

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

Министерство индустрии и новых технологий

Министерство здравоохранения

Министерство образования и науки

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2012

№ 1



# АРГЛАБИН КАПСУЛЫ

## иммуномодулирующее средство

### Состав

1 капсула содержит: активное вещество – сесквитерпеновый лактон арглабин – 0,05г, вспомогательные вещества: поливинилпирролидон низкомолекулярный – 0,0170 г, лактоза – 0,1248 г, натрия альгинат – 0,0042 г, кальция стеарат – 0,002 г, аэросил – 0,002 г.

### Фармакологическое действие

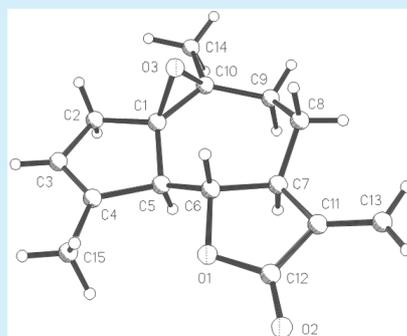
Арглабин является иммуномодулятором растительного происхождения стимулирует преимущественно клеточный иммунитет, увеличивая количество лейкоцитов. Ингибирует образование макрофагами провоспалительных цитокинов, стимулирует фагоцитарную активность гранулоцитов.

### Показания для применения

Профилактика и лечение часто повторяющихся инфекционных заболеваний дыхательных путей, а также для иммунореабилитации онкологических больных, получающих химио- или лучевую терапию.



*Artemisia glabella* Kar.et Kir  
(полынь гладкая)



**Производитель:**  
ТОО «Карагандинский  
фармацевтический комплекс»,  
Республика Казахстан, 100009,  
г. Караганда, ул. Ботаническая, 12;  
тел.: 8(7212) 43-70-02; 43-70-18,  
факс: 8(7212) 43-70-02

### Способ применения и дозы

Принимают по 1 капсуле 2 раза в день за 30 минут до еды. Длительность лечения или профилактического применения 10-12 дней.

### Побочные действия

В отдельных случаях могут быть реакции повышенной чувствительности к препарату.

### Противопоказания

- индивидуальная непереносимость препарата;
- беременность и период лактации;
- при аутоиммунных заболеваниях.

### Лекарственное взаимодействие

Неблагоприятное взаимодействие с другими лекарственными средствами не зарегистрировано.

**Место приобретения:**  
г. Караганда, ул. Ержанова, 41/2,  
Аптека, №1  
тел.: 8(7212) 431091

ISSN 2224-0225  
№ 1 (163) 2012 г.  
Издается с 1996 г.

**Главный редактор:**  
С.М. Адекенов  
(г. Караганда)

**Зам.главного редактора:**  
К.У. Ушбаев  
(г. Алматы)

**Ответственный секретарь:**  
Г.А. Атажанова  
(г. Караганда)

**Редакционный совет:**

В.Л. Багирова  
(г. Москва),  
В.С. Чучалин  
(г. Томск),  
А.У. Тулегенова  
(г. Алматы),  
А.К. Сариев  
(г. Москва),  
Ю.В. Подпрудников  
(г. Киев),  
Е.А. Ивановская  
(г. Новосибирск),  
Б. К. Махатов  
(г. Шымкент),  
Г.П. Павелковская  
(г. Алматы),  
К.Б. Мурзагулова  
(г. Павлодар),  
Е.Г. Толоконников  
(г. Караганда),  
Г.М. Мухаметжанова  
(г. Караганда)

**Адрес редакции:**  
100009, г. Караганда,  
ул. М.Газалиева, 4  
тел.: 8 (7212) 43-31-44  
e-mail: phyto\_pio@mail.ru

Отпечатано в типографии  
ТОО «Гласир»

Номер подписан в печать  
28.03.2012 г.  
Тираж: 1000 экз.

При перепечатке ссылка на журнал  
«Фармацевтический бюллетень»  
обязательна

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание зарегистрировано Комитетом информации и архивов Министерства связи и информации Республики Казахстан. Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания №11473-Ж, выдано 24 февраля 2011 года.

*Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу не зарегистрированных, не разрешенных к применению Министерством здравоохранения РК лекарственных препаратов, за достоверность сведений в рекламе и объявлениях. Оставляем за собой право редакторской правки статей.*

### **Уважаемые читатели!**

*Представленный Вашему вниманию номер журнала «Фармацевтический бюллетень» посвящен проблемам внедрения стандартов надлежащей клинической практики при испытаниях и применении новых лекарственных препаратов.*

*На примерах рандомизированных многоцентровых клинических испытаний новых препаратов «Арглабин», «Актовегин», «Фозиноприл» мы попытались раскрыть отдельные аспекты GCP в отечественной клинике.*

*Результаты многоцентровых клинических исследований препарата «Актовегин» в 26 клинических центрах России, Украины и Казахстана на 567 больных показали, что лечение данным препаратом достоверно уменьшает клинические проявления диабетической полиневропатии и улучшает качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа.*

*Антигипертензивный эффект препарата «Фозиноприл» изучен во многих клинических исследованиях, где препарат доказал высокую антигипертензивную активность и хорошую переносимость. С помощью «Фозиноприла», одного из наиболее эффективных и безопасных представителей класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, можно не только успешно лечить пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью (пожилых, с сахарным диабетом, нарушенной функцией почек), но и предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе хронической сердечной недостаточности, у пациентов с множественными факторами риска.*

*За период 2000-2010 годы в онкологических центрах дальнего зарубежья и СНГ препарат «Арглабин» испытан в условиях клиники на более 3000 онкологических больных. При этом эффект в клинике составил 76%. Препарат «Арглабин» по механизму действия преимущественно относится таргетным препаратам, т.е. обладает селективным действием на опухолевую клетку через ингибирование синтеза фарнезилпротеинтрансферазы. Для изучения непосредственных и отдаленных результатов применения препарата «Арглабин» в комплексной терапии больных раком молочной железы с люминальным А типом опухоли впервые будут проводиться многоцентровые рандомизированные исследования данного препарата на 500 больных. Проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований повысит степень доказательности эффективности оригинального лекарственного препарата «Арглабин» и позволит включить его в стандарты лечения онкологических больных.*

*Современный уровень развития фармацевтических технологий, большой арсенал лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, как никогда остро ставит вопрос о доказательности эффективности лекарственных средств и целесообразности их использования в клинической практике.*

*Международные многоцентровые клинические исследования позволяют получить достоверные результаты эффективности различных лечебных методов, способных улучшить качество медицинской помощи.*

*Ранее на разных клинических базах Фармакологического центра МЗ РК были проведены рандомизированные двойные слепые плацебо- и референс-контролируемые, клинические исследования эффективности оригинальных фитопрепаратов, разработанных в Холдинге «Фитохимия», при лечении ряда заболеваний. Среди них противоопухолевый препарат «Арглабин», гепатопротектор «Салсоколин» и анаболический препарат «Экдифит».*

*Однако, в последнее время требования к доказательности данных об эффективности лекарств и составлении документации стали более строгими. Поэтому, несмотря на то, что данные препараты давно уже применяются и пользуются заслуженным доверием у врачей, необходимо провести многоцентровые рандомизированные клинические исследования, соответствующие всем требованиям международного стандарта GCP для включения данных препаратов в протоколы диагностики и лечения заболеваний (Приказ МЗ РК № 764 от 28 декабря 2007 года «Об утверждении протоколов диагностики и лечения заболеваний»).*

Фармацевтический сектор Республики Казахстан находится на этапе формирования государственной системы обеспечения качества лекарственных средств, соответствующей международным требованиям. В Республике Казахстан к настоящему времени приняты законодательные и нормативные правовые акты в области клинических исследований, гармонизированные с зарубежными аналогичными документами. Поэтому закономерно, что именно сейчас Казахстан должен становиться участником международных многоцентровых клинических испытаний лекарственных средств.

В данном журнале также приведены сведения о научных центрах, клиниках, ВУЗах, которые соответствуют национальным стандартам GLP и GCP и имеют соответствующий кадровый потенциал и материальную базу.

В Казахстане сформирована современная законодательная база клинических исследований. Действует Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» и Приказ Министра здравоохранения РК №744 от 19.11.2009 «Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники». Введен в действие отраслевой стандарт СТ РК 1616–2006 «Надлежащая клиническая практика. Основные положения». Существуют объективные обстоятельства в соответствии с которыми наша страна войдет в число стран, активно участвующих в международных многоцентровых клинических исследованиях. У Казахстана имеется хороший потенциал, чтобы стать одним из ведущих игроков на рынке клинических испытаний.

Однако, существуют и отдельные проблемы в проведении клинических испытаний новых лекарственных препаратов, прежде всего, - это отсутствие:

- конкретных требований к порядку определения медицинских организаций для проведения клинических испытаний;
- положения об Этическом Комитете;
- требований к страхованию профессиональной ответственности исследователей.

Поэтому актуальным является создание в Республике современной, гармонизированной с международными требованиями системы клинических исследований новых лекарственных препаратов. При этом будет обеспечено проведение многоцентровых, рандомизированных клинических испытаний новых отечественных лекарственных препаратов, изучение их био- и терапевтической эквивалентности, постмаркетинговые исследования с решением вопросов фармакоэкономики.

С уважением  
редакционная коллегия журнала  
«Фармацевтический бюллетень»

**«В Караганде создан «Арглабин» - противоопухолевый препарат.  
Он признан в мире. Это наша разработка!»  
(Н.А. Назарбаев. Из выступления на Форуме ученых  
01.12.2011, г. Алматы)**

25.01.2012 г. в г. Караганде на базе АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» состоялось Республиканское совещание с международным участием «Вопросы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний оригинального лекарственного препарата «Арглабин»

Согласно Приказа Министра Здравоохранения Республики Казахстан №10 от 09.01.2012 г. в г. Караганде состоялось республиканское совещание по обсуждению программы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний препарата «Арглабин».

В работе совещания приняли участие представители Министерств здравоохранения, науки и образования; главные врачи областных онкологических центров, руководители ряда научно-исследовательских институтов, медицинских университетов республики, ведущие ученые и представители научных центров России, Кыргызстана, Казахстана – всего более 70 участников.



Препарат «Арглабин» разработан в Международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» (г. Караганда) на основе молекулы нового природного соединения, выделенного из эндемичного растения полыни гладкой, произрастающей исключительно в Центральном Казахстане. Способ получения препарата «Арглабин» запатентован в 11 странах дальнего зарубежья и не имеет аналогов в мире. Препарат «Арглабин» в качестве противоопухолевого средства зарегистрирован в Российской Федерации, Республиках Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Кыргызской Республике и Грузии. «Арглабин» применяется во всех онкологических клиниках Казахстана и в 6 зарубежных странах, в том числе США (Нью Онкологджи Лабз), Германии (Леонардис Клиник, г. Бад – Хайльбрунн), России (Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН), Грузии (Национальный центр онкологии Республики Грузия), Кыргызской Республики (Национальный центр онкологии Кыргызстана) при лечении рака печени, яичников, шейки матки, легких и молочной железы как в монотерапии, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и лучевой терапией. На сегодняшний день оригинальным казахстанским препаратом пролечено более 3000 онкологических больных, при этом положительный эффект в клинике составляет 76 %.

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии рекомендовал подготовку программы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний препарата «Арглабин» в комплексном лечении опухолевых заболеваний. Данные испытания Арглабина будут проводиться одновременно в онкологических клиниках Астаны, Алматы, Актобе, Усть-Каменогорска и Караганды на 500 больных.

Необходимо подчеркнуть, что «Арглабин» - это первый казахстанский препарат, который будет проходить многоцентровые, рандомизированные клинические испытания в соответствии с международными стандартами клинической практики (GCP). Перспективность исследования обусловлена высокой потребностью в эффективных и относительно недорогих, доступных отечественных препаратах, обладающих противоопухолевым, радиосенсибилизирующим и иммуномодулирующим действиями.

Включение оригинального отечественного препарата «Арглабин» в наиболее часто применяемые схемы полихимиотерапии повышают эффективность лечения. Его использование с химиопрепаратами в подавляющем большинстве случаев приводит к стабилизации процесса, улучшает показатели выживаемости и качества жизни онкобольных.

Работой совещания руководил директор Департамента науки и человеческих ресурсов Минздрава РК, доктор медицинских наук, профессор М.К. Телеуов.



Перед участниками совещания с докладом выступила заведующая кафедрой онкологии Карагандинского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор В.Б. Сирота о результатах клинического применения препарата «Арглабин». Препарат «Арглабин» применялся в клинике на 416 больных при местнораспространенном раке молочной железы; 74 - раке печени; 79 - раке пищевода; 74 – раке шейки матки; 14 - раке слизистой полости рта и глотки.

Изучение клинического эффекта лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы показало, что эффективность лучевой терапии с внутриопухолевым и внутривенным введением арглабина на 30% выше, чем в контрольной. Применение Арглабина внутривенно при лучевой терапии приводит к снижению коэффициента липопероксидации перед операцией в 1,5 раза, снижает процент постлучевого эпидермита в 2 раза, число послеоперационных

осложнений в 4,5 раза по сравнению с только лучевой терапией, повышает 2-, 3-летнюю кумулятивную выживаемость на 30%.

Результаты проведенного биохимического исследования свидетельствуют о том, что включение арглабина в комбинированную терапию больных раком пищевода способствует достоверному уменьшению содержания нитрит – ионов в плазме крови больных, снижению сорбционной емкости эритроцитов.

Нормализация данных показателей характеризует уровень снижения эндогенной интоксикации у пациентов раком пищевода, получавших лучевое лечение с арглабином.

Выявлено, что Арглабин обладает радиосенсибилизирующим действием, увеличивая частоту регрессий опухоли и частоту лечебного патоморфоза по сравнению с контрольными группами. Профессор В.Б.Сирота отметила, что инкурабельные больные при применении арглабина в дозе 10 мг/кг и в дозе 15 мг/кг хорошо переносят препарат.

В ходе обсуждения доклада профессору В.В. Сирота были заданы ряд вопросов по результатам клинического применения препарата.



Доклад старшего научного сотрудника Национального центра онкологии МЗ Кыргызской Республики, кандидата медицинских наук С.Ш.Найзабековой посвящен эффективности оригинального препарата «Арглабин» в лечении местнораспространенного рака шейки матки. По полученным результатам применение арглабина в сочетании с полихимиотерапией оказалось эффективным, частота общего эффекта (полная и частичная регрессия) составила 53,2%, а у 46,8% отмечена стабилизация процесса.

Заведующей Республиканской иммунобиологической лабораторий Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗ РК, доктором медицинских наук, профессором Ж.А. Сатыбалдиевой (г. Алматы) представлен доклад на тему «Перспективы применения арглабина как иммуномодулятора».





Выступление доктора медицинских наук, профессора Научного центра неврологии РАМН А.К. Сариева (г. Москва) посвящено результатам фармакокинетических исследований «Арглабина» в эксперименте и перспективам применения препарата в клинике. Препарат «Арглабин» имеет достаточно высокий показатель времени удерживания в организме, при однократном внутривенном введении препарат выводится из организма через 22 часа, накапливается в большей степени в печени, легких, соединительной ткани, костях.

Результаты исследований антимикробной активности арглабина отражены в докладе Генерального директора Республиканской коллекции микроорганизмов МОН РК, д.м.н., профессора К.Х. Алмагамбетова. Антимикробная активность арглабина и его производных зависит как от строения молекулы, так и от таксономической принадлежности микроорганизмов.



Профессор кафедры хирургии и онкологии Карагандинского медицинского университета К.Ж. Мусулманбеков поделился опытом применения арглабина в монорежиме. Он отметил, что применение арглабина у больных при врожденной гепатоме, раке легкого с плевритом и панцирной формы рака молочной железы показывает сравнительно высокий эффект.

Профессор И.М.Омарова отметила, что результаты клинических испытаний показали, что препарат «Арглабин» по механизму действия больше относится к таргентным препаратам, т.е. идет не прямое действие на опухолевую клетку, а на пути передачи опухолевого сигнала, а именно, ингибирует синтез фарнезилпротеинтрансферазы.



В обсуждении докладов приняли активное участие Директор Департамента науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан М.К.Телеуов, директор Фармакологического центра МЗ РК, академик НАН РК, д.м.н., профессор Р.С.Кузденбаева, заместитель генерального директора по стратегическому развитию Национального научного медицинского центра МЗ РК, д.м.н., профессор, академик КазНАЕН А.Х.Досаханов, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор К.Д.Рахимов, заместитель директора Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии С.Е.Есентаева, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, д.б.н., профессор Н.Н. Беляев, д.м.н., профессор Назарбаев Университет (г.Астана) А.Е.Гуляев, д.м.н., профессор Карагандинского медицинского университета И.М.Омарова и другие.



Участники совещания обменялись мнениями и единодушно подчеркнули, что данные полученные в ходе многоцентровых, рандомизированных клинических испытаний повысят доказательный уровень эффективности и конкурентоспособности препарата «Арглабин», что позволит включить его в протоколы лечения онкологических заболеваний.

По результатам работы участники совещания приняли РЕШЕНИЕ:

- рекомендовать проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований лекарственного препарата «Арглабин» в лечении рака молочной железы и рака шейки матки на базе КазНИИ онкологии и радиологии и онкологических центров городов Астаны, Актобе, Усть-Каменогорска и Караганды для включения в стандарты лечения;
- рекомендовать Министерству здравоохранения и РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утвердить программу многоцентровых, рандомизированных клинических испытаний лекарственного препарата «Арглабин» в лечении рака молочной железы и рака шейки матки;
- рекомендовать Международному научно-производственный холдингу «Фитоимия» привлечь консалтинговую компанию GCP для мониторинга многоцентровых, клинических испытаний препарата «Арглабин»;
- министерству здравоохранения решить вопрос по оформлению страховых полисов на страхование жизни и здоровья людей, участвующих в клинических испытаниях препарата «Арглабин»;

- рекомендовать проведение клинических исследований препарата «Арглабин» в качестве иммуномодулятора в Научном центре проблем туберкулеза МЗ РК, Институте молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина МОН РК, Институте физиологии человека и животных МОН РК;
- считать целесообразным активизировать фундаментальные и прикладные исследования по направленному поиску новых производных сесквитерпенового лактона арглабин, обладающих антимикробной, противовоспалительной, иммуномодулирующей активностью для разработки новых эффективных лекарственных препаратов;
- организовать обучение правилам GCP специалистов, принимающих участие в проведении клинических испытаний препарата «Арглабин».



Во время совещания работала выставка современных противоопухолевых препаратов, состоялось посещение лаборатории и цехов Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» и Карагандинского фармацевтического комплекса.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ПОНЯТИЯ, ПРОБЛЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ)

**И.С. Ким**

[kim@synrg-pharm.com](mailto:kim@synrg-pharm.com)

Контрактная исследовательская организация «Синерджи Групп Казахстан»,  
Республика Казахстан, г. Алматы

В статье представлены основные понятия о клинических испытаниях лекарственных препаратов; видах клинических испытаний (пилотное, рандомизируемое, контролируемое, проспективное, когортное и т.д.) и фазах клинических испытаниях.

В статье освещена ситуация по клиническим испытаниям новых лекарственных препаратов в Республике Казахстан, а также проблемы с продолжительностью сроков исследования (6-10 мес.), сложность с логистикой, отсутствие опытных исследователей.

История клинических исследований началась со времен Ветхого Завета, когда впервые в книге пророка Даниила появилось описание некоего 10 дневного эксперимента с овощной диетой, которую использовали четверо юношей-учеников царя Иоахима во время их обучения. В результате этого наблюдения выяснилось, что юноши, которые питались овощами и водой выглядели более сильными и упитанными, чем другие ученики, которые питались обычной пищей. В этой ветхозаветной «публикации» мы впервые встречаем описание открытого сравнительного исследования. Оно было организовано группой лиц, желавших доказать другим людям преимущество своего способа питания с сугубо практической целью, а именно сохранить своё собственное здоровье. Также очевидно, что «опубликовано» это исследование было с целью влиять на образ питания больших групп населения, чтобы улучшить их здоровье.

В 1747 г. Джеймс Линд, врач британского военного флота проводит сравнительное исследование 6 методов лечения цинги. Во время плавания он отобрал 12 матросов, страдавших цингой, разделил их на 6 групп по 2 человека и давал в каждой группе следующее лечение на фоне одинаковой диеты:

1. Серная кислота.
2. Уксус.
3. Морская вода.
4. Сидр.

5. Микстура собственного изобретения из смеси мускатного ореха, чеснока и хрена.

6. Апельсины и лимоны.

Только два матроса из шестой группы, получавших цитрусовые фрукты излечились от цинги, остальные методы не оказали никакого эффекта. То что лимоны помогают при цинге было известно еще до Линда, но при этом считалось, что лечебный эффект оказывает кислота. Поэтому 2 вида кислоты были включены Линдом в качестве исследуемых методов лечения. Всего 50 лет потребовалось британскому адмиралтейству, чтобы найти способ хранения и включить лимоны и лимонный сок в обязательный рацион военных моряков.

А первое слепое рандомизированное исследование было проведено в 1931 г. До изобретения стрептомицина в 30-х годах 20 века для лечения туберкулеза широко применялись препараты золота, которые приводили к серьезным побочным эффектам, а польза от их применения подвергалась сомнению многими врачами. Чтобы решить этот вопрос, Джеймс Амберсон провел исследование, которое отличалось по своему дизайну от всех исследований, которые были до этого. Во-первых, он разделил всех участников исследования на 2 группы так называемым «случайным» методом, путем подбрасывания монеты. Одна группа получала инъекции препарата золота (санокризин), а другая группа – инъекции физиологического раствора в качестве плацебо. Он также не стал говорить больным и персоналу, кто какие инъекции получает. Исследование показало полное отсутствие полезных эффектов санокризина и более того - наличие вреда от та-

кого лечения в виде некроза печени и почек, положив тем самым конец применению препаратов золота при туберкулезе.

Начиная с 1944 года, в США стали распространяться многоцентровые клинические исследования. Многоцентровые исследования – это исследования, проводимые одновременно в разных клиниках, но по одному протоколу. Такие исследования позволяют быстро набрать необходимое число пациентов. В одном таком исследовании может участвовать несколько сотен исследовательских центров из разных стран, которые исследуют действие новых лекарственных средств у тысяч пациентов по одному протоколу. Результаты многоцентровых исследований обрабатываются в одном месте. Публикация результатов клинических исследований сейчас обязательна, независимо от того, какой результат получен, положительный или отрицательный.

По мере того, как клинические исследования все больше распространялись во всех странах, что было вызвано появлением все новых и новых средств для лечения заболеваний, острее становилась проблема этических аспектов этих экспериментов. Зачастую основные цели клинических исследований – получение достоверных данных об эффективности препарата и безопасность испытуемых приходили в противоречие друг с другом. До начала 20 века этические вопросы медицинских экспериментов были в основном на совести врачей. Но и в первой половине 20 века история насчитывает немало печальных примеров медицинских испытаний, которые проводились с грубыми нарушениями прав человека и вызывали тяжелые необратимые последствия. В числе участников таких экспериментов были узники фашистских концлагерей в годы Второй мировой войны, чернокожее население городка Таскеги (США, 1933-1972 гг.), которые были заражены сифилисом и не получали существующего уже в то время эффективного лечения, с целью наблюдения на протяжении 40 лет естественного течения заболевания. Всему миру известны последствия талидомидовой трагедии. В 1959-1961 гг. тысячи беременных женщин в Европе принимали талидомид, как эффективное и безопасное снотворное, уменьшающее проявления токсикоза. В результате это-

го родилось более 10 000 детей с врожденным дефектом конечностей, так называемой фоконелией, и остались инвалидами на всю жизнь, а половина из них погибли.

Потребовались десятки лет, чтобы общество осознало необходимость установления правовых рамок для медицинской научной деятельности. В 1938 году в США был создан Орган государственной структуры (FDA) и издан Закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, согласно которому ни один лекарственный препарат не может быть разрешен к применению, без одобрения FDA. В 1947 году был разработан Нюрнбергский Кодекс, который и до сегодняшнего дня определяет основные этические принципы и нормы проведения исследований на людях.

В международной практике правила проведения исследований с участием людей и этические аспекты таких исследований регулируют два основополагающих документа. В первую очередь, это Хельсинкская декларация, принятая на 18-ой Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (ВМА). Положения Декларации своевременно дополняются и актуализируются по мере необходимости (с момента принятия Декларации необходимые изменения вносились в нее восемь раз, последняя редакция была принята в октябре 2008 г. на 59-ой Генеральной Ассамблее ВМА). Изложенные в Хельсинкской декларации принципы являются лишь рекомендательными положениями, однако ее значение для современного права трудно переоценить. Любая страна, компания-производитель, ученый-медик должны проводить исследования в соответствии с этими правилами, если они хотят, чтобы их результаты были приняты международным сообществом. Именно Хельсинкская декларация Всемирной ассоциации врачей легла в основу всех последующих законодательных актов, определяющих права человека и этические обязательства, которые принимают на себя врачи при проведении клинических исследований.

Второй документ, представляющий собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, – ICH GCP, руководство по надлежащей кли-

нической практике (Guideline for Good Clinical Practice).

В 1977 г. в США появился термин GCP (Good Clinical Practice), что в русском переводе трактуется как «Качественная Клиническая Практика». Это свод правил, которые регламентируют проведение клинического исследования, обеспечивая надежность полученных данных, этическую правовую защиту испытуемых и конфиденциальность информации. После внедрения этого стандарта для регистрации лекарственного средства фармацевтические компании должны были в каждой стране организовывать новые клинические исследования, с учетом законодательства той или иной страны. Это повышало затраты и время на регистрацию и усложняло внедрение нового лекарства в практику. В 1997г. после проведения ряда встреч и конференций были разработаны и подписаны «Международные гармонизированные трехсторонние правила GCP», которые стали действовать в США, Европе и в Японии. В России правила GCP появились в 1999г., а в Республике Казахстан в 2005г. в Казахстане в 2005 г. издан Приказ МЗ РК № 53 «Инструкция по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан.

### **Нужны ли нам клинические исследования?**

Часто люди непосвященные называют «подопытными кроликами» тех, на ком испытывают лекарства, Те же, кто имеет хоть малейшее представление о современных клинических исследованиях, знают: у потенциальных участников есть аргументы не только «против», но и «за». Причем последнее часто оказывается весомее. Для многих наших больных участие в международных клинических исследованиях - это возможность бесплатно получить передовое лечение, новейшие лекарства, а иногда и единственный шанс спасти свою жизнь. Во всём мире, основными причинами, которые побуждают пациентов участвовать в клинических исследованиях являются:

- желание помочь другим людям, страдающим таким же заболеванием;
- получить для себя возможность приобрести бесплатно новейшие лекарственные препараты;

- иметь доступ к бесплатным обследованиям под тщательным наблюдением квалифицированного медперсонала.

Каждый день мы слышим об открытиях и успехах в области разработки новых лекарственных средств, новых свойств уже известных препаратов. Количество лекарственных средств, имеющих сейчас в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. Число лекарственных средств особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20-30 лет тому назад 60-80% применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались. Практически все новые лекарства, новые режимы лечения проходят клинические испытания, прежде чем Минздрав даст разрешение на их использование. Без клинических испытаний нет прогресса в лечении всех болезней.

### **Основные понятия о клинических исследованиях**

Клиническое исследование (испытание) лекарственного средства - любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность (ICH GCP- P.1.18).

### **Виды клинических исследований**

*Пилотное исследование* предназначено для получения предварительных данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования (определение возможности проведения исследования у большего числа испытуемых, размера выборки в будущем исследовании, необходимой мощности исследования и т.д.).

*Рандомизированное клиническое исследование*, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (процедура рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо).

*Контролируемое* (иногда используется синоним «сравнительное») клиническое исследе-

дование, в котором исследуемое лекарственное средство, эффективность и безопасность которого до конца еще не изучены, сравнивают с препаратом, эффективность и безопасность которого хорошо известны (препарат сравнения). Это может быть плацебо, стандартная терапия или отсутствие лечения вообще. В неконтролируемом (несравнительном) исследовании группа контроля / сравнения (группа испытуемых, принимающих препарат сравнения) не используется. В более широком смысле под контролируемым исследованием имеется в виду всякое исследование, в котором контролируются (по возможности минимизируются или исключаются) потенциальные источники систематических ошибок (т. е. оно проводится в строгом соответствии с протоколом, мониторируется и т.д.).

При проведении параллельных исследований испытуемые в различных группах получают либо только изучаемое лекарственное средство, либо только препарат сравнения / плацебо. В перекрестных исследованиях каждый пациент получает оба сравниваемых препарата, как правило, в случайной последовательности.

Исследование может быть открытым, когда все участники исследования знают, какой препарат получает пациент, и слепым (замаскированным), когда одна (простое слепое исследование) или несколько сторон, принимающих участие в исследовании (двойное слепое, тройное слепое или полное слепое исследование) держатся в неведении относительно распределения пациентов по группам лечения.

*Проспективное исследование* проводится с делением участников на группы, которые будут или не будут получать исследуемое лекарственное средство, до того, как наступили исходы. В отличие от него, в ретроспективном (историческом) исследовании изучаются исходы проведенных ранее клинических исследований, т.е. исходы наступают до того, как начато исследование.

В зависимости от количества исследовательских центров, в которых проводится исследование в соответствии с единым протоколом, исследования бывают *одноцентровыми* и *многоцентровыми*. Если исследование проводится в нескольких странах, его называют международным.

В *параллельном исследовании* сравниваются две или более группы испытуемых, одна или более из которых получают исследуемый препарат, а одна группа является контрольной. В некоторых параллельных исследованиях сравнивают различные виды лечения, без включения контрольной группы. (Такой дизайн называют дизайном независимых групп).

*Когортное исследование* – это наблюдательное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергся или не подвергся (или подвергся в разной степени) лечению исследуемым препаратом сравниваются. В проспективном когортном исследовании когорты составляют в настоящем и наблюдают их в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают их исходы с того момента по настоящее время.

В *исследовании случай-контроль* (синоним: исследование сходных случаев) сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами («случай») с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход («контроль»), с целью выявления связи между исходом и предшествующему воздействию определенных риск-факторов. В исследовании серии случаев наблюдают несколько индивидуумов, обычно получающих одинаковое лечение, без использования контрольной группы. В описании случая (синонимы: случай из практики, история заболевания, описание единичного случая) ведется исследование лечения и исхода у одного человека.

*Неинтервенционные исследования*, т.е. «исследования без вмешательств». Это такие исследования, в которых «лекарственное(ые) средство(а) назначается(ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование.

Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы (определение в Директиве 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 г).

В настоящее время предпочтение отдается такому дизайну клинического исследования лекарственных средств, при котором обеспечивается получение наиболее достоверных данных, к примеру, при проведении проспективных контролируемых сравнительных рандомизированных и, желательнее, двойных слепых исследований.

В последнее время роль клинических исследований лекарственных средств возросла в связи с внедрением в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины. И главным среди них является принятие конкретных клинических решений для лечения пациента на основе строго доказанных научных данных, которые могут быть получены в ходе хорошо спланированных, контролируемых клинических исследований.

### **Фазы клинических исследований**

Клинические испытания лекарственных препаратов являются завершающей стадией длительного и трудоемкого процесса их разработки. Клинические испытания лекарственных средств перед их официальным разрешением к медицинскому применению проводятся в 4 этапа, традиционно называемые «Фазы клинического испытания».

#### **I Фаза клинических испытаний** (клинико-фармакологические, биомедицинские испытания)

Первые испытания на людях нового лекарственного препарата (активного компонента) с его предварительной оценкой. Обычно такие испытания проводятся на небольшой группе (до 100) здоровых добровольцев. При этом изучают:

- переносимость однократной дозы препарата;
- фармакокинетические параметры;
- фармакодинамические эффекты;

Важность проведения клинических испытаний I Фазы состоит в получении данных о переносимости и безопасности препарата с це-

лью принять решение о его дальнейшей разработке или прекращении исследований.

Цель заключается в получении предварительных данных по безопасности и переносимости препарата, составлении первичной характеристики фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата у человека, а иногда и в определении первоначальных показателей эффективности при испытаниях на людях.

Почему обычно участвуют здоровые волонтеры? Здоровые волонтеры (обычно лица мужского пола, молодого возраста) представляют собой однородную, высокоселективную, резистентную к потенциальным побочным явлениям, выборку из общей популяции. Кроме того волонтеров легче рекрутировать и наблюдать. Устраняется этическая проблема, связанная с назначением больным лечения с недоказанной эффективностью.

На ранних этапах испытаний Фазы I, начальную дозу, кратность и путь введения препарата обычно устанавливают в доклинических испытаниях (на лабораторных животных). Однако из-за различий в фармакокинетике и фармакодинамике у человека и у животных такие дозы могут требовать коррекции.

#### **II Фаза клинических испытаний**

Если препарат оказался безопасным и хорошо переносимым, клиническое испытание переходит в Фазу II. Эта фаза требует включения большего количества испытуемых, но с заболеванием (или состоянием), для лечения (диагностики и/или профилактики) которого, активный ингредиент предназначен.

Ранние испытания в Фазе II часто называют пробными клиническими испытаниями (pilot trials), так как полученные результаты обеспечивают оптимальное планирование более дорогостоящих и обширных испытаний Фазы III.

Целью Фазы II клинических испытаний является:

- доказать клиническую эффективность лекарственного средства у определенной группы пациентов;
- оценить краткосрочную безопасность активного ингредиента;
- определение уровня терапевтической дозы препарата;

- схемы дозирования.

Иногда Фаза II клинических испытаний разделяется на Фазы IIa и IIb.

#### Фаза IIa

Пробные клинические испытания (pilot trials), спланированные, главным образом, в целях определения уровня безопасности лекарственного средства на пациентах с заболеванием или синдромом, в отношении которого препарат применяют.

В ходе IIa фазы необходимо

- убедиться в активности исследуемого вещества,
- оценить краткосрочную безопасность,
- установить контингент пациентов,
- режим дозирования,
- выяснить зависимость эффекта от дозы,
- определить критерии оценки эффективности.

#### Фаза IIb

Более обширные базовые клинические испытания (pivotal trials). Они планируются для определения, как эффективности, так и безопасности воздействия лекарственного средства на пациентов.

Основной задачей Фазы IIb является определение оптимального уровня доз препарата для того, чтобы продолжить его исследование на Фазе III клинических испытаний.

#### Примечание

Испытания Фазы II являются наиболее важным этапом, необходимым для принятия решения о продолжении разработки нового лекарственного препарата.

Подобные испытания подразумевают наличие спланированного дизайна, четких критериев включения/исключения, рандомизации, ослепления, процедур последующего контроля. Иными словами такие исследования методологически схожи с испытаниями Фазы III.

### III Фаза клинических испытаний

Если препарат оказался эффективен и безопасен во II фазе, он исследуется в фазе III. Клинические испытания III фазы представляют собой тщательно контролируемые исследования, спланированные для определения безопасности и эффективности лекарственного средства в условиях, приближенных к тем, в которых оно будет использовано в случае его разрешения к медицинскому применению.

Цели:

- определить краткосрочное и долгосрочное отношение безопасность/эффективность для лекарственных форм активного компонента;
- определить его общую и относительную терапевтическую ценность;
- специфические характеристики препаратов;
- исследовать профиль и разновидности наиболее часто встречающихся побочных реакций.

Обычно исследования имеют сравнительный дизайн по отношению к существующей стандартной терапии (или плацебо при исследовании нового класса препаратов).

В зависимости от задач конкретного исследования на этой фазе проводят контролируемые исследования с плацебо, референтным препаратом или стандартным лечением. Испытания могут быть как слепыми, так и открытыми. Могут проводиться в том или ином дизайне.

### IV Фаза клинических испытаний

Проводятся, после того как препарат был зарегистрирован по определенным показаниям и становится доступен через розничную сеть. Это так называемые постмаркетинговые (post marketing trials) испытания, проводятся на очень большом количестве участников и используются для определения новых режимов приема препарата, выявления новых побочных эффектов и т.д., позволяют получить более подробную информацию о безопасности и эффективности препарата. В клинических испытаниях IV фазы изучают или уточняют эффективность и безопасность зарегистрированных препаратов в пределах показаний, в отношении которых разрешено медицинское применение.

IV фаза исследований может быть использована для:

- усовершенствования схем дозирования лекарственного препарата;
- различных сроков лечения лекарственным препаратом;
- взаимодействия с пищей или другими лекарственными средствами;
- сравнительного анализа с другими стандартными курсами лечения;

- применения препарата в других возрастных группах или у пациентов других категорий;

- влияния отдаленных эффектов препарата на выживаемость (снижение или повышение уровня смертности);

- результатов длительного применения у пациентов различных групп.

IV фазу иногда путают с постмаркетинговым наблюдением (postmarketing surveillance) - проведением мониторинга безопасности зарегистрированных препаратов. Часть испытаний IV фазы включается в процесс мониторинга, когда они носят наблюдательный характер и не являются экспериментальными. В действительности в задачи IV фазы входит изучение эффективности дополнительно к безопасности.

### **Исследования биоэквивалентности**

Эти исследования проводятся с участием добровольцев, поэтому не представляют интереса для пациентов, желающих принять участие в клиническом исследовании. Патент на фармацевтический препарат действует 20 лет, по окончании этого срока любой производитель может начать производство его легальных копий. При этом он не обязан повторять все дорогостоящие и длительные исследования, которые в своё время сделала фирма - разработчик оригинального препарата. Для облегчения вывода на рынок дешёвых копий (генериков) принимается условное допущение, что если при приёме генерика в крови наблюдается такая же динамика концентрации действующего вещества, что и при приёме оригинального препарата (фармакокинетика), то значит и клиническая эффективность и безопасность должны быть сходными. Таким образом, генерические препараты регистрируются на основании результатов исследований на биоэквивалентность.

### **Как проходит клиническое исследование?**

Процесс клинического исследования зависит от вида проводимого исследования. Команда исследователей в центре состоит из врачей, медсестер и других профессионалов здравоохранения. Они проверяют исходное состояние участника в начале исследования, дают опре-

деленные инструкции для того, чтобы участвовать в исследовании, тщательно наблюдают за состоянием здоровья участников во время исследования, и поддерживают контакт после того, как исследование закончено. Некоторые клинические исследования требуют больше обследований и посещений доктора, чем при обычном лечении. Для успеха исследования необходимо тщательное соблюдение рекомендаций врача исследователя каждым участником.

### **Что такое информированное согласие?**

Информированное согласие - процесс изучения потенциальным участником ключевых фактов о клиническом исследовании прежде, чем решить, участвовать или нет. Этот процесс продолжается также в ходе исследования, так как каждому участнику обязаны предоставлять всю вновь полученную информацию об исследуемом препарате и об изменениях в протоколе исследования. В процессе информированного согласия уполномоченный врач-исследователь обязан детально объяснить потенциальному участнику цель исследования, как оно будет проходить, какие визиты и процедуры потребуются, какие возможны риски и преимущества лично для пациента, какие есть варианты лечения без участия в исследовании. Одной беседы иногда бывает недостаточно, поэтому пациенту выдаётся на руки форма информированного согласия, чтобы он мог спокойно прочитать её дома показать близким людям, посоветоваться с ними, взвесить все риски и неудобства, возникающие при участии в исследовании и принять обдуманное решение о том участвовать в исследовании или нет. Если человек решает принять участие в исследовании, то он подписывает форму информированного согласия в 2 экземплярах, один из которых обязательно получает себе. Важно хранить этот документ, потому что в нём подробно описаны все детали исследования. Подписание информированного согласия не означает, что пациент будет обязательно включен в исследование. Весьма вероятно, что по результатам начального обследования выяснится, что он не соответствует критериям отбора. В этом случае пациенту должна быть предоставлена в полном объеме соответствующая медицинская помощь и если необходимо наблюдение.

**Какие риски для пациентов возможны во время участия в клинических исследованиях?**

Нужно быть честными в отношении с пациентами и рассказывать им, что помимо пользы и преимуществ в клинических исследованиях существуют риски, которые могут встречаться также и в рутинной практике. Прежде всего, это побочные эффекты от применяемого лекарственного препарата. На ранних фазах исследований (1 и 2 фазы) этот риск выше, чем на поздних фазах (3 и 4 фазы). Этот риск контролируется путём активного и тщательно сбора данных обо всех неблагоприятных явлениях, а также независимыми промежуточными анализами эффективности и безопасности. Если промежуточный анализ выявит повышенный риск для участников исследования, то исследование прекращается, а все участники переводятся на доступные альтернативные методы лечения.

Следует отметить, что отличить риски, связанные с новым препаратом от рисков, связанных собственно с заболеванием, бывает весьма не просто. Однако отработанные методики и опыт людей, которые занимаются оценкой рисков безопасности позволяют принимать обоснованные решения, защищающие участников клинических исследований. С другой стороны, лечение в обычных условиях также имеет дополнительные риски, связанные с выбором не самого эффективного метода лечения и несоблюдением режима лечения. В условиях клинического исследования эти риски практически отсутствуют, так как врачи и пациенты вынуждены соблюдать требования протокола исследования, где режим лечения и обследований четко прописан и тщательно контролируется. Кроме того, сам протокол исследования предусматривает сравнение нового метода лечения с самым эффективным методом. Таким образом, можно сказать, что участие в клиническом исследовании и лечение в обычных условиях связаны с сопоставимыми рисками, хотя эти риски различаются и сравнить их между собой трудно. Если говорить о неудобствах, связанных с участием в клинических исследованиях, то это в первую очередь соблюдение графика визитов пациентом. Участие в клиническом исследовании од-

нозначно потребует регулярных визитов в клинику в строго определенные дни и часы, а также увеличение числа обследований, по сравнению с рутинной практикой. Это представляет определенные неудобства, которые, однако, компенсируются отсутствием очередей и необходимости платить за эти обследования. Пациентам, которым трудно передвигаться, оплачивают такси для доставки в клинику и соблюдения графика визитов.

**Контроль и гарантии безопасности пациентов в клинических исследованиях**

Для защиты безопасности участников исследований соблюдаются следующие требования:

Исследование выполняется строго в соответствии с протоколом, который представляет собой тщательно разработанный, проверенный и одобренный независимыми экспертами план исследования. В ходе клинического исследования и по его завершении, исследователи сообщают о его результатах на научных конгрессах, в медицинских журналах, и в уполномоченные государственные органы.

Каждое клиническое исследование в Республике Казахстан должно быть одобрено Комитетом по контролю медицинской и фармацевтической деятельности при МЗ РК, Центральной этической комиссией, а также локальными этическими комиссиями в каждом медицинском учреждении. Цель этической экспертизы - удостовериться, что риски для участников исследования настолько низки насколько возможно и не превышают возможную пользу от участия в исследовании. Этические Комиссии - это независимые комиссии врачей, немедицинских работников и других представителей общественности, которые гарантируют, что клиническое исследование является этическим, и права участников исследования защищены.

Врачи - исследователи и участники исследования оперативно получают всю новую информацию об исследуемом препарате, его эффективности и наблюдаемых побочных действиях. Это позволяет оперативно прекратить исследование в том случае, если новые данные указывают на изменившееся соотношение пользы и риска. Для этого также учреждается специальный комитет, который анализи-

рует промежуточные результаты и вправе прекратить исследование, если какая-либо из исследуемых групп подвергается необоснованному риску. Например, если до окончания исследования становится ясно, что исследуемый препарат превосходит по эффективности контрольный метод лечения, то исследование прекращается, чтобы пациенты контрольной группы имели возможность воспользоваться вновь появившимся более эффективным методом лечения.

### **Клинические исследования в Казахстане**

Какова на сегодняшний день ситуация по клиническим исследованиям в Казахстане. У нас есть хороший потенциал и условия для их проведения. Уровень заболеваемости по многим болезням у нас такой же, как во всем мире. Численность жителей, наличие крупных городов, регионов с достаточно высокой плотностью населения позволяют формировать нужную выборку пациентов. Есть немало лечебно-профилактических учреждений, которые могут быть задействованы в исследованиях. Важными факторами являются централизованная система здравоохранения, научно-клинические центры, специализирующиеся на онкологии, радиологии, кардиологии, дерматологии, психиатрии и наркологии, и других направлениях медицины. Имеет также значение политическая и экономическая стабильность. В наших лечебных учреждениях используются международные стандарты диагностики и лечения. В то же время, к сожалению, в Казахстане, значительная часть пациентов с серьезными заболеваниями неохвачена лечением с использованием высокоэффективных, но дорогостоящих лекарств (например, онкологическими, противовирусными препаратами), и для многих людей участие в клинических исследованиях - единственная возможность получить инновационный препарат. А для казахстанских врачей участие в клинических исследованиях - хорошая возможность повысить профессиональный уровень (освоить новые современные методы обследования и лечения, приобщиться к научной ра-

боте, доказательной медицине). Однако, этого недостаточно, чтобы Заказчик принял решение о включении центров в Казахстане в исследование. Прежде всего, необходимо чтобы существующая законодательно-нормативная база не имела нагромождения необоснованных бюрократических процедур, была бы предсказуемой. Есть проблемы, над которыми нам надо работать самим. К сожалению, у наших врачей пока недостаточно опыта для участия в таких исследованиях, многие из них не владеют английским языком, не все пользуются компьютером. Врачи пока не очень охотно сообщают о побочных действиях тех или иных лекарств, эта практика плохо развита. Что касается пациентов, не все из них понимают, что такое клиническое исследование, и во многом их мнение об исследованиях основывается на информации, которую они получают из телевизионных передач, публикаций в газетах, журналах. К сожалению, некоторые недобросовестные и некомпетентные журналисты подают эту информацию в искаженном виде, что вызывает негативное отношение населения. А ведь не у всех пациентов есть доступ к лечению инновационными препаратами. Клинические исследования дают им эту возможность. В то же время среди наших пациентов сохранилось еще доверие, уважение к врачам, и часто пациенты соглашались принять участие в исследованиях, которые могут помочь им и дать миру новые средства лечения. Для решения проблемы необходимо формирование у населения правильного представления о научных медицинских исследованиях и о роли пациентов в создании новых препаратов.

Создать новое лекарственное средство невозможно без клинических исследований. И если сегодня пациенты откажутся принимать участие в научных исследованиях, многие болезни останутся неизлечимыми. Но, начиная проводить клиническое исследование, следует всегда помнить, что ничто, ни интересы ученого, ни интересы фармацевтической компании, ни интересы клинической фармакологии в целом — не должно быть выше прав и интересов человека, который является, говоря юридическим языком, субъектом исследования.

**КЛИНИКАЛЫҚ СЫНАҚТАР  
(ТҮСІНІКТЕР, МӘСЕЛЕЛЕР, МҮМКІНДІКТЕР)**

И.С. Ким

«Синерджи Групп Қазақстан» келісімшарттылық зерттеушілік ұйымы, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

Мақалада дәрілік препараттардың клиникалық сынақтары жайлы; клиникалық сынақтардың түрлері (сынақтық, рандомизирлеуші, бақыланатын, күтілетін, шоғырламалық және т.б.) жайлы және клиникалық сынақтардағы фазалар туралы негізгі ұғымдар келтірілген.

Мақалада Қазақстан Республикасында клиникалық сынақтар туралы жағдай, сонымен қатар зерттеу мерзімдерінің ұзақтығына байланысты туындайтын мәселелер (6-10 ай), логистикамен туындайтын қиындықтар, тәжірибелі зерттеушілердің жоқтығы көрініс тапқан.

**THE CLINICAL RESEARCHES (CONCEPTS, PROBLEMS, OPPORTUNITIES)**

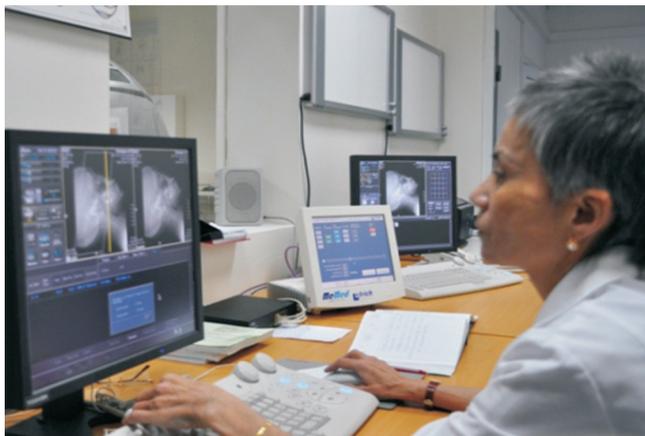
I.S. Kim

Contract research organization “Sinergy Groups Kazakhstan”, Republic of Kazakhstan, Almaty

The basic concepts about the clinical tests of medical drugs; types of the clinical tests (pilot, randomizing, control, prospective, cohort, etc.) and phases of the clinical tests are presented in this article.

Situation on clinical tests of new medical drugs in Republic of Kazakhstan and problems with duration of research terms (6-10 months), complexity with logistics and absence of skilled researchers is presented in the article.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**  
**АО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР»**  
(далее — АО ННМЦ)



АО «ННМЦ» является одним из ведущих многопрофильных научно-медицинских центров Казахстана, оказывающее высокоспециализированную и специализированную помощь жителям республики и осуществляющее научную и образовательную деятельность.

Миссия: АО «ННМЦ» — постоянно совершенствующийся центр, со стратегией, ориентированной на всемирную идею качества, развивающий актуальные и приоритетные направления здравоохранения Республики Казахстан и предоставляющий проверенный бренд пациентам – высокоспециализированную медицинскую помощь, основанную на высокоинтеллектуальном капитале, современном оборудовании и инновационных технологиях.

Проявляя заботу о здоровье народа, Президент Республики Казахстан Н. А. Назарбаев стал инициатором строительства Республиканской клинической больницы на 240 коек в новой столице — Астане. В конце 2001 года, британская строительная компания «Фитцпатрик Контракторс» завершила строительство клиники и ее укомплектование высокотехнологичным оборудованием. Открытие Республиканской клинической больницы состоялось в августе 2001 года. Комфортные условия, современное оборудование, специалисты высокого класса обеспечили европейский уровень клиники. На работу были приглашены лучшие специалисты из всех регионов Казахстана, а также из-за рубежа.

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 сентября 2003 года № 989 Республиканское Государственное Предприятие «Республиканская клиническая больница» была преобразована в АО «Национальный научный медицинский центр» на праве хозяйственного ведения. В настоящее время АО ННМЦ является одним из ведущих научных медицинских центров Казахстана. Это уникальный многопрофильный научно-исследовательский центр, укомплектованный высококвалифицированными научными кадрами, оснащенный современным оборудованием и медицинской техникой.

В 2004 года в отдельном комфортном здании нового административного центра столицы открыта служба кардиохирургии. С 2005 года ННМЦ является штаб-квартирой вновь созданного Евро-Азиатского Респираторного общества (ЕАРО). В октябре 2007 года Фонд «Ассамблея здоровья» при поддержке Всемирной организации здравоохранения, Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, присвоил ННМЦ звание Лауреата Премии в номинации «За вклад в раз-

витие здравоохранения». Для реализации стратегии развития кардиохирургической службы в 2008 году открыты: отдел детской кардиохирургии и второй кардиохирургический отдел для взрослых, а в 2010 году — отделы интервенционной кардиологии. С 2009 года стали выполняться операции при нарушениях сердечного ритма. С 22 мая 2009 года АО «Национальный научный медицинский центр» является координатором кардиологической и кардиохирургической служб Республики Казахстан (приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 266 от 2009 года). В связи с актуализацией стратегических целей с 2010 года начато развертывание работ по созданию первого в республике центра трансплантации органов и костного мозга.

Путь к качеству и совершенству

Понимая важность предоставления качественных медицинских услуг для достижения цели — стать конкурентоспособным центром, директор ННМЦ первым в республике в 2004 году открыл отдел менеджмента качества и внутреннего аудита. В 2005 году отдел преобразован в центр системы менеджмента качества (ЦСМК). Принято решение о подготовке клиники к сертификации по требованиям МС ИСО 9001–2000. Впервые проведен системный анализ осуществляемых бизнес процессов, проанализированы результаты оказываемых медицинских услуг, эффективность применения кадровых ресурсов, парка оборудования. Определен процессный ландшафт, систематизирована документация, разработаны документированные процедуры, руководство по качеству, карты процессов.

В 2006 году клиничко-диагностическая лаборатория ННМЦ прошла внешнюю оценку соответствия стандартам EQAS (USA) организованной лабораторией BIORAD. В январе 2007 года внедрены требования МС ИСО 9001–2000 в работу клиники и в марте центр сертифицирован на соответствие требованиям МС ИСО 9001–2000, СТ РК ИСО 9001–2001. В 2008 и 2009 годах в ННМЦ проведены 2 надзорных аудита, подтверждающие соответствие оказываемых услуг требованиям МС ИСО 9001–2000, СТ РК ИСО 9001–2001; осуществлен переход на версию СТ РК ИСО 9001–2009; на июль 2010 года запланирован надзорный аудит «ТЮФСЕРТ». В марте 2009 года руководством ННМЦ принято решение о внедрении Модели EFQM и проведена первая, а в апреле 2010 года — вторая самооценка по Модели EFQM. Выявлены сильные стороны и области для улучшения. Разработано 3 проекта по улучшению. В августе 2009 года ННМЦ первым среди медицинских организаций прошел аккредитацию Министерства здравоохранения Республики Казахстан и получил свидетельство на 3 года.

Основными направлениями развития научного партнерства АО ННМЦ являются:

Развитие медицинской науки в соответствии со стратегией АО ННМЦ: трансплантация органов и костного мозга; изучение проблем прогрессирующих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний;

Усовершенствование существующих; разработка и внедрение новейших технологий диагностики и лечения;

Повышение результативности и эффективности научных исследований на основе модернизации научно-клинической базы АО ННМЦ;

Реализация совместных научно-технических проектов с ведущими зарубежными и отечественными научно-исследовательскими центрами;

Профессиональное совершенствование научных сотрудников путем проведения мастер-классов, ведущими специалистами университетских клиник, привлечения образовательных грантов;

Развитие бенчмаркинга в области медицинской науки с зарубежными научными партнерами для наращивания своих возможностей создавать ценности для стейкхолдеров;

Постоянный аналитический мониторинг результатов совместной деятельности с планированием улучшения партнерских отношений, актуализация направления научного партнерства.

Наши области для улучшения: маркетинговая политика в области оказания платных услуг, инновационные подходы в кадровой политике, бенчмаркинг с лучшими практиками зарубежных коллег.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «АРГЛАБИН»

**В.Б. Сирота**

sirota\_vb@mail.ru

Карагандинский государственный медицинский университет МЗ РК,

КГП «Областной онкологический диспансер», Республика Казахстан, Караганда

В статье представлены результаты клинического применения препарата «Арглабин» на базе Карагандинского областного онкологического диспансера, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Центра по интерферону и цитокинам при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, клиники «Leonardis Klinik» (Бад-Хайльбруд, Германия).

Изучение клинического эффекта лучевой терапии при местнораспространенном раке молочной железы показало, что эффективность лучевой терапии с внутриопухолевым и внутривенным введением «Арглабина» на 30% выше, чем в контрольной. Применение «Арглабина» внутривенно при лучевой терапии приводит к снижению коэффициента липопероксидации перед операцией в 1,5 раза, снижает процент постлучевого эпидермита в 2 раза, число послеоперационных осложнений в 4,5 раза по сравнению с только лучевой терапией, повышает 2-, 3-летнюю кумулятивную выживаемость на 30%. Результаты проведенного биохимического исследования свидетельствуют о том, что включение «Арглабина» в комбинированную терапию больных раком пищевода способствует достоверному уменьшению содержания нитрит – ионов в плазме крови больных, снижению сорбционной емкости эритроцитов. Нормализация данных показателей характеризует уровень снижения эндогенной интоксикации у пациентов раком пищевода, получавших лучевое лечение с «Арглабином».

Выявлено, что «Арглабин» обладает радиосенсибилизирующим действием, увеличивая частоту регрессий опухоли и частоту лечебного патоморфоза по сравнению с контрольными группами.

За период 2000-2010 годы в онкологических центрах дальнего зарубежья и СНГ препарат «Арглабин» испытан в условиях клиники на более 3000 онкологических больных, при этом эффект составил 76%. Результаты клинических испытаний показали, что препарат «Арглабин» по механизму действия больше относится к таргетным препаратам, т.е. идет не прямое действие на опухолевую клетку, а на пути передачи опухолевого сигнала, а именно, ингибирует синтез фарнезилпротеинтрансферазы.

Достижением современной онкологии является прогресс лекарственной терапии злокачественных опухолей с применением препаратов селективного действия. В этом аспекте представляет интерес созданный в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» препарат «Арглабин» под руководством профессора С. М. Адекенова [1, 2].

Действующее начало арглабина – диметиламиногидрохлорид природного сесквитерпенового лактона, выделенного из растения *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая). Арглабин оказывает избирательное действие на опухолевые клетки без повреждения здоровой ткани. Он является конкурентным ингибитором фарнезилпротеинтрансферазы. Как ингибитор фарнезилтрансферазы арглабин способен блокировать митогенный сигнал, исходящий как от H-Ras, так и K-Ras онкогенных белков, содержащих в своем составе фарнезилловую группу, и вызывать реверсию трансформированных клеток посредством блокады

митогенного сигнала. Кроме того, он вызывает индукцию апоптоза клетки через отдельные протеины ядрышек опухолевых клеток [3, 4, 5].

Противоопухолевые, токсические и другие фармакологические свойства препарата «Арглабин» в эксперименте исследованы в 1982-1991 гг. на базе Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии г. Алматы [6].

На базе Карагандинского областного онкологического диспансера с 1994 года применяется арглабин в комбинированной терапии злокачественных опухолей. Первая и вторая фазы клинических испытаний показали, что арглабин малотоксичен, не оказывает угнетающего действия на кроветворение, не обладает иммунодепрессивным действием [7].

Изучение противоопухолевой активности препарата было начато на больных раком печени. Арглабин применен у 74 больных в возрасте от 32 до 78 лет. Все больные раком печени разделены на 2 исследуемые подгруппы и контрольную. Исследуемая подгруппа № 1

(21 больной) получала монокимотерапию по схеме: арглабин 185 мг/м<sup>2</sup> ежедневно внутривенно 21 день с перерывом между курсами 14 дней. Исследуемая подгруппа №2 (15 больных) получала полихимотерапию по схеме: арглабин 185 мг/м<sup>2</sup> ежедневно внутривенно 21 день и 5-фторурацил по 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через день № 10 с перерывом между курсами 14 дней. Контрольная подгруппа (26 больных) получала полихимотерапию по схеме: 5-фторурацил по 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 3, 5, 8-й дни и цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день с перерывом между курсами 21 день.

При оценке эффективности выявлено, что монотерапия арглабином и комбинация его с 5-фторурацилом оказались сопоставимыми со стандартной химиотерапией, статистически достоверной разницы в показателях эффективности нет. Оценка профиля осложнений показала, что в группе больных, получавших арглабин, нейтропения 3-4 степени наблюдалась у 4,3% больных, в группе пациентов, получавших арглабин с 5-ФУ, у 13,3%, в контрольной группе – у 19,4%. Общее количество негематологических осложнений в контрольной группе было достоверно выше на 42,6%, чем в группе, получавших арглабин, и на 28,9% выше, чем в группе – арглабин + 5-ФУ [8].

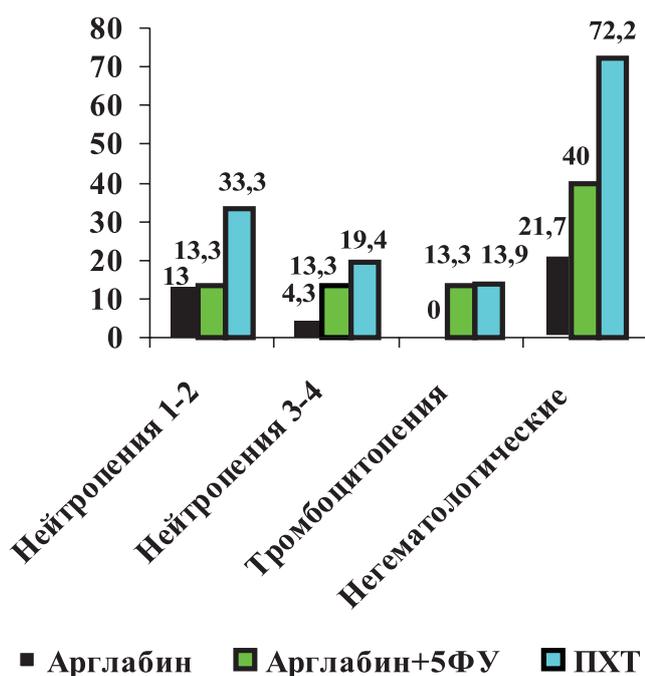


Рис. 1. Профиль осложнений после ПХТ у больных раком печени

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) проведено по 3 группам путем рандомизации. Первую группу составили 15 больных, получивших монокимотерапию арглабином. Вторую группу - 15 больных, получивших арглабин в комбинации с ПХТ по схеме CMF. Третью группу - 15 больных, получивших ПХТ по схеме CMF. Оценка лечения показала, что в группе, получавшей только арглабин, у 1 больного наблюдалась частичная регрессия, у 7 - стабилизация, у 7 - прогрессирование процесса. В группе, получавшей арглабин + CMF, у 7 больных фиксировали частичную регрессию, у 8 - стабилизацию процесса. В группе, получавшей химиотерапию по схеме CMF, у 3 пациенток отмечена частичная регрессия, у 7 - стабилизация процесса, у 5 - прогрессирование процесса. Таким образом, наиболее высокий процент частичной регрессии (46,6%) и стабилизации (53,3%) наблюдался в группе больных, получавшей комбинацию арглабин + CMF, где также не отмечено прогрессирования заболевания. При этом необходимо отметить, что арглабин в виде монокимотерапии подключали больным, не чувствительным к полихимотерапии по схеме CMF при прогрессировании заболевания. Статистически достоверно, что 6, 9 и 12 месячная и медиана выживаемости второй группы выше, чем в группе, получавших только арглабин [9].

Проведено рандомизированное исследование арглабина при лечении больных местнораспространенным РМЖ II-III стадии. Больные разделены на 3 группы. Первую группу составили 30 больных, которым на фоне предоперационной стандартной (по 5-польной методике по 2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю до СОД=45-50 Гр) лучевой терапии интратуморально вводили 2% раствор арглабина из расчета 2 мг на 1 см<sup>3</sup> опухоли под контролем УЗИ. Вторую группу составили 32 больных, которым на фоне предоперационной лучевой терапии внутривенно вводили 2% раствор арглабина из расчета 5 мг/кг или 185 мг/м<sup>2</sup>. Третью группу (контрольную) составили 30 больных, получавших только предоперационный курс стандартной лучевой терапии. Далее всем больным производили оперативное вмешательство с последующей химиогормонотерапией.

Таблица 1

## Степень постлучевого патоморфоза рака молочной железы

| Методы лечения                         | К-во б-ных | Степень патоморфоза |                |                |               |
|--|------------|---------------------|----------------|----------------|---------------|
|  |            | 1                   | 2              | 3              | 4             |
| Лучевая терапия                        | 43%        | 15<br>34,9+7,3      | 13<br>30,2+7,0 | 9<br>20,9+6,2  | 6<br>14,0+5,3 |
| Лучевая терапия + арглабин внутривенно | 38%        | 6<br>15,8+5,9       | 13<br>34,2+8,0 | 12<br>31,6+7,5 | 7<br>18,4+6,3 |
| Лучевая терапия + арглабин интратумор. | 27%        | 6<br>22,2+8,0       | 4<br>14,8+6,8  | 8<br>29,6+8,8  | 9<br>33,3+9,0 |

Эффективность стандартного лучевого лечения у больных местнораспространенным РМЖ с использованием арглабина оказалась на 30% выше, чем у больных контрольной группы. При применении арглабина на фоне дистанционной гамматерапии получен равномерный регресс опухоли, причем объем опухоли у больных, получавших арглабин интратуморально, уменьшился в 5,5 раза, внутривенно - в 8,5 раза, а в контрольной группе - в 2,8 раза [10, 11, 12]. При использовании арглабина значительно чаще наступает выраженный лучевой патоморфоз опухоли, соответствующий III-IV степени: при интратуморальном введении в 64% случаев, при внутривенном введении - в 50%, при чисто лучевом лечении - в 37% [13, 14, 15].

Внутривенное введение арглабина при лучевой терапии оказывает положительное влияние на отдаленные результаты комплексного лечения больных местнораспространенным РМЖ: показатели двух, трехлетней выживаемости составили 93% и 90% соответственно, что достоверно выше, чем при проведении только облучения (63% и 53% соответственно) [16].

Одновременно у указанных больных определялись биохимические показатели крови. Было подтверждено иммуномодулирующее действие арглабина и определено его положительное влияние на показатели системы ПОЛ-АОЗ и окислительные модификации белков [17].

Для определения цитостатического действия арглабин применили в монорежиме в качестве неоадьювантного лечения у 18 больных раком молочной железы в возрасте от 34 до 79 лет со стадиями заболевания: IIa, б и IIIa, б. В группу сравнения включили 18 пациенток, получавших стандартную полихимиотерапию по схеме CMF в качестве неоадьювантного воздействия (два курса и более). Далее лечение по алгоритму. Положительный клинический ответ после 1 курса монотерапии арглабином получен у 4 пациентов, после ПХТ (CMF) у 7 больных, эти данные сопоставимы, если учесть, что 9 больных получили по два курса ПХТ, 4 больных по три, два больных по четыре. Патоморфоз опухоли 3 и 4 степени после 1 курса монотерапии арглабином наблюдали у 6 пациентов, после ПХТ (CMF) у 3 больных.

## Клиническая эффективность неоадьювантного воздействия у больных раком молочной железы

| Вид лечения            | Клинический эффект (кол-во больных) |                 |                       |                           |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
|                        | Полный ответ                        | Частичный ответ | Стабилизация процесса | Прогрессирование процесса |
| Монотерапия арглабином | 1                                   | 3               | 13                    | 1                         |
| ПХТ CMF                | 1                                   | 6               | 10                    | 1                         |

У 4 больных РМЖ из-за преклонного возраста радикальная мастэктомия проведена после 1 курса арглабина. Патоморфоз опухоли I степени наблюдали у 2 пациенток, II степени у одной, III степени – у одной. Арглабин может быть препаратом выбора у ослабленных пациенток преклонного возраста. Цитотоксическое действие арглабина сопоставимо с воздействием стандартной полихимиотерапии в режиме CMF, что подтверждается лекарственным патоморфозом опухоли.

Далее в онкологическом диспансере была проведена оценка эффективности применения арглабина и кселоды, как радиомодификаторов, при интенсивной нестандартной лучевой терапии у больных РМЖ. В настоящее исследование включена 101 больная РМЖ. Средний возраст пациенток составил 50,2 года, со 2 стадией 61 больная, с третьей - 40. Лечение больных РМЖ проводилось методом «слепой» рандомизации. Выделены три группы больных. Первая - 50 больных РМЖ, получавших предоперационную дистанционную гамма-терапию средним фракционированием с дневным дроблением дозы (ДГТ СФ ДДД), ежедневно 4 Грея, РОД 2 Грея 2 раза в сутки с интервалом между фракциями 4,5 часа на каждый объем. Суммарная очаговая доза 28-32 Грея. Операцию выполняли через 1-2 суток после окончания лучевой терапии всем больным в объеме радикальной мастэктомии по Маддену. Вторая группа - 26 больных РМЖ, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии арглабином при ДГТ СФ ДДД. Арглабин вводили по 185 мг/м<sup>2</sup> в виде 2% рас-

твора внутривенно за 15-20 мин до сеанса лучевой терапии. Количество введений арглабина - 8, суммарная доза варьировала от 1920 до 3520 мг. Третья группа - 25 больных РМЖ, в комплексное лечение которых включен курс неоадьювантной монотерапии кселодой при ДГТ СФ ДДД. Кселода применялась per os по 2,0 г x 2 раза в день ежедневно перед облучением в течение 8 дней.

При сравнении клинического эффекта ЛТ СФ ДДД без и с арглабином, и с кселодой не получено достоверной разницы между этими группами. Положительный клинический эффект наблюдался у (34,0+6,7)% пациенток в группе, получавших только ЛТ СФ ДДД, у (46,5+9,8)% больных, получавших лучевую терапию с арглабином, у (44,0+9,9)% пациенток, получавших лучевую терапию с кселодой. В первой группе больных объем опухоли уменьшился в 1,2 раза, во второй – в 1,9 раз, в третьей – в 1,8 раз. Первая и вторая степень патоморфоза оказалась одинаковой у пациенток всех групп. Третья степень патоморфоза в 2,3 раза чаще у больных, получавших ЛТ СФ ДДД с арглабином, и в 1,3 раза чаще у пациенток с кселодой по сравнению с группой больных без радиомодификации. При предоперационной ЛТ СФ ДДД у больных РМЖ более выраженный радиомодифицирующий эффект выявлен при использовании арглабина, который проявился в повышении положительного клинического эффекта на 12,5%, большей регрессии самой опухоли и учащении постлучевого патоморфоза опухоли третьей степени в 2,3 раза [18, 19, 20].

Было проведено клиническое исследование по применению арглабина у 79 больных раком пищевода. Средний возраст больных составил 65 лет. В основной и в контрольной группах преобладали пациенты с третьей стадией рака. По объему опухолевого узла группы больных практически однородны. Средний объем опухоли составил 7,3 см<sup>3</sup>, наименьший объем опухоли получен в группе контроля, где он равен 4,2 см<sup>3</sup>.

Лучевая терапия классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр проведена 30 больным раком пищевода (контрольная группа). Лучевая терапия динамическим фракционированием дозы: первые 3 дня РОД - 4 Гр, далее методом мультифракционирования: РОД 1,2 Гр два раза в день с интервалом в 4,5 часа до СОД изоэффективной 64-68 Гр классического фракционирования - 49 больным (основная группа). В основной группе 35 больным на фоне лучевой терапии перед сеансом вводили внутривенно раствор арглабина из расчета 370 мг/м<sup>2</sup> №20, остальные получали лучевую терапию без арглабина.

У пациентов, получавших лучевую терапию динамическим фракционированием дозы без арглабина, объем опухоли после окончания лечения уменьшился в 3,4 раза, через месяц в 4 раза. У пациентов, получавших лучевую терапию с арглабином, объем опухоли уменьшился после лечения в 3,7 раза, через месяц после ЛТ в 6 раз. Одногодичная общая выживаемость больных раком пищевода основной группы по E. Kaplan - P. Meier составила 82%, двухлетняя - 70%, трехлетняя - 50%. В группе контроля одногодичная выживаемость равна 85%, двухлетняя - 56%, трехлетняя - 36% [21, 22, 23].

Результаты проведенного биохимического исследования свидетельствуют о том, что включение арглабина в комбинированную терапию больных раком пищевода способствует достоверному уменьшению содержания нитрит - ионов в плазме крови больных, снижению сорбционной емкости эритроцитов и уровня МДА. Нормализация данных показателей характеризует уровень снижения эндогенной интоксикации у больных раком пищевода, получавших лучевое лечение с арглабином [24].

При раке шейки матки пролечены 22 больные, средний возраст пациенток составил 47,1 лет, со 2 стадией рака 14 больных, с третьей стадией - 6 и с первой - 2. Лечение больных раком шейки матки проводится методом «слепой» рандомизации. Первая группа контроля - 10 пациенток, получавших сочетанное лучевое лечение. Оперативному лечению подверглись 7 пациенток через 2-3 недели после окончания лучевой терапии. Вторая группа - 12 больных раком шейки матки, которым в комбинированное лечение включен курс монотерапии арглабином при сочетанной лучевой терапии в стандартной дозе. Арглабин вводили из расчета 185 мг/м<sup>2</sup> в виде 2% раствора внутривенно за 15-20 мин до сеанса лучевой терапии. Количество введений арглабина - 15-20, суммарная доза варьировала от 3600 до 8000 мг. Из этой группы 10 больных подверглись операции. В первой группе больных объем опухоли уменьшился в 1,2 раза, во второй - в 1,9 раз (с 144,8 до 74,4 см<sup>3</sup>). При анализе цитогрaмм, взятых на середине лучевой терапии у больных, дополнительно получавших арглабин, выявлены признаки дисплазии, дистрофии и лизиса опухолевых клеток у 10 пациенток, чего не наблюдали у больных контрольной группы. Постлучевой патоморфоз опухоли III степени выявлен у трех больных в группе, получавших арглабин, и ни у одной больной контрольной. Выявлено положительное влияние арглабина на непосредственные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки [25].

За период 2006-2008гг. в КГП «ООД» г. Караганды пролечено 38 больных раком слизистой полости рта и глотки. Всем пациентам проведена лучевая терапия классическим фракционированием дозы: по 2 Гр один раз в день, 5 раз в неделю до СОД 60-62 Гр. Первая группа из 16 больных получала только лучевую терапию. Второй группе больных из 22 человек на фоне лучевой терапии перед сеансом вводили внутривенно 2% раствор арглабина из расчета 370 мг/м<sup>2</sup> в количестве 20. Суммарная доза - от 8000 до 14000 мг. Средний возраст больных составил 56,8 года. В первой группе запущенный опухолевый процесс имели 14 больных (87,5%), во второй - 17 больных (77,3%). Плоскоклеточный рак без ороговения наблюдали у (42,1±8,0)%, плоскоклеточный рак с ороговением - в (36,8±7,8)% случаев (рис.2).

Полный регресс опухоли наблюдали в группе больных, получавших на фоне лучевой терапии арглабин, у (31,8±9,9)% пациентов; в группе больных, получавших лучевую терапию без арглабина, - у (12,5±8,3)% ( $p>0,05$ ). Частичный ответ опухоли: в группе больных с арглабином – у (50,0±10,7)% пациентов, в группе без арглабина – у (18,8±9,8)% ( $p\leq 0,05$ ). У (68,8±11,6)% больных, получавших ЛТ без арглабина, стабилизация опухолевого процесса. В группе больных, получавших лучевую терапию в комбинации с арглабином, частичный ответ получен в 2,6 раза чаще, чем в группе пациентов, получавших лучевую терапию без арглабина. При использовании арглабина при ЛТ не наблюдали анемии и агранулоцитоза. В то время как при лучевой терапии без арглабина гематологические изменения проявились более рельефно: анемия в (12,6±8,3)%, лейкопения – в (31,2±11,6)%, агранулоцитоз – в (12,5±4,6)% случаев [26, 27].

Радиомодифицирующий эффект арглабина подтвержден клиническими исследованиями в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва). Проведены экспериментальные испытания препарат «Арглабин» в качестве радиосенсибилизирующего средства для лучевой терапии злокачественных опухолей на крысах на базе лаборатории лучевых методов лечения опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ [28].

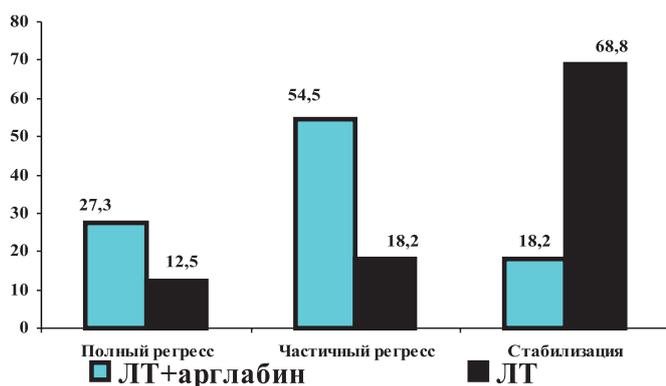


Рис. 2. Эффективность лучевой терапии у больных первичным раком слизистой полости рта

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было исследовано радиосенсибилизирующее действие арглабина у 20 больных местнораспространенным раком молочной железы. Арглабин вводили внутривенно из расчета 5

мг/кг веса или 370 мг/м<sup>2</sup> №20 за 15 минут до сеанса лучевой терапии. Подтверждено радиосенсибилизирующее действие арглабина, отмечено повышение эффективности лучевой терапии на 30% [29].

В Центре по интерферону и цитокинам при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (г. Москва) проведено исследование влияние арглабина на интерфероновый статус и цитокиновый профиль больных раком молочной железы с целью оптимизации лечения и профилактики осложнений лучевой терапии. Доказано, что арглабин восстанавливает механизм синтеза следующих цитокинов: ИФН-у, ИЛ-2, противовоспалительного цитокина ИЛ-4, ФНО-а, обладающего избирательной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток, а также ИЛ-1b, способного опосредовать развитие системного острофазного ответа и в значительной степени сходного с ФНО-а по функциональной активности. Полученные данные свидетельствуют о высокой иммунокорректирующей способности арглабина у больных раком молочной железы [30, 31].

Хемосенсибилизирующий эффект получен в «Leonardis Klinik» (Бад-Хайльбрунд, Германия) профессором А. Шеллером. Исследование препарата осуществлялось в период с июля 2002 года по декабрь 2003 года на 34 пациентах: 23 – женщины и 11 мужчин. Пациенты имели следующие диагнозы: рак молочной железы – 9 человек, опухоль яичников – 2, рак лёгких – 5, колоректальный рак - 9, рак печени – 2, рак поджелудочной железы – 2, рак желудка – 4, опухоль желчного пузыря -1. Наблюдаемый в динамике ответ: полная ремиссия получена у 2 больных, частичная ремиссия у – 6, стабилизация процесса у – 7, прогрессирование заболевания у – 19 пациентов. Была определена реакция онкомаркеров на арглабинотерапию в сочетании с химиотерапией. У 4 пациентов наблюдалось повышение показателей онкомаркеров, у 6 - оставались показатели без изменений, у 12 наблюдалось снижение показателей, у 2 больных показатели не контролировались в динамике. Таким образом, общий положительный эффект наблюдался у 44,1% больных [32].

Выводы: Арглабин обладает радиосенсибилизирующим действием, увеличивая частоту

ту регрессий опухоли и частоту лечебного патоморфоза на 30%, не усиливая повреждающее действие лучевой терапии на нормальные ткани.

Цитотоксическое действие арглабина сопоставимо с воздействием стандартной полихимиотерапии в режиме СМФ, что подтверждается лекарственным патоморфозом опухоли.

Арглабин обладает опосредованным иммуномодулирующим действием, стимулируя выработку ФНО и противовоспалительных лейкоцитов.

Арглабин обладает хемосенсибилизирующим эффектом, нивелируя токсическое действие стандартной полихимиотерапии.

#### Литература:

1. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д., Куприянов А.Н. Арглабин – новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* //Химия природ. соедин. – 1982. - № 5. - С. 655 – 656.
2. Patent USA 6,242,617, B1, Jun.5.2001 S.M.Adekenov «Method and device for production of lyophilized hydrochloride-1 $\beta$ , 10 $\beta$ -epoxy-13-dimethylaminoguaia-3(4)-en-6,12-olide».
3. Shaikenov T., Adekenov S.M., Baker F., Proshad N., Williams R.M., Sanger L.J. Arglabin inhibits farnesylation of ras protein and cell proliferation// Proc. Am. Assoc. Cancer Research. 40: 373. 1999
4. Shaikenov T., Adekenov S.M., Williams R., Baker F., Prashad Nadindra, Maden T., Newman R. Arglabin – DMA, a Plant Derived Sesquiterpene Inhibits Farnesyltransferase //Oncology Reports. – 2001. –P. 173-179.
5. Адекенов С.М. Синтез и биологическая активность новых производных арглабина и перспективы производства оригинальных фитопрепаратов //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - № 2. – С. 7 – 14.
6. Рахимов К.Д. Доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата «Арглабин» //В сб. научн. тр. «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин». - Караганда, 2002. - С.36 - 40.
7. Мусулманбеков К.Ж. Результаты клинических испытаний препарата «Арглабин» //В сб. научн. тр. «Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин». - Караганда, 2002. - С. 46 - 51.
8. Омарова И.М. Клинико-фармакологическая характеристика препарата «Арглабин». - Караганда, 2002. – 96 с.
9. Мусулманбеков К.Ж., Сирота В.Б. Непосредственные результаты химиотерапии диссеминированного рака молочной железы с использованием арглабина //Медицина и экология. – 1999. – № 4.-С. 37 – 39.
10. Сирота В.Б., Мусулманбеков К.Ж. Рандомизированное исследование арглабина как радиосенсибилизатора при местнораспространенном раке молочной железы //Медицинский журнал Казахстана. – 1999. – №1. – С.17 – 19.
11. Сирота В.Б., Мусулманбеков К.Ж. Непосредственные результаты применения арглабина в комплексном лечении рака молочной железы //Медицинский журнал Казахстана. – 2000. – № 3 – С. 67 – 70.
12. Сирота В.Б., Мусулманбеков К.Ж. Внутриопухолевая и внутривенная радиосенсибилизация арглабином при раке молочной железы //Материалы X съезда онкологов Украины. – Киев, 2001. – С. 203 - 204.
13. Сирота В.Б., Медведев В.И., Перминов В.С., Рубцова Л.Н., Ахметова Г.В. Лучевой патоморфоз рака молочной железы на фоне применения арглабина //Вопросы морфологии и клиники. – Алматы, 2002. – Вып. 7.– С. 88 – 91.
14. Сирота В.Б. Ультроструктурное состояние ткани и опухоли молочной железы при лучевой терапии с арглабином // Медицина и экология. – 2001. –№ 4. – С.28 – 31.
15. Сирота В.Б., Медведев В.И., Перминов В.С., Ахметова Г.В., Качан А.Н. Постлучевой патоморфоз рака молочной железы при интратуморальном и внутривенном применении арглабина //Медицина и экология.–2002. – №1.–С.37 – 40.
16. Сирота В.Б., Мусулманбеков К.Ж., Исакова С.Х. Влияние арглабина на выживаемость больных раком молочной железы //Тр. междунар. форума по проблемам науки, техники и образования. – М., 2002. – Т.3. – С.103–105.

17. Сирота В.Б. Окислительный метаболизм в крови при раке молочной железы. - Караганда, 2002. - 112 с.
18. Кострова Е.В., Сирота В.Б., Бочкова Н.В., Нурмаганбетова Р.С. Нестандартный режим облучения с арглабином при раке молочной железы //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2.–С.76–79.
19. Досаханов А.Х., Кострова Е.В., Бочкова Н.В., Сирота В.Б. Радиомодификация арглабином и кселодой при нестандартном фракционировании при раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. - №1.–С.43.
20. Malyshev N., Dosakhanov A., Kostrova E., Bochkova N., Sirota V. Radiomodification by capecitabini and arglabin in radiation therapy of breast cancer patients //Annals of Oncology. – 2006. – Vol.17. – Supplement 9. – Abstract 180P.
21. Досаханов А.Х., Кострова Е.В., Сирота В.Б. Радиомодификация при среднем фракционировании дозы в лечении рака молочной железы//Онкология и радиология Казахстана. – 2006. - №1 (13). – С. 79 – 83.
22. Бочкова Н.В., Мусулманбеков К.Ж., Сирота В.Б. Применение арглабина при лучевой терапии больных раком пищевода //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2. – С. 94 – 95.
23. Бочкова Н.В., Досаханов А.Х., Сирота В.Б. Радиомодификация в лечении рака пищевода //Наука и здравоохранение. – 2008. - №4. – С.139 – 142.
24. Бочкова Н.В., Досаханов А.Х., Муравлева Л.Е., Сирота В.Б., Дашкин М.В. Определение сорбционной ёмкости эритроцитов и уровня оксида азота плазмы крови больных раком пищевода // Клиническая медицина Казахстана.-2008.-№3(13). -С.57-60.
25. Сирота В.Б., Олжатаева Г.О., Альжанов С.С. Лучевая терапия с арглабином в лечении рака шейки матки //Российский биотерапевтический журнал. – 2006. - №1. – С.45.
26. Сирота В.Б., Олжатаева Г.О., Исакова С.Х. Влияние арглабина на результаты лучевой терапии рака слизистой полости рта //Российский биотерапевтический журнал. – 2010. - №2. – С.46.
27. Олжатаева Г.О., Сирота В.Б., Исакова С.Х. Использование арглабина при лучевой терапии рака слизистой полости рта //В сб. «Достижения и перспективы развития современной онкологии и радиологии», посвященной 50-летию КазНИИОиР. – 2010. - №3-4 (16-17). – С.126.
28. Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Касаткина Н.Н. Изучение радиомодифицирующего действия препарата арглабин при локальном облучении перевивных опухолей и нормальной ткани (кожи) мышей //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2. – С.32 - 34.
29. Манзюк М.В., Ткачев С.И., Иванов С.М. Предоперационная химиолучевая терапия местнораспространенного рака молочной железы с использованием арглабина в качестве радиосенсибилизатора //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2. – С.68 - 71.
30. Мезенцева М.В., Щербенко В.Э., Ершов Ф.И. Иммунологическая эффективность арглабина в терапии рака молочной железы //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2. – С.64 – 67.
31. Сирота В.Б., Мезенцева М.В., Щербенко В.Э. Арглабин в лечении рака молочной железы //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №1.-С. 70.
32. Шеллер А. Арглабин в лечении диссеминированных опухолевых процессов //Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №2. – С.62 - 63.

#### «АРГЛАБИН» ПРЕПАРАТЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

В.Б. Сирота

ҚР ДМ Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, «Облыстық онкологиялық диспансер» ҚМК,  
Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалада «Арглабин» препаратын Қарағанды облыстық онкологиялық диспансерінің, РМҒА Н.Н. Блохин атындағы РОҒО ММ, РМҒА Н.Ф. Гамалея атындағы Эпидемиология және микробиология ҒЗИ-ндағы интерферон және цитокиндер орталығының, «Leonardis Klinik» (Бад-Хайльбруд, Германия) клиникасының базасында клиникалық қолдану нәтижелері көрсетілген.

Сүт безі қатерлі ісігінің жергілікті таралған түріне сәулелі терапияның клиникалық әсерін зерттеу арглабинді ісік ішіне және тамыр ішіне енгізе отырып сәулелі терапияны қолданудағы нәтижеліліктің бақылау теориясындағыдан 30%-ға жоғары екендігін көрсетті. Сәулелі терапияда Арглабинді тамыр ішілік енгізу ота жасаудың алдында липопероксидацияның коэффициентін 1,5 есеге азайтуға әкеледі, сәулелен кейінгі эпидермит пайызын 2 есеге, одан кейінгі асқынудың тек сәулелі терапиямен салыстырғанда 4,5 есеге азайтады, 2-, 3-жылдық кумулятивтік

өміршеңдікті 30%-ға арттырады. Жүргізілген биохимиялық зерттеудің нәтижелері «Арглабинді» өңештің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастарды емдеудегі аралас терапияға арглабинді қосу науқастардың қан плазмасындағы нитрит – иондардың құрамының анық азаюына, эритроциттердің сорбциондық сыйымдылығының төмендеуіне әкеледі. Бұл көрсеткіштердің қалпына келуі «Арглабинмен» сәулелі емделген өңештің қатерлі ісігіне шалдыққан науқастардың эндогенді интоксикациясының деңгейінің төмендеуін білдіреді.

«Арглабиннің» ісіктің кішірею жиілігін және бақылау топтарымен салыстырғанда емдік патоморфозының жиілігін арттыра отырып радиосенсибилизирлеуші әсерге ие қасиеті анықталды.

2000-2010 жылдар аралығында алыс шетелдер мен ТМД елдерінің онкологиялық орталықтарында «Арглабин» препараты клиника жағдайында 3000-нан астам науқасқа сыналды, осы орайда емнің тиімділігі 76 % құрады. Клиникалық сынақтардың нәтижелерінің көрсетуінше, «Арглабин» препаратының әсер ету механизмі бойынша таргетті препараттарға көбірек жататындығы анықталды, яғни, ол ісік жасушасына тура әсер етпейді, ісік сигналының берілу жолына бағытталады, дәлірек айтсақ, фарнезилпротеинтрансфераза синтезін ингибирлейді.

### **CLINICAL EFFICIENCY OF PREPARATION “ARGLABIN”**

V.B. Sirota

Karaganda State Medical University MH RK, Regional oncological clinic,  
Republic of Kazakhstan, Karaganda

Results of the clinical application of preparation “Arglabin” on the basis of the Karaganda regional oncological clinic, N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center, N.F. Gamalea Research Institute of Epidemiology and Microbiology RAMS, Clinic «Leonardis Klinik» (Bad-Hailbrunn, Germany) are presented in this article.

The study of the clinical effect of ray therapy at locally divided cancer of breast showed that efficiency of ray therapy with intratumoral and intravenous injection of arglabin is above 30 % than in control. Application of Arglabin intravenously at ray therapy leads to decrease in factor of lipoperoxidation before operation in 1.5 times; reduces the percent of post - ray epidermit in 2 times; number of postoperative complications in 4.5 times in comparison with only ray therapy and raises 2, 3-years cumulative survival rate at 30 %. Results of the biochemical research testify that inclusion of arglabin in the combined therapy of patients with cancer of gullet promotes authentic reduction of content nitrite - ions in plasma of blood of patients and decrease sorbate capacities of erythrocytes. Normalization of parameters characterizes a level of decrease of endogenous intoxication in patients with cancer of gullet, received ray treatment with arglabin.

Arglabin was determined to possess radiation-sensitizing action, increasing frequency of regresses of tumor and frequency of medical pathomorphism in comparison with control groups.

For the period 2000-2010 in the oncological centers of the far abroad and the CIS the preparation “Arglabin” is tested in conditions of clinic for over 3000 oncological patients, thus the effect was 76 %. Results of clinical tests showed that preparation “Arglabin” on the mechanism of action concerns to targeted preparations, i.e. there is not direct action on tumor cell, and on transfer of tumor signal, namely, inhibits synthesis farnesylproteintransferase.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Карагандинский государственный медицинский университет сегодня – одно из передовых высших медицинских учебных заведений Республики Казахстан: по итогам рейтинга 2008 года, проведенного Национальным аккредитационным центром, КГМУ занял восьмое место из 60 ведущих вузов Казахстана и является лидирующей медицинской школой в республике. Государственной аттестационной комиссией (2007 г.) отмечены высокие достижения университета в организации учебно-методической, научно-исследовательской и воспитательной работы и было рекомендовано «создать школу передового опыта на базе КГМУ не только для медицинских вузов Казахстана, но и центрально-азиатских республик и стран СНГ».

КГМУ – первый медицинский вуз РК, успешно прошедший в 2005 г. сертификацию на соответствие всех видов деятельности требованиям системы менеджмента качества Международного стандарта ИСО 9001-2000 сертификационным органом NQA – Russia – Российским представительством Британского органа по сертификации систем менеджмента NQA – UK Global Assurance.

В вузе на 5 факультетах обучаются около пяти тысяч студентов из всех регионов Казахстана, стран СНГ, а также иностранные граждане. Обучение в университете проводится на трёх языках – казахском, русском и английском. В вузе реализована многоуровневая структура непрерывной подготовки медицинских кадров, включающая в себя медицинский колледж, который готовит медицинских работников среднего звена, а также факультет постдипломного образования и непрерывного профессионального усовершенствования, где ежегодно проходят подготовку свыше трех тысяч врачей различных специальностей.

Совместная деятельность КГМУ и медицинских организаций Карагандинской области осуществляется на основании следующих нормативно-правовых актов: Указ Президента Республики Казахстан «Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы» от 29.11.2010 №1113; Постановление Правительства РК от 2.03.2010 №157 «Об утверждении перечня клинических баз»; Приказ МЗ РК от 11.05.2007 г. №302 «Об утверждении Положения о клинических базах высших медицинских организаций образования» и т.д.

В 2010-2011 учебном году Карагандинским государственным медицинским университетом были заключены договора с 36 медицинскими организациями Карагандинской области, в том числе оказывающих: стационарную помощь – 22; амбулаторно-поликлиническую – 7; акушерско-гинекологическую (родильные дома) - 5 и т.д.



### *Клинические базы КГМУ*

Заведующие кафедрами, профессора, доценты клинических кафедр проводят конференции врачей, плановые обходы в отделениях стационаров, консультируют сложных в диагностическом плане больных как в профильных, так и в непрофильных отделениях, оперируют, организуют семинары для врачей клиник, проводят патологоанатомические и клинические конференции, консилиумы рецензируют истории болезней, амбулаторные карты, отчеты врачей, выступают оппонентами на конференциях, обеспечивают внедрение достижений науки в практику.

Общий коечный фонд на клинических базах составляет – 5708 коек, из них детских - 906, акушерско-гинекологических - 678, хирургических - 1154, терапевтического профиля - 2970. Количество учебных помещений на клинических базах – 162, общая площадь – 4529,23 кв.м. На клинических кафедрах лечебно-диагностической работой в 2010 году были заняты - 276, в том числе докторов медицинских наук - 33, кандидатов медицинских наук - 96, без научной степени – 147. В 2011 г. – 258 сотрудника, из них докторов медицинских наук - 31, кандидатов медицинских наук - 83, без научной степени – 114.

Высшую квалификационную категорию врача имеют 34,4% сотрудника, первую категорию – 23,55%, вторую категорию – 8,35%, сертификаты специалиста без присвоения категории имеют 33,7% сотрудников. Таким образом, число сотрудников с квалификационными категориями врача составляет 66,3%.

[www.kgma.kz](http://www.kgma.kz)

УДК 615.453:543.544

## РАСЧЕТ ДОЗ ДЛЯ ПЕРВОЙ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

*С.Н. Шин*

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

Данная статья охватывает основы алгоритма расчета максимальной рекомендуемой начальной дозы (МРНД) для первой фазы клинических исследований и рекомендации к разработке этой дозы с целью гарантии безопасности добровольцев.

Описываемый процесс применим только к расчету МРНД для взрослых здоровых добровольцев или добровольцев-пациентов, участвующих в первой фазе клинических исследований новых лекарственных средств для системного введения. Его осуществляют только после проведения испытаний на животных. Этот подход не применим к расчету МРНД эндогенных гормонов и протеинов (т.е. к т.н. рекомбинантным факторам), используемым в физиологических концентрациях или к профилактическим вакцинам.

При расчете МРНД используют все важные доклинические (неклинические) данные, включая информацию по фармакологически активной дозе и токсикологическому профилю, данные по токсикокинетике, полученные не менее, чем на двух видах животных и фармакокинетике (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение).

Следует отметить, что начальная доза для первой фазы клинических исследований не обязательно должна соответствовать рассчитанному МРНД, но она не должна превышать его. То есть, расчет МРНД, прежде всего, необходим для определения наивысшей границы дозирования в первой фазе клинических исследований.

Допускается разработка фармакокинетической модели дозирования предлекарства на людях с применением количественного моделирования. Модели дозирования используют при оценке безопасности первой дозы. Оценка соответствия фармакокинетике человека и животных, как правило, встречает следующие сложности: может сильно отличаться бионакопление, может быть не полностью изучен механизм токсического действия (например, накопление в периферических депо) и/или появление нового метаболита, отсутствующего у исходного лекарства. В связи с этим доверие к фармакокинетическим моделям, основанным на исходном лекарстве в плазме, при определении начальных доз имеет определенные ограничения. Моделируют таким образом, чтобы МРНД, полученная в результате обработки данных фармакокинетике, была наиболее обоснованной. Однако, следует отметить, что даже тогда, когда имеются различия между чувствительностью и плотностью человеческих рецепторов и рецепторов животных, доклинические данные позволяют прогнозировать безопасный уровень концентрации исследуемого препарата в человеческой плазме.

### Термины, определения, сокращения

Аллометрическая составляющая ( $b$ ) – фактор преобразования доз для лабораторных животных в дозы для человека, учитывающий видовую специфичность.

Коэффициент безопасности (КБ, SF): Соотношение между МРНД и ЧЭД

$K$  – соотношение площади поверхности к весу

$km$  – коэффициент преобразования дозы из мг/кг в мг/м<sup>2</sup>

ЛД – летальная доза.

ЛД<sub>10</sub> – доза, вызывающая гибель 10% лабораторных животных, использованных в токсикологическом эксперименте. Расчетный показатель.

Максимальная рекомендуемая начальная доза (МРНД, MRSD) - Наивысшая доза, рекомендуемая как начальная доза для первой фазы клинических исследований. МРНД прогнозирует возможность побочных эффектов. Едини-

цы дозирования (например, мг/кг или мг/м<sup>2</sup>) могут меняться в зависимости от особенностей исследования.

Максимальная переносимая доза (МПД, MTD) - Наивысшая доза, которая не приводит к неприемлемой токсичности.

Наименьший уровень, при котором наблюдаются побочные эффекты (НУПЭ, LOAEL): Наименьшая доза у животных, в которой наблюдаются побочные эффекты.

Уровень не наблюдаемых побочных эффектов (УНПБ, NOAEL) - Наивысшая доза из тестируемых на различных видах животных, которая не приводит к значительному повышению побочных эффектов в сравнении с контрольной группой. Биологически значимые побочные эффекты, если они статистически не достоверны, должны интерпретироваться как УНПБ.

Уровень не наблюдаемых эффектов (УНЭ, NOEL) - Наивысшая тестируемая на живот-

ных доза, при введении которой не наблюдается действие на организм.

Фармакологически активная доза (ФАД, PAD) - наименьшая доза, изученная на животных, при введении которой наблюдается фармакологическая активность.

Фактор превращения (ФП, BSA-CF): отношение массы тела тестируемых видов животных к средней массе тела человека с учетом аллометрической составляющей.

Человеческая эквивалентная доза (ЧЭД, HED) - предполагаемая доза для человека, обеспечивающая выраженность эффекта, аналогичную у наблюдавшихся животных в примененной дозе. ЧЭД должен четко соотноситься с уровнем ненаблюдаемых побочных эффектов (УНПБ). Если при расчете ЧЭД используется не УНПБ (например - ФАД), исследователи должны детально и четко описать это применение.

$W_a$  : Вес тела животного в кг;

$W_h$  : Вес тела человека в кг;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой.

$C_{max}$  – максимальная концентрация лекарственного средства в 1 мл или 1 л крови.

ICH – международная организация по гармонизации.

### **Введение**

Данная статья охватывает основы алгоритма расчета МРНД для первой фазы клинических исследований и рекомендации к разработке этой дозы с целью гарантии безопасности добровольцев.

Описываемый процесс применим только к расчету МРНД для взрослых здоровых добровольцев или добровольцев-пациентов, участвующих в первой фазе клинических исследований новых лекарственных средств для системного введения. Его осуществляют только после проведения испытаний на животных. Этот подход не применим к расчету МРНД эндогенных гормонов и протеинов (т.е. к т.н. рекомбинантным факторам), используемым в физиологических концентрациях или к профилактическим вакцинам.

При расчете МРНД используют все важные доклинические (неклинические) данные, включая информацию по ФАД и токсикологическому профилю, данные по токсикокине-

тике, полученные не менее, чем на двух видах животных и фармакокинетике (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение).

Следует отметить, что начальная доза для первой фазы клинических исследований не обязательно должна соответствовать рассчитанному МРНД, но она не должна превышать его. То есть, расчет МРНД, прежде всего, необходим для определения наивысшей границы дозирования в первой фазе клинических исследований.

Допускается разработка фармакокинетической модели дозирования предлекарства на людях с применением количественного моделирования. Модели дозирования используют при оценке безопасности первой дозы. Оценка соответствия фармакокинетики человека и животных, как правило, встречает следующие сложности: может сильно отличаться бионакопление, может быть не полностью изучен механизм токсического действия (например, накопление в периферических депо) и/или появление нового метаболита, отсутствующего у исходного лекарства. В связи с этим доверие к фармакокинетическим моделям, основанным на исходном лекарстве в плазме, при определении начальных доз имеет определенные ограничения. Моделируют таким образом, чтобы МРНД, полученная в результате обработки данных фармакокинетики, была наиболее обоснованной. Однако, следует отметить, что даже тогда, когда имеются различия между чувствительностью и плотностью человеческих рецепторов и рецепторов животных, доклинические данные позволяют прогнозировать безопасный уровень концентрации исследуемого препарата в человеческой плазме. С целью достижения максимальной точности расчетов применяют КБ.

### **Общее представление об алгоритме расчета МРНД**

Основная формула для расчета МРНД:  $MRND = ЧЭД / КБ$ .

При расчете МРНД в первую очередь принимают во внимание данные об УНПБ, полученные при тестировании на наиболее подходящих видах животных. В данном разделе обсуждается переход от УНПБ к ЧЭД, и применение коэффициента безопасности. Также рассматриваются возможности модификации алгоритма.

Как отмечалось выше, рассматриваемый алгоритм, прежде всего, используют для препаратов системного введения. При местном, интраназальном, внутритканевом, дробном введении и депонирования проводят дополнительный анализ, однако при этом применяют сходные принципы.

Расчет МРНД начинают с анализа данных по токсичности. Процедура включает:

- выбор видов животных на основе анализа соотношения эффект/токсичность, фармакологических данных, предшествующих клинических исследований с родственными лекарствами. При выборе видов лабораторных животных, прежде всего, руководствуются их чувствительностью;

- установление УНПБ для каждого выбранного вида животных;

- расчет ЧЭД в дозах на единицу поверхности тела, массы тела или другие параметры. Расчет ЧЭД производят только после получения УНПБ для каждого из наиболее чувствительных видов животных на основе применения фактора превращения BSA-CF. К чувствительным относят те виды лабораторных животных, которые дают самый низкий уровень ЧЭД. Наиболее правильные расчеты получаются в тех случаях, когда испытуемые лекарственные средства высоко селективны к человеческим мишеням.

ЧЭД обычно рассчитывают из УНПБ для животных. Возможно применение других индексов (например, ФАД). Эти случаи специально оговаривают в описаниях расчетов начальной дозы.

При расчете ЧЭД лекарственных средств, полученных биотехнологическим путем, особое внимание уделяют изучению их взаимодействия с человеческими мишенями методами «ин витро». Перед доклиническим изучением токсичности также тщательно выбирают биологические объекты, руководствуясь, прежде всего, их чувствительностью.

Тем не менее, если отмечена серьезная токсичность у менее значимых видов животных, её в обязательном порядке принимают во внимание. Например, иногда при расчете ЧЭД выбирают собак, так как у этих животных могут быть зафиксированы изменения со стороны сердца, которые не всегда выявляются при ис-

пользовании лабораторных крыс. При использовании крупных видов животных принимают во внимание возможность несоответствия модели токсичности, особенно - если отсутствуют данные о видоспецифичности и дозозависимости токсических эффектов изучаемого лекарственного средства. В этом случае результаты токсикологических испытаний не используют при расчете ЧЭД;

- расчет МРНД с помощью ЧЭД и КБ в дозах на единицу поверхности тела, массы тела или другие параметры. КБ применяют с целью повышения гарантии безопасности первой дозы у человека. При этом учитывают возможность более высокой чувствительности людей к лекарственным средствам по сравнению с животными и высокую вариабельность биосовместимости разных видов животных, что затрудняет прогноз всех возможных токсических эффектов при применении лекарственного средства у человека. Например, важными симптомами токсичности у человека являются головная боль или нарушения зрения, которые не определяются у животных.

Если КБ менее 10, перспектива применения данного препарата у человека сомнительна и должна быть подвергнута обсуждению. При обнаружении нежелательных эффектов в ходе испытаний на животных необходимо повышение значения КБ, и в последующем - снижение МРНД. Следует отметить, что основой для определения уровня КБ служит также информация о фармакологическом классе (хорошо известные классы лекарственных средств с расширенными клиническими и доклиническими исследованиями).

Чаще всего МРНД рассчитывают в мг/кг, но, при необходимости, применяют выравнивание и преобразование с помощью коэффициентов, представленных во втором столбце таблицы 1 и преобразуют дозу в мг/м<sup>2</sup>.

Фактические стартовые дозы для первой фазы клинических испытаний должны быть ниже МРНД.

Следует особо обратить внимание на то, что начальная доза в первой фазе клинических исследований лекарственного средства должна быть такой, чтобы не вызывать побочные эффекты у здоровых добровольцев.

### Установление УНПБ

В первую очередь анализируют и оценивают УНПБ, полученный в каждой серии испытаний на животных. Достоверное определение УНПБ предполагает четкое обозначение такого наивысшего уровня доз, который не продуцирует выраженные побочные эффекты в сравнении с контрольной группой. При этом принимают во внимание все обнаруженные биологически значимые нежелательные эффекты, даже если они статистически не достоверны.

Следует помнить, что УНПБ не является уровнем, при достижении которого не наблюдаются нежелательные эффекты вообще. В некоторых случаях, помимо УНПБ, может быть идентифицирован УНЭ.

Формирование УНПБ, в противоположность УНЭ, отражает такую точку зрения, что некоторые эффекты, наблюдаемые у животных, могут быть вызваны фармакодинамическими особенностями лекарственных средств и могут не иметь отношения к безопасности. УНПБ не следует путать с наименьшим уровнем, при котором наблюдаются нежелательные эффекты (НУПЭ) или максимально переносимой дозой (МПД). Два последних показателя имеют меньшее значение, чем УНПБ при расчете начальной безопасной дозы у здоровых добровольцев.

При расчете МРНД для первой фазы клинических исследований учитывают, а в некоторых случаях и опираются на данные фармакокинетики (бионакопление, профиль метаболитов, и кинетика препарата в плазме), коррелирующие с токсичностью. АUC или  $C_{max}$  имеют меньшее значение для расчета МРНД или ЧЭД. Например, высокая степень абсорбции не всегда соответствует высокой токсичности.

В целом при определении УНПБ используют три типа сведений:

1. данные о выраженной токсичности (клинические симптомы, макро- и микроскопические изменения при вскрытии, патоморфологических и клинических лабораторных исследованиях);

2. токсичность на молекулярном уровне (т.е., сывороточный уровень печеночных ферментов);

3. излишне выраженные фармакодинамические эффекты.

Следует также отметить, что природа и выраженность нежелательных эффектов могут широко варьировать у различных типов лекарственных средств, что существенно затрудняет определение эффектов как нежелательных.

### Расчет ЧЭД

Рассчитывают ЧЭД для каждого вида использованных в доклинических испытаниях лабораторных животных. Основная расчетная формула:

$ЧЭД \text{ мг/кг} = УНПБ \text{ для животных} \times BSA - CF$ ,

или  $ЧЭД \text{ мг/кг} = УНПБ \text{ для животных} / BSA - CF$  где:

- W – вес животного или человека в кг;

- BSA – CF - фактор превращения.  $BSA - CF = (W_a/W_h)(1-b)$  или  $BSA - CF = (W_h/W_a)(1-b)$ .

- 1-b – степень, в которую возводится отношение веса животного к весу человека;

- b – аллометрическая составляющая, зависящая от вида лабораторных животных. Обычно b равна 0,67, но при использовании лабораторных крыс и мышей рекомендуется b, равная 0,75.

Следует обратить внимание на то, что вторая формула применяется, если при расчете был использован  $BSA - CF = (W_h/W_a)(1-b)$ .

Основная расчетная формула ЧЭД дает приближенный результат, поэтому, если в испытаниях используются стандартные животные, применяют другую формулу:

$ЧЭД \text{ мг/кг} = УНПБ \text{ для животных} \times (k_m \text{ животного} / k_m \text{ человека})$ , где:

$k_m$  – коэффициент преобразования дозы из мг/кг в мг/м<sup>2</sup>.

При необходимости ЧЭД в мг/кг переводят в мг/м<sup>2</sup>.

### А. Пересчет на поверхность тела.

Следует отметить, что при системном введении лекарственных средств на этапе доклинических исследований межвидовые различия минимизируются, если дозы рассчитывают к поверхности тела (мг/м<sup>2</sup>), т.е. правильно определенная доза лекарственного средства на единицу поверхности тела повышает безопасность клинических исследований из-за более

высокой совместимости этих доз по межвидовым различиям. Расчет начальных доз для первой фазы клинических исследований осуществляются с обязательным применением факторов превращения.

Расчет МРНД в мг/м<sup>2</sup> начинают с расчета ЧЭД в мг/кг, которую преобразуют в ЧЭД в мг/м<sup>2</sup> с помощью km.

Значение km зависит от веса животных, использованных в исследованиях. Правильно подобранный km позволяет правильно рассчитать ЧЭД, независимо от разницы в весе. km и делители, показанные в таблице 1, обычно рекомендуются как стандарты для снижения межвидовых различий при определении УНПБ. Они также применимы для оценки безопасности при анализе других показателей токсичности (репродуктивная токсичность, канцерогенность и т.д.) когда другие данные (в т.ч., АUC) недоступны или не применимы.

Основная формула преобразования ЧЭД мг/кг в мг/м<sup>2</sup>:

$$\text{ЧЭД мг/м}^2 = \text{km человека} \times \text{ЧЭД мг/кг, где}$$

$$\text{km} = 9.09 \times W^{0.35} \text{ или}$$

$$\text{km} = 100/K \times W^{0.33};$$

K - коэффициент пересчета, специфичный для каждого вида лабораторных животных;

W – масса тела в кг.

Следует отметить, что уровень km не является постоянным для некоторых видов лабораторных животных: его значение повышается по мере увеличения массы их тела. Повышение не линейное, но приблизительно пропорционально W<sup>2/3</sup>. Например, у крыс уровень km варьирует от 5.2 у крысы массой 100 г до 7.0 для животного массой 250 г. Для крыс, масса тела которых составляет 150 г, km равен 6. На практике расчет km для каждого животного не удобен, поэтому зачастую используется стандартизованный km для каждого вида лабораторных животных (таблица 1).

Таблица 1

Преобразование доз для животных в ЧЭД относительно единицы поверхности тела

| Виды                | km | Фактор превращения BSA-SF в мг/кг в ЧЭДа в мг/кг. Одно из двух: |               |
|---------------------|----|---|---------------|
|                     |    | Деление на:   | Умножение на: |
| Человек (60 кг)     | 37 | ---   | ---           |
| Ребенок (до 20 кг)б | 25 | ---   | ---           |
| Мышь                | 3  | 12.3  | 0.08          |
| Хомяк               | 5  | 7.4   | 0.13          |
| Крыса               | 6  | 6.2   | 0.16          |
| Хорек               | 7  | 5.3   | 0.19          |
| Морская свинка      | 8  | 4.6   | 0.22          |
| Кролик              | 12 | 3.1   | 0.32          |
| Собака              | 20 | 1.8   | 0.54          |
| Приматы:            |    |   |               |
| Мартышка            | 6  | 6.2   | 0.16          |
| Беличья обезьяна    | 7  | 5.3   | 0.19          |
| Бабуин              | 20 | 1.8   | 0.54          |
| Другие обезьяны     | 12 | 3.1   | 0.32          |
| Микро-свинья        | 27 | 1.4   | 0.73          |
| Мини-свинья         | 35 | 1.1   | 0.95          |

а: Для видов, не вошедших в список или для весовых категорий или не входящих в стандартные рамки, ЧЭД может быть рассчитан по следующей формуле:

ЧЭД = доза для животного в мг/кг x (вес животного в кг/вес человека в кг)0.33.

б: km имеет отношение только к здоровым детям, изредка используемым в качестве добровольцев для первой фазы клинических испытаний.

в: Например: резус, цепкохвостые и т.д.

В таблице 2 показан алгоритм расчета ЧЭД в мг/м<sup>2</sup> в зависимости от стандартизованных усредненных показателей массы тела и площади поверхности различных видов лабораторных животных. Следует отметить, что при применении стандартизованных значений km ЧЭД отличается от рассчитанной с учетом массы тела для каждого животного не более, чем на 20%.

Данные таблицы 2 при расчетах ЧЭД используют следующим образом: если УНПБ, полученный на собаках равен 20 мг/кг, то:

$$\text{ЧЭД} = 20 / 1,8 = 11,1 \text{ мг/кг};$$

$$\text{ЧЭД} = 20 \times 0,541 = 10,82 \text{ мг/кг};$$

$$\text{ЧЭД} = 20 \times (20/37) = 10,8 \text{ мг/кг или ЧЭД} = 10,8 \text{ мг/кг} \times 37 = 400 \text{ мг/м}^2.$$

Анализ рассмотренного примера свидетельствует, что при правильном определении УНПБ и правильном использовании фактора превращения и коэффициента пересчета получается одинаковый результат, независимо от используемой формулы. ( в данном случае – около 11 мг/кг и, соответственно – 400 мг/м<sup>2</sup>)

Соответственно, если КБ установлен, например, на уровне 5, то:

МРНД – максимальная рекомендованная начальная доза для первой фазы клинических испытаний =  $11,1/5 = 2,22 \text{ мг/кг};$

$$\text{МРНД} = 10,82/5 = 2,16 \text{ мг/кг};$$

$$\text{МРНД} = 10,8/5 = 2,16.$$

Другие примеры расчета МРНД и ЧЭД показаны в таблице 3.

Таблица 2

Преобразование доз для животных в ЧЭД (мг/м<sup>2</sup>)

| Виды животных                | Вес тела (кг) | Границы веса тела (кг) | Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | km  | Стандартизованный фактор превращения BSA-CF |                                 |
|------------------------------|---------------|------------------------|--|-----|---|---------------------------------|
|                              |               |                        |  |     | При расчете ЧЭД делением                    | При расчете ЧЭД путем умножения |
| Взрослый человек             | 60            | ---                    | 1.62                                       | 37  | ---   | ---                             |
| Ребенок                      | 20            | ---                    | 0.80                                       | 251 | ---   | ---                             |
| Мышь                         | 0.020         | 0.011-0.034            | 0.007                                      | 3   | 12.3  | 0.081                           |
| Хомяк                        | 0.080         | 0.047-0.157            | 0.016                                      | 5   | 7.4   | 0.135                           |
| Крыса                        | 0.150         | 0.080-0.270            | 0.025                                      | 6   | 6.2   | 0.162                           |
| Хорек                        | 0.300         | 0.160-0.540            | 0.043                                      | 7   | 5.3   | 0.189                           |
| Морская свинка               | 0.400         | 0.208-0.700            | 0.05                                       | 8   | 4.6   | 0.216                           |
| Кролик                       | 1.8           | 0.9-3.0                | 0.15                                       | 12  | 3.1   | 0.324                           |
| Собака                       | 10            | 5-17                   | 0.50                                       | 20  | 1.8   | 0.541                           |
| Приматы: Мармозетка          | 0.350         | 0.140-0.720            | 0.06                                       | 6   | 6.2   | 0.162                           |
| Беличья обезьяна             | 0.600         | 0.290-0.970            | 0.09                                       | 7   | 5.3   | 0.189                           |
| Бабуин                       | 12            | 7-23                   | 0.60                                       | 20  | 1.8   | 0.541                           |
| Другие обезьяны <sup>2</sup> | 3             | 1.4-4.9                | 0.25                                       | 12  | 3.1   | 0.324                           |
| Микро-свинья                 | 20            | 10-33                  | 0.74                                       | 27  | 1.4   | 0.730                           |
| Мини-свинья                  | 40            | 25-64                  | 1.14                                       | 35  | 1.1   | 0.946                           |

Примечание: 1 – km учитывается только для здоровых детей или, изредка – для здоровых взрослых добровольцев, участвующих в фазе I клинических исследований;  
2 – например, резусы, бесхвостые обезьяны и т.д.

Анализ её данных свидетельствует о том, что при применении основной формулы разница между значениями ЧЭД (мг/кг) в зависимости от массы тела составляет более 25%, а в мг/м<sup>2</sup> – более 24%. При применении km – около 14%. При этом получаются значительно меньшие значения ЧЭД и, соответственно, МРНД, что существенно повышает безопасность МРНД. В связи с этим расчет МРНД для лекарственных средств системного применения, чаще всего, осуществляют с учетом стандартизованного km. Основную формулу применяют только при использовании видов животных, которые не вошли в таблицу 2 или если в испытаниях были использованы нестандартные особи.

При этом ЧЭД рассчитывают по формуле:

$ЧЭД = УНПБ \text{ животного в мг/кг} \times (W_a / W_h)0.33$ , где: - W – вес в кг животного (a) или человека (h).

Например, если в исследованиях на кроликах массой 4.0 кг УНПБ была определена как 25 мг/кг, то  $ЧЭД = 25 \text{ мг/кг} \times (4.0 \div 60)0.33 = 25 \times (0.41) = 10 \text{ мг/кг}$ . При применении стандартного фактора превращения  $ЧЭД = 25 \text{ мг/кг} \times 0,324 = 8.1 \text{ мг/кг}$  или  $ЧЭД = 25/3,1 = 8,06$ . Очевидно, что значение ЧЭД 10 мг/кг на 25 процентов выше, чем значение 8,1 мг/кг. Таким образом, при применении нестