватности профилактики ВТЭ может быть недостаток достоверных данных о риске для разных популяций пациентов.

Что можно сделать для повышения осведомленности врачей о риске ВТЭ? Во всех больницах необходимо ввести обязательный скрининг на риск ВТЭ для всех пациентов с ежедневной повторной оценкой и своевременной профилактикой по показаниям /14; 15/.

Что можно считать оптимальным профилактическим вмешательством? Согласно результатам ряда исследований, сравнивавших профилактику низкими дозами НФГ

желательных явлений. Доказано, что доза 40 мг превосходит дозу 20 мг по эффективности снижения риска ТГВ. В ходе испытаний PREVENT /19/ изучали далтепарин, 5000 МЕ в течение 12–14 дней, по сравнению с плацебо в профилактике ТГВ у 2681 госпитализированных пациентов с острым заболеванием. Улучшение наблюдалось по таким первичным точкам, как внезапная смерть, бессимптомный проксимальный ТГВ и объективно подтвержденный симптоматический ТГВ или ТЭЛА. В группе далтепарина летальных случаев ТЭЛА не отмечено, тогда как в группе плацебо отмечалось 2 случая смерти.

Отсутствие профилактики или

ее неадекватность могут привести к развитию ТГВ во время или после госпитализации. У некоторых пациентов, которые получали соответствующую профилактику, тем не менее развивается ВТЭ, значит профилактика снижает, но не устраняет риск /20/.

Если говорить о снижении риска по сравнению с его предотвращением, возникает следующий вопрос: рентабельна ли профилактика ВТЭ? Затраты на антикоагулянтные препараты входят в общие расходы на лечение госпитализированного пациента, а НМГ стоит дороже НФГ. Оправдывает ли польза от снижения риска ВТЭ и ТЭЛА расходы на антикоагулянтные препараты? В таблице 1 приведен обзор данных по затратам на лечение ТГВ у госпитализированных пациентов,

включая обильные кровотечения, которые могут возникать в связи с профилактикой ТГВ /21/. В целом, профилактика ВТЭ у госпитализированного пациента стоит меньше, т.е. затраты на нее являются экономически целесообразными /22/. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что, даже будучи препаратом «высокого риска» вследствие своего антикоагулянтного действия, НМГ обладает хорошим профилем безопасности и эффективности, а также является экономически выгодным в снижении риска ВТЭ и его последствий у госпитализированных пациентов.

Действие патента всех доступных в настоящее время защищенных торговой маркой НМГ заканчивается, поэтому скоро от производителей начнут поступать заявки

на одобрение препаратов, которые назывались бы «генерическими», если бы они имели химическое происхождение. Каждый из доступных на данный момент патентованных НМГ имеет конкретные показания, одобренные Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), как показано в таблице 2.

По конкретным показаниям к применению каждого из патентованных НМГ врачи понимают, что имеющиеся препараты не всегда являются взаимозаменяемыми. Замена одного НМГ другим может привести к клиническим последствиям, которые представляют риск для пациента.

Литература

1. Dc Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: A US perspective. Am J Manag Care. 2002;8:1082-1088.
2. Farced J, Hoppensteadt I), Schultz C, et al. Biochemical and pharmacologic heterogeneity in low molecular weight heparins. Impact on the therapeutic profile. Curr Pharm Des. 2004;10:983-999.
3. Fareed J, Bick RMI., Rao G, et al. The immunogenic potential of generic version of low-molecular-weight heparins may not be the same as branded products. (Jin Appl Thromb Utmost. 2008;14:5-7.
4. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). List of High Alert Medications, 2008. Available at: <http://www.ismp.org/lbols/highalertmedications>. Accessed July 21, 2008.
5. Merli GJ, Vanscoy GJ, Rihn TL, Grace JB III, McCormick W. Applying scientific criteria to therapeutic interchange: A balanced analysis of low-molecular-weight heparins. J Thromb Thrombolysis. 2001;11:247-259.
6. Roger SD, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or cause for concern? /Pharm Pharm Sci. 2007;10:405-410.
7. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest. 2008;133:15-9685
8. American College of Chest Physicians. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence based guidelines. Chest. 2004;126:15-7035.
9. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med. 1989;82:203-205.
10. Kakkar VV, Plane C, Howe CT, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. Lancet. 1969;2(7614):230-232.

Таблица 1. Расходы на тромбоз глубоких вен (ТГВ)

Осложнение	№	Стоимость, долл.				
		ДП(дни)	день	пребывание	после	итого
Нет	1387	4,5	820	3486	1616	5102
Обильное кровотечение	287	8,6	1460	11 189	5980	17 168
Небольшое кровотечение	410	6,9	1174	7980	4162	12 142
ТЭЛА	725	7,5	1320	9476	5173	14 649
Тромбоцитопения	143	6,6	1378	8679	4790	13 459
Ничто из 4 вышеописанных	27 321	5,7	1020	5561	4223	9784
Всего ТГВ	29 295	5,8	1036	5779	4293	10 072

Примечание: ДП – длительность пребывания; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Таблица 2. Показания для НМГ, одобренные FDA

Показание, одобренное FDA	Эноксапарин (Клексан®)	Далтепарин (Фрагмин®)	Тинзапарин (Инногеп®)
Брюшная операция	■	■	
ППБ (во время госпитализации)	■	■	
ППБ (продленная профилактика)	■		
ППКС	■		
Операция в связи с переломом костей тазобедренного сустава			
Профилактика в случае соматического больного	■	■	
ТГВ +/- ТЭЛА у стационарного больного	■		■
ТГВ у амбулаторного больного	■	■	
Расширенное лечение (рак)	■	■	
ОКС	■	■	

Примечание: FDA – Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ППБ – полное протезирование бедра; ППКС – полное протезирование коленного сустава; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – эмболия сосудов легких; ОКС – острый коронарный синдром.

11. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.

12. Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93:259-262.

13. Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: An evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest.* 2001;120:1964-1971.

14. Gcerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 suppl):3385-4005.

15. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:3815-4535.

16. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: Epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The PRIME, study group. *Haetnostasis.* 1996;26(suppl 2):49-56.

17. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al; THE PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003;145:614-621.

18. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.

19. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Randomized,

placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. *Circulation.* 2004;110:874-879.

20. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New-onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest.* 2000;118:1680-1684.

21. O'Brien JA, Caro JJ. Direct medical cost of managing deep vein thrombosis according to the occurrence of complications. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:603-615.

22. De Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: A US perspective. *Am J Manag Care.* 2002;8:1082-1088.

Казахстанские дети не должны умирать от излечимых болезней!

26 января 2010 г. прошла пресс-конференция, посвященная проблемам детской кардиохирургии «Казахстанские дети не должны умирать от излечимых болезней. Отчет по решению проблем детской кардиохирургии в Казахстане за 2009 год».

В пресс-конференции принимали участие:

- профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом кардиохирургии ННЦХ им. А.Н. Сызганова, главный кардиохирург МЗ РК Сейдалин Арыстан Аскарлович;
- заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии ННЦХ им. А.Н. Сызганова, доктор медицинских наук, профессор Миербеков Ергали Маматович;
- врач высшей категории, кардиохирург ННЦХ им. А.Н. Сызганова, Куатбеков Кайрат Ниеталиевич;
- директор Общественного фонда «ДОМ» Аружан Саин;
- представитель Ассоциации благотворительных фондов РК Асель Избасарова;
- генеральный директор ТОО «Мэри Кэй» (Казахстан) Константин Кулинич.

В ходе пресс-конференции обсуждалось положение детской кардиохирургии и пути выхода из сложившейся ситуации, предпринятые в 2009 г.

В Казахстане ежегодно рождаются около 3000 детей с врожденным пороком сердца, из них 85–90% умирают в возрасте до года. 5000 детей стоят в очереди на операцию по устранению врожденного порока сердца. В Казахстане нет клиник, в которых могли бы оперировать детей весом до 12–15 кг с врожденным пороком сердца. Указанный вес больные дети набирают только к 3 годам жизни, но до этого возраста доживают немногие. Чем своевременней проведена операция, тем больше вероятность благоприятного исхода, наиболее успешны операции, проведенные в раннем возрасте (до года).

Ассоциацией благотворительных фондов РК было принято решение об оснащении необходимым медицинским оборудованием казахстанских клиник, способных делать подобные операции, и оказании содействия в повышении квалификации казахстанских врачей.

В 2009 г. Ассоциацией благотворительных фондов РК, Компанией «Мэри Кэй» (Казахстан), ЧБФ «Дара» совместно с компанией «Шеврон», ювелирным домом «Дамиани» были приобретены и установлены в ННЦХ им. А.Н. Сызганова электромеханический стол для кардиохирургических операций (Practico, фирмы Merivaara), наборы хирургических инструментов для проведения операций новорожденным детям, перфузоры Компакт С и расходные материалы к ним (фирмы B Braun), реанимационные обогреватели для детей «Resuscitaire RW 82», электроодеяла с подогревом. Это оборудование, по заявлениям специалистов, позволит оперировать детей весом от 5 кг и даст возможность выхаживать маленьких пациентов после операции. Благодаря поддержке общественных организаций ряд специалистов ННЦХ им. А.Н. Сызганова прошли стажировку в клинике кардиоцентра в итальянском городе Бергамо (Center for the Diagnosis and Treatment of Congenital Heart Disease).

«К сожалению, несмотря на оказанную помощь, мы и сейчас испытываем недостаток в необходимой аппаратуре, расходных материалах, лекарственных средствах и квалифицированных кадрах, а приглашаемые из-за рубежа кардиохирурги вынуждены с собой везти не только необходимые препараты, но даже шовный материал», – сетует Куатбеков Кайрат Ниеталиевич.

«Необходимо шире использовать раннюю (внутриутробную) диагностику с целью выявления детей, несовместимых с жизнью, чтобы в будущем не подвергать маленьких пациентов операциям, проходящим, как правило, в несколько этапов. Желательно направлять не только кардиохирургов, но и участковых педиатров в ведущие зарубежные клиники для повышения квалификации, так как своевременные диагностика и выявление пороков сердца позволит сохранить жизнь многих детей» – считают специалисты ННЦХ им. А.Н. Сызганова.

Представители общественных организаций уверены, «шаги, предпринятые в 2009 году, коренным образом изменят ситуацию. Смертность казахстанских детей от врожденного порока сердца – это животрепещущая проблема, которая не должна обсуждаться только в кругах медицинских учреждений. Широкая общественность нуждается в информировании об этой вопиющей проблеме. Даже мама еще не родившегося ребенка с диагнозом врожденного порока сердца должна быть максимально информирована о методах лечения, о новых возможностях медицины, чтобы не допустить гибели своего малыша. Мы не должны говорить, мы должны кричать во имя спасения маленьких жизней! Ведь наш проект – это капля в море, а для осуществления масштабного решения проблемы необходима помощь большого количества организаций, благотворительных фондов, просто небезразличных людей».

А. Рахметова

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многоцелевой антикоагулянт

- С большим количеством клинических исследований
- Одобрен у широкого круга пациентов и показаний

КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Торговое название: Клексан. **Международное непатентованное название:** эноксапарин. **Фармакотерапевтическая группа:** Антикоагулянты прямые (гепарин и его производные) **Лекарственная форма:** Раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах, готовых к применению, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия. **Показания к применению.** Профилактика венозных тромбозов и эмболий при ортопедических и общехирургических операциях; у больных с тяжелыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Лечение острого инфаркта миокарда с повышением сегмента ST, в комбинации с тромболитическим средством. Профилактика тромбообразования (экстракорпоральное кровоотведение во время гемодиализа). **Способ применения и дозы.** Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболий (абдоминальная хирургия) рекомендуемая доза Клексана составляет 2 000 анти-Ха МЕ (0,2 мл) один раз в сутки подкожно. Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболий препарат рекомендуется в дозе 4 000 анти-Ха МЕ (0,4 мл) один раз в сутки подкожно. Длительность лечения Клексаном в среднем составляет менее 10 дней. При необходимости терапии можно продолжить до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например, в ортопедии Клексан в дозе 4 000 анти-Ха МЕ (0,4 мл) один раз в сутки в течение 4-5 недель). Для профилактики венозных тромбозов и эмболий у больных с тяжелыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме, рекомендуемая доза Клексана составляет 4 000 анти-Ха МЕ (0,4 мл) один раз в сутки подкожно в течение 6-14 дней. Для лечения тромбоза глубоких вен в сочетании с тромбозом легочной артерии или без нее препарат вводится подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела (100 анти-Ха МЕ/кг) два раза в сутки. Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: Клексан вводится из расчета 1 мг/кг (100 анти-Ха МЕ/кг) массы тела каждые 12 часов подкожно (в составе комплексной терапии с ацетилсалициловой кислотой). Средняя продолжительность терапии составляет 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение острого инфаркта миокарда с повышением сегмента ST: начальная болюсная внутривенная инъекция - в дозе 3000 анти-Ха МЕ, вслед за которой вводят подкожную инъекцию 100 анти-Ха МЕ/кг в пределах 15 минут, а затем каждые 12 часов. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 8 дней или до тех пор, пока больного не выпишут из стационара, если госпитализация длится менее 8 дней. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл в мин) требуется индивидуальная коррекция дозы. При легком и умеренном нарушении функции почек не требуется индивидуальная коррекция дозы, но следует тщательно проводить лабораторный контроль терапии. **Побочные действия:** кровотечения, включая желудочно-кишечные и внутричерепные, тромбоцитопения легкая, преходящая, бессимптомная в течение первых дней после начала терапии, бессимптомная и обратимое повышение числа тромбоцитов, легкое раздражение в месте введения и др. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие НМГ; состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения. **Лекарственные взаимодействия:** соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы превращающего энзима, ингибиторы ангиотензина II, НПВС, циклоспорин и такролимус, триптопирим. **Особые указания.** Чрескожная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по применению. **Меры предосторожности:** препарат нельзя вводить внутримышечно. **При передозировке** антикоагулянтный эффект в значительной степени нейтрализуется с помощью медленного внутривенного введения протамина (сульфат или гидрохлорид). **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте! **Срок хранения.** 3 года. По истечении срока годности применять препарат нельзя. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель:** АVENTIS Интерконтиненталь для Санофи-Авентис Франция. **Адрес:** 180, rue Jean Jaures 94702 Maison-Alfort, France. *Перед назначением и применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полным текстом инструкции по применению.*

ТОО "Санофи-Авентис Казахстан"
г. Алматы, 050016, ул. Куняева 21 б
Тел.: 8 (727) 244-50-96, 244-50-97
Факс: 8 (727) 258-25-96

sano fi aventis

Главное здоровье.

PK-LC-5-Nb012227 от 22.09.2008.
PK-LC-5-Nb012228 от 22.09.2008.
PK-LC-5-Nb012229 от 22.09.2008.
PK-LC-5-Nb012230 от 22.09.2008.

Расширение на русский №02603 от 18.09.2009

KZ ENO.09.03.01A

Продукция, не соответствующая требованиям нормативных документов

Р.К. ТУРЫСБЕКОВА

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», г. Алматы

Как известно, с введением Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» подтверждение соответствия лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется органом по подтверждению соответствия РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК и его территориальными подразделениями.

Органы и лаборатории при проведении сертификации применяют процедуру, установленные в системе технического регулирования, а также актуализированные нормативные документы и методики испытаний, позволяющие полноценно оценить безопасность и качество лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Сроки проведения испытаний лекарственных средств установлены в соответствии с Государственной

Фармакопеей Республики Казахстан, изделий медицинского назначения – международными и национальными стандартами.

По результатам сертификационных работ за два с половиной месяца 2009 г. нами забраковано девять лекарственных средств и изделий медицинского назначения в связи с несоответствием требованиям нормативных документов.

При этом экспертами установлены несоответствия ввезенной продукции образцам, представленным при государственной регистрации, допускается несоответствие срока годности лекарственных средств требованиям нормативного документа и регистрационного досье, в том числе в сторону его увеличения, ввоз в составе аптек первой помощи незарегистрированных и несертифицированных в Республике Казахстан лекарственных средств и изделий медицинского назначения, ввоз незарегистрированных типов/видов изделий медицинского назначения.

Нами отозваны сертификаты соответствия на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, на которые отменено действие регистрационных удостоверений.

При проведении отбора образцов лекарственных средств и изделий медицинского назначения установлены несоответствия отдельных производственных предприятий, аптечных складов и складов изделий медицинского назначения квалификационным и санитарно-эпидемиологическим требованиям.

В то же время в течение многих лет практически не выявлялись несоответствия лекарственных средств и изделий медицинского назначения, рынок сертификации лекарственных средств не подвергался профессиональной оценке и анализу.

Вся информация о несоответствующих лекарствах и изделиях медицинского назначения в установленном порядке направляется в государственные органы в области технического регулирования и сфере обращения лекарственных средств, а также в их территориальные подразделения по месту нахождения для принятия мер.

Перечень продукции, не соответствующей требованиям нормативных документов

Данная информация поможет Вам избежать приобретения некачественных лекарственных средств (за 12 месяцев 2009 г.)

Дата, № протокола	Номер регистрационного удостоверения	Наименование продукции	Номер серии	Завод-изготовитель	Наименование органа по подтверждению соответствия РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарств» (ОПС РГП «НЦЭЛС»)	Показатель несоответствия
1	2	3	4	5	6	7
06.01.2009 г.	отсутствует	Парацетамол таблетки 0,5 г №10	70308, 90308, партия в кол-ве – 2000 уп.	ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», РФ	ТФ ОПС РГП «НЦЭЛС» г. Шымкент	Не зарегистрирован в РК
13.01.2009 г. №907	РК-ЛС-5№010009 от 29.03.2007	Эфматол-3 суппозитории №5	271208, партия в кол-ве – 3700 уп.	ТОО «Эфматол НПО», Казахстан	ТФ ОПС РГП «НЦЭЛС» г. Петропавловск	Микробиологическая чистота
03.03.2009 г. №12, 13	РК-ЛС-5№006928 от 26.12.2002	Кислота ацетилсалициловая таблетки 0,5 №10	110206, 430606, партия в кол-ве – 1145 уп.	АО «Химфарм», Казахстан	ТФ ОПС РГП «НЦЭЛС» г. Кокшетау	Описание, прочность на истирание

30.03.2009 г. №1043	PK-MT-5N№004401 от 15.10.2007	Бинт марлевый медицинский нестерильный, размер 5м×10 см	дата выпуска: I кв. 2009 г., партия в кол-ве – 3000 шт.	ООО «Навтекс», РФ	ДГП ОПС РГП «НЦЭСЛ» г. Костанай	Размеры
19.05.2009 г. №1912	PK-ЛС-5N№010668 от 29.12.2007	Метфогамма® 1000, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1000 мг №30	0812042, партия в кол-ве – 20 уп.	Драгенофарм Апотекар Пюшль ГмБХ и Ко. КГ, заявитель Верваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия	ДГП ОПС РГП «НЦЭСЛ» г. Костанай	Упаковка
15.09.2009 г. №4511	PK-ЛС- 5N№005255 от 18.05.2007	Пропротен-100, таблетки гомеопатические №20	2900808, партия в кол-ве – 580 уп.	ООО «Материа Медика Холдинг НПФ», РФ	ДГП ОПС РГП «НЦЭСЛ» г. Костанай	Описание
31.10.2009 г. №610	PK-ЛС-5N№012805 от 03.11.2008	Пан IV, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 40мг	9140704, партия в кол-ве 2000 фл.	Alkem Laboratories LTD, Индия	ТФ РГП «НЦЭСЛ» г. Петропавловск	Средняя масса и отклонение от средней массы
24.11.2009 г.	-	Аптечка автомобильная ПАС	Сентябрь 2009 г.	«ПАС», РФ	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Наличие в составе незарегистрированных в РК ЛС и ИМН
11.12.2009 г. №1610	PK-MT-5N№002669 от 13.07.2005	Система однократного применения для вливания инфузионных растворов «AMI System» 21G (0,8×38 мм)	08102009, партия в кол-ве 525 000 уп.	Медицинские приборы и материалы Чуньгуан ТОО, Китай	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие перегибов и слипшихся участков
11.12.2009 г. №1611	PK-MT-5N№002670 от 13.07.2005	Система однократного применения для переливания крови и кровезаменителей «AMI System» 18G (1,2×32 мм)	08102009, партия в кол-ве 5200 уп.	Медицинские приборы и материалы Чуньгуан ТОО, Китай	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие перегибов и слипшихся участков
11.12.2009 г.	-	Шовный хирургический рассасывающийся материал «Vicryl» (фиолетовый), условным №2-0, длиной нити (см):250, без игл	XB88JLPP0 партия в кол-ве 109 уп.	Johnson&Johnson International, Бельгия	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие государственной регистрации в РК
21.12.2009	-	Вата медицинская гигроскопическая стерильная 10 г	Октябрь 2009 г. партия в кол-ве 2000 уп.	ТОО «Эль-Дос Фарм», РК	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие государственной регистрации в РК
21.12.2009	-	Отрезы марлевые медицинские нестерильные 2м×90см	Партия в кол-ве 2000 уп.	ТОО «Эль-Дос Фарм», РК	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие государственной регистрации в РК
21.12.2009	-	Салфетки медицинские стерильные №20, размеры 7,5см×7,5см партия в количестве 4 800 уп., 10 см×10 см партия в кол-ве 6 200 уп.	Октябрь 2009 г. партия в кол-ве 6200 уп.	ТОО «Эль-Дос Фарм», РК	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Отсутствие государственной регистрации в РК
15.12.2009 №1957, 1958, 2109, 2109	PK-MT-5N№004486 от 12.11.2007	Бинт Мартенса, длиной 3,5 м в индивидуальной уп.	238, 239 – партия в кол-ве 4000 уп. 200, 204 – партия в кол-ве 800 уп.	ООО «Киевгума», Украина	РГП «НЦЭСЛ» г. Алматы	Толщина, условная прочность при растяжении
20.12.2009 г. №3141	PK-ЛС-5N№005184 от 21.08.2007	Церукал раствор для инъекций 2,0 №10 ампул	9F479A партия в кол-ве 1620 уп.	Плива Хрватска д.о.о. Хорватия для AWD.фарма ГмБХ и Ко, Германия	ДГП РГП «НЦЭСЛ» г. Тараз	Срок годности

Итого 16 несоответствий

Воспоминания о друге, коллеге и единомышленнике

А.З. ЗУРДИНОВ, ректор Кыргызской государственной медицинской академии, член-корреспондент НАН Кыргызской Республики, д.м.н., профессор

– С Келесбеком Ашинбековичем Абдуллиным на протяжении многих лет нас связывали как профессиональные, так и чисто человеческие дружеские отношения. Познакомились мы с ним в середине 90-х годов и в течение ряда лет встречались на совещаниях, посвященных реформе фармацевтического образования в странах СНГ, которые проводились под эгидой ВОЗ.

Большой опыт работы в системе фармации и знание проблемы изнутри со всех позиций – практической фармации, образовательного процесса, вполне закономерно позволяли ему быть активным участником этих совещаний и вносить дельные предложения.

Его жизненный путь в науке сложился таким образом, что Келесбек Ашинбекович был эрудированным специалистом и в области фармакологии, и в области фармации. Почти 20 лет он работал над созданием и изучением свойств новых противоопухолевых средств. Именно этой проблеме и была посвящена его докторская диссертация, 5 лет он заведовал курсом фармакологии фармацевтического факультета Алматинского государственного медицинского института. А с середины 90-х годов профессор К.А. Абдуллин занимался вопросами реформирования фармацевтического сектора Казахстана.

Насколько мне известно, Келесбек Ашинбекович принимал непосредственное участие в становлении системы регулирования обращения лекарственных средств, улучшении лекарственного обеспечения населения страны, принимал участие в разработке нормативных актов, регламентирующих функционирование фармацевтической отрасли Республики Казахстан.

Благодаря своей эрудиции и глубоким профессиональным знаниям в области фармации и фармакологии, он был активным участником реализации программ ВОЗ по реформированию фармацевтического сектора, внедрению в странах СНГ Концепции основных лекарственных средств.

Хочу также отметить, что Келесбек Ашинбекович был известным в



Казахстане и странах СНГ ученым. Под его руководством выполнено более 10 кандидатских диссертаций. На протяжении последних 10 лет он являлся членом диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени по специальностям «Фармакология, клиническая фармакология» и «Технология лекарства, организация фармацевтического дела» при Кыргызской государственной медицинской академии.

Хочу подчеркнуть, что в работе диссертационного совета Келесбек Ашинбекович также принимал самое активное участие, неоднократно выступал в качестве официального оппонента, всегда объективно и принципиально оценивая диссертационные работы и, вместе с тем, по ходу дела в доброжелательной форме давал полезные советы и наставления молодым ученым. В нашем диссертационном совете

успешно защитили диссертации два его ученика.

Для своих учеников, студентов Келесбек Ашинбекович был деликатным и умным наставником. Я думаю, что для многих из них он стал человеком, который поддерживал их в непростых жизненных ситуациях, помог определиться в профессии и полюбить своё дело.

В общении со своими коллегами был он интересным собеседником, чутким товарищем, обладал хорошим чувством юмора.

Очень и очень больно и тяжело на душе, что ушел из жизни в расцвете сил человек высокого интеллекта и большой души, глубоко интеллигентный и мудрый ученый. Таким он навсегда останется в нашей памяти.

Хочется верить, что его труды не пропадут зря и его ученики и соратники достойно продолжают дело учителя.

Т.А. АРЫСТАНОВА, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ЮКГМА, д.ф.н., профессор, лауреат Государственной премии РК

– Обществу всегда нужны люди, обладающие высоким чувством ответственности, высоким гражданским долгом, но сейчас, когда идет переоценка ценностей и важны такие качества, как порядочность, честность, принципиальность, профессионализм, особенно болезненна утрата таких людей, как Келесбек Ашинбекович. Всей своей жизнью он является примером того, как надо служить Родине, делу, которому он всегда себя отдавал целиком. Где бы он не работал, все проблемы воспринимал как свои.

Келесбек Ашинбекович мыслит масштабно, выходя далеко за пределы конкретной проблемы. Он был, бесспорно, лидером по своему содержанию, образу мышления, активной гражданской позиции, отличался кристальной чистотой и честностью, был высокообразованным человеком с редкой эрудицией, не терпящим лжи и непорядочности.

На совещаниях по проблемам фармацевтического образования, ежегодно проводимом Европейским бюро ВОЗ в странах ЦАР, Келесбек Ашинбекович был лидером, к которому прислушивались, он выделялся оригинальностью мышления, способностью оценить проблему и дать конкретные пути решения исходя из законодательной базы той или иной страны, особенностей региона, и т.д.

Келесбек Ашинбекович был крупным организатором, еще на заре независимости Республики Казахстан он первым возглавил Управление лекарственного обеспечения, развития медицинской и фармацевтической промышленности, внес огромный вклад в создание законодательно-нормативной базы фармацевтической отрасли страны. Он уделял большое внимание развитию фармации в целом, расширял международное сотрудничество в образовательной и научной сфере, сотрудничество с практическим здравоохранением и фармацией, создал попечительский совет фармацевтического факультета КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, ежегодно блистательно организовывал научно-практические конференции с приглашением зарубежных коллег по актуальным проблемам фармации, проводимые в рамках Международной конференции «Университетские дни».

Он был высокоэрудирован, с ним можно было обсудить любую тему.

Активный, динамичный, на первый взгляд, даже экспансивный, он всегда мог выслушать, понять и принять наиболее правильное решение.

Особой заботой его были молодые ученые, он всячески им помогал в образовательной, научной деятельности, в становлении их как ученого, педагога, старался развивать в них лидерские качества, помогал в решении проблем и личного характера.

Уход Келесбека Ашинбековича – невосполнимая утрата для студентов

фармацевтического факультета, с которыми он беседовал на равных, был для них кумиром, эталоном нравственности и порядочности. Келесбек Ашинбекович – приверженец здорового образа жизни, всегда подтянутый, отличался бодростью духа, ясностью ума, организованностью во всем, был примером для подражания людей всех поколений. Он был полон энергии, идей, мог дать много полезного обществу, окружению, коллегам, студентам.



ШТРИХИ К ПОРТРЕТУ

А.У. ТУЛЕГЕНОВА, директор Фармакопейного центра, д.ф.н., профессор

- Был редким профессионалом в своей области. Всегда тянулся к новому знанию, делился с коллегами всем, что прочитал, узнал, открыл. Часами мог говорить на специальные темы. С увлечением занимался подготовкой к новой лекции, презентации, докладом. Много читал, многим интересовался. Творчество приносило ему огромное удовлетворение. Бывало, заглянешь в кабинет, а он в «творческом эфире», не готов был обсуждать рутинные проблемы. Не хотелось мешать ему, так как понимала неповторимость данного состояния для мыслящего человека.

- Часты были у нас дискуссии на профессиональные темы. Спорил с жаром, убедительно. Обязательно при этом махал правой рукой. Соглашался с иной точкой зрения лишь при жестких аргументах. Свой выигрыш смягчал шуткой или похвалой в пользу оппонента.

- Умел ценить в людях интеллект, креатив. Проникался уважением к коллегам за блистательное выступление, неординарную мысль или уместную ремарку. Чувство зависти было напрочь чуждо ему. Вспоминаю его

слова о том, что интеллект, как бы там ни было, должен вызывать лишь одну реакцию окружающих – восхищение и поддержку, а потом добавлял, если мы, конечно, хотим быть цивилизованной нацией. Нередко повторял: «Да, мы не удобны, но зато надежны, потому что профессионалы, за нас и наши результаты не стыдно».

- В нем не было жесткости. Рядом с ним чувствовалась надежность. Поддерживал, воодушевлял, понимал. Излишнюю эмоциональность старался погасить, успокаивая и обнадеживая. Много у него было от Дон Кихота.

- Несмотря на большой жизненный опыт и знание человеческой сущности иногда идеализировал людей. До последнего верил, что чувство ответственности или совести, а, быть может, другие побуждения способны изменить поступки окружающих или его оппонентов, ведь речь шла об интересах дела, но зачастую ошибался.

- Особое было у него отношение к женщинам: коллегам, ученикам, близким, своей супруге. Оно было освящено благодарством.

Келесбек Ашинбекович останется навсегда в нашей памяти как видный ученый, прекрасный педагог, блестящий организатор и как яркая личность.

Зубные имплантанты и их доступность

Г.К. НУРМУХАНБЕТОВА, С.Н. КОЖАХМЕТОВ,
М.С. ЧУЕНБЕКОВ, Ж.А. РСАЛИНА

Городская поликлиника № 11, г. Алматы

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», г. Алматы

Современный этап развития стоматологии характеризуется стремительным совершенствованием ее материальной базы и технического оснащения.

Особую роль за последние десятилетия приобрела зубная имплантация.

Развитие методов лечения частичной и полной адентии с применением зубных имплантантов потребовало от врачей принципиально новых подходов к выработке лечебной тактики и индивидуальных методов лечения.

В СССР долгое время существовал официальный запрет Министерства здравоохранения на исследования в области зубной имплантации и только в 1981 г. на съезде стоматологов в Ташкенте было признано оставание советской стоматологии в этом направлении. А в 1986 г. в ЦНИИС (Центральном научно-исследовательском институте стоматологии) под руководством профессора В.М. Безрукова была успешно защищена кандидатская диссертация, посвященная данной теме. В том же 1986 г. был издан приказ Минздрава СССР №306 «О мерах по внедрению в практику метода ортопедического лечения пациентов с дефектами зубных имплантантов».

В настоящее время использование внутрикостных имплантантов вызывает огромный интерес не только казахстанских специалистов, но и пациентов.

Даже специалисты-стоматологи с консервативными взглядами признали, что при адекватном применении зубных имплантантов в сочетании с рациональными ортопедическими конструкциями можно добиться оптимального эстетического функционального эффекта. Поэтому данный вид стоматологической помощи рассматривается в высшей степени перспективным.

Отсутствие зубов в зубной дуге является либо врожденным по-

роком, либо вследствие кариеса, болезни пародонта. За рубежом специалисты-стоматологи, оценивая состояние пациентов с беззубыми челюстями, давали им инвалидность. В Казахстане почти каждый десятый коренной житель беззубый.

Наличие зубов необходимо для улучшения эстетики жевательной функции и речи, а иногда для предотвращения различных нарушений, таких как зубоальвеолярное выдвигание зубов антагонистов в сторону дефекта (феномен Попова-Гадона) или аномалии положения зубов в зубном ряду. За потерей зубов, как правило, следует атрофия альвеолярного гребня, а это еще сильнее усугубляет дефицит костной ткани.

Зубная имплантация – это внедрение в ткани челюсти искусственной опоры в качестве замены зуба. Современные конструкции имплантантов и современное оборудование значительно упростили саму технику операции.

Основными задачами врача при использовании зубных имплантантов являются:

- 1) правильное определение показаний и противопоказаний к имплантации;
- 2) выбор типа и конструкции имплантанта;
- 3) квалифицированное выполнение операции имплантации;
- 4) профилактика послеоперационных осложнений;
- 5) рациональное и качественное протезирование;
- 6) диспансерное наблюдение;
- 7) своевременная диагностика и лечение ближайших и отдаленных осложнений;
- 8) определение тактики лечения при утрате функциональной ценности имплантанта.

В настоящее время большинство специалистов отдают предпочтение цилиндрическим и винтовым имплантантам (прежде всего, таким как Astra Tech Dental Sistem,

Branemark Sistem, Alpha Bio, Osseotit Implant Sistem, Steri-oss Sistem, Endopore, Ankylos-Implantets Sistem, Frialit и ряд других) и двухэтапной методике операции. Это конструкции высокого качества, они надежны и долговечны. Их отличает простота оперативной техники и высокий класс изготовления имплантантов и оборудования для их установки, что является гарантией успешного лечения. Однако, на наш взгляд, имеются два недостатка: они достаточно дороги и могут применяться лишь при наличии довольно широкой челюстной кости (альвеолярного отростка или тела нижней челюсти в подбородочном отделе). Минимальный диаметр цилиндрических имплантантов 3,3 мм (лишь у отдельных имплантантов – 2,8 мм), а ширина альвеолярного отростка должна быть не менее 6 мм.

При использовании внутрикостных имплантантов учитываются все анатомические параметры костной ткани в зоне планируемой операции – прежде всего, ширина альвеолярного отростка и глубина, на которую может быть погружен имплантант без угрозы повреждения таких важных анатомических образований, как дно полости носа, дно верхнечелюстной пазухи и нижнечелюстной канал. Следует принимать во внимание, что размеры челюсти на ортопантограмме на 25–30% превышают реальные.

Таким образом, при клиническом использовании внутрикостных зубных имплантантов необходимо учитывать 3 основных критерия: ширину, высоту и протяженность того участка челюсти, на котором планируется операция.

Определена основная тактика лечения внутрикостной имплантации при малом объеме костной ткани челюстей:

Необходимым условием для установки внутрикостного имплантанта является наличие достаточного объема костной ткани или клиническая ситуация, позволяющая применять дополнительные костнопластические операции.

Литература

1. Джон А. Хоббек, Роджер М. Уотсон. Руководство по дентальной имплантологии/ Под ред. проф. М.З. Миргазизова. – М.: Медпрессинформ, 2007.
2. Кулоков А.А., Лосев Ф.Ф., Гветадзе Р.Ш. Зубная имплантация. – М.: Мединформгентство, 2006.
3. Фридман А. Эстетика передних зубов// Квинтэссенция, 2006. №3.

Безопасность лекарств

Раздел посвящен вопросам фармаконадзора (контроль безопасности лекарств): обзоры по вопросам лекарственных осложнений, информация о состоянии проблемы безопасности лекарств в Казахстане и за рубежом, об административных мерах по ограничению или запрещению использования лекарственных препаратов в различных странах мира, о мерах профилактики лекарственных осложнений.

Согласно определению ВОЗ, «фармаконадзор – это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку и предупреждению неблагоприятных побочных реакций (НПР) и/или любых других возможных проблем, связанных с применением лекарственных средств». Задачи фармаконадзора выходят далеко за рамки выявления и исследования НПР на лекарственные средства, и включают в себя также рассмотрение и других вопросов, связанных с нерациональным применением лекарственных средств, применением некачественных и фальсифицированных препаратов, использованием лекарственных средств по неизученным и неразрешенным показаниям, злоупотреблением лекарствами, неблагоприятными взаимодействиями с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Европейское медицинское агентство рекомендует приостановить действие лицензии на продажу всех лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин

Европейское медицинское агентство (EMA) завершило анализ безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин. Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) пришел к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского союза. В России лекарственный препарат сибутрамин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Меридиа (Abbot, Германия), Голдлайн (Ranbaxy, Индия), Слимия (Torrent, Индия), Линдакса (Zentiva, Чехия) и др. Данные препараты применяются для лечения ожирения у лиц с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и более, а также алиментарного ожирения с ИМТ > 27 кг/м² и более,

осложненным сахарным диабетом 2 типа или дислипотеинемией, в сочетании с диетой и физической нагрузкой. Заключение CHMP основано на обзоре результатов исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), в ходе которого было выявлено повышение риска развития у больных серьезных, сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт или инфаркт миокарда, при приеме сибутрамина по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Исследование SCOUT проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином. В исследование было включено 10744 пациентов с ожирением, либо избыточной массой тела, в возрасте 55 лет и старше, с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Европейское медицинское агентство (EMA) вносит новое противопоказание в инструкцию по применению торемифена (Фарестона)

EMA не рекомендует назначать Фарестон (торемифен) пациентам с риском увеличения интервала QT и другими заболеваниями сердца. Торемифен относится к противоопухолевым средствам, является антиэстрогеном. Препарат показан к применению у женщин в постменопаузальном периоде с эстрогенозависимым раком молочных желез. Торемифен разрешен к применению на территории Европейского союза с 1996 г. В настоящее время установлено, что препарат может приводить к расширению интервала QT и

такому серьезному осложнению, как развитие желудочковой аритмии. После обзора данных о препарате на январь 2009 г., EMA заключило, что польза от назначения Фарестона по-прежнему превышает риск, но применение этого препарата должно быть ограничено. EMA не рекомендует назначать Фарестон пациентам с:

- увеличенным интервалом QT;
- нарушением электролитного баланса, особенно гипокалиемией;
- клинически значимой брадикардией;

CHMP отмечает, что в исследовании принимали участие в том числе пациенты, у которых имелись противопоказания к использованию данного препарата (сердечно-сосудистые заболевания). Кроме того, у некоторых больных продолжительность терапии превышала рекомендуемую.

По мнению членов Комитета, полученные в исследовании SCOUT данные, имеют большое клиническое значение, так как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеется изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается также тот факт, что результаты других доступных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности препарата и об отсутствии стойкого эффекта после его отмены.

В связи с этим, CHMP пришел к выводу, что польза от применения сибутрамина не превышает риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендации для врачей и пациентов:

- Врачам не следует более назначать препараты, содержащие сибутрамин.
- Пациентам следует обратиться к своим лечащим врачам для подбора альтернативных методов лечения ожирения.
- Пациент может прекратить прием препарата самостоятельно без предварительной консультации с лечащим врачом.

На данный момент рекомендации CHMP о приостановке действия лицензии на продажу переданы на рассмотрение Европейской Комиссии для принятия соответствующего решения.

www.ema.europa.eu
www.regmed.ru

- клинически значимой сердечной недостаточностью, с уменьшенной фракцией выброса левого желудочка;
- симптоматической аритмией в анамнезе.

Также EMA не рекомендует назначать Фарестон вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT. ФЦМБЛС считает целесообразным распространить данную информацию среди работников здравоохранения региона.

www.regmed.ru

Материалы рубрики подготовлены специалистами отдела мониторинга побочных действий лекарственных средств Фармакологического центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК

70-летие со дня рождения и 45-летие научно-педагогической и общественной деятельности доктора медицинских наук, профессора

Сагидоллы Елемесовича Имамбаева

С.Е. Имамбаев родился 4 февраля 1940 г. в г. Кувандык Оренбургской области. В 1965 г. окончил Актюбинский государственный медицинский институт. Трудовую деятельность начал врачом-рентгенологом участковой больницы Новороссийского района Актюбинской области. В 1967 г. поступил в целевую аспирантуру на кафедру молекулярной биологии и радиобиологии II Московского Ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. Научную работу, посвященную тогда еще малоизвестной группе фармакологических средств – иммунодепрессантам, выполнял под руководством академика АМН СССР П.В. Сергеева и профессора И.Е. Ковалева. В 1970 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию, в которой были представлены новые экспериментальные данные, раскрывающие пути угнетения реакции отторжения трансплантата.

С 1970 г. Сагидолла Елемесович работает на кафедре биохимии Актюбинского государственного медицинского института. За годы работы на кафедре прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. С его участием были изданы учебные пособия и учебно-методические рекомендации на государственном и русском языках, в учебный процесс внедрены современные методы обучения биохимии. В течение 10 лет руководил работой деканата педиатрического факультета (1976–1986 гг.).

С.Е. Имамбаев успешно сочетает педагогическую деятельность с научной работой. Трудолюбие, пылкий ум, целеустремленность и упорство, опыт научных исследований, приобретенный за годы учебы во всемирно известной научной школе молекулярных фармакологов, позволили Сагидолле Елемесовичу органически связать научные исследования, начатые в области фармакологии, с научной работой кафедры биохимии и, самое главное, с краевыми проблемами здоровья населения Казахстана. Основным направлением научных исследований С.Е. Имамбаева и руководимого им коллектива стало изучение одного из важных аспектов науки о питании – влияния дисбаланса незаменимых факторов пищи на метаболические процессы в организме и пути ее

фармакологической коррекции. Эта работа проводилась в рамках Всесоюзной научной программы «Проблемы питания здорового и больного человека», руководимой академиком РАМН, НАН РК, доктором медицинских наук, профессором Т.Ш. Шармановым.

В 1990 г. С.Е. Имамбаев при консультативной поддержке академика Т.Ш. Шарманова и профессора Ш.С. Тажибаева защитил докторскую диссертацию на тему «Действие непрямых антикоагулянтов при различном характере питания». Применяв новые методические подходы, он впервые показал зависимость действия антикоагулянтов – производных 4-оксикумарина от качественного и количественного состава пищи. Эти материалы обобщены в монографии «Антикоагулянты непрямого действия», где с учетом новейших достижений экспериментальной биохимии и фармакологии нашли отражение важнейшие представления о механизмах действия антагонистов витамина К в условиях дефицита витаминов и белков.

Научные изыскания С.Е. Имамбаева отражены более чем в 150 публикациях, авторских свидетельствах и патентах.

В 1991 г. Госкомитетом СССР по образованию ему присвоено ученое звание профессора.

С.Е. Имамбаев – постоянный участник крупнейших научных Форумов фармакологов и Национальных конгрессов. В течение ряда лет он член Проблемной лаборатории «Питание здорового и больного человека», Научной проблемной комиссии по медико-биологическим дисциплинам, член Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Фармакология, клиническая фармакология» при Западно-Казахстанском государственном медицинском университете им. Марата Оспанова. Под руководством Сагидоллы Елемесовича подготовлены доктор и кандидаты наук, которые плодотворно работают не только на руководимой им кафедре, но и в других научных учреждениях Республики Казахстан и за рубежом.

Заслуги С.Е. Имамбаева были отмечены наградами: медалью «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін», нагрудными знаками «От-



личник здравоохранения СССР», «Отличник здравоохранения Республики Казахстан», Почетными грамотами МЗ РК.

Сагидолла Елемесович – глава большой и дружной семьи, многие члены которой посвятили свой жизненный путь медицине. Супруга – Раиса Салмаганбетовна Кузденбаева – известный ученый-фармаколог, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК, более 30 лет руководила кафедрой фармакологии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова, ныне – директор Фармакологического Центра НЦЭЛС МЗ РК. Сыновья – Даурен и Мухтар с отличием окончили медицинский институт.

Сагидолла Елемесович продолжает трудиться в верно выбранной им профессии. В настоящее время он профессор кафедры химических дисциплин Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова и внештатный эксперт Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РК.

Огромный опыт работы в области фармакологии заслуженно оценен коллективом Национального центра, который искренне поздравляет юбиляра со славной датой и желает ему здоровья, счастья, долгих лет успешной деятельности во имя здоровья нашего народа!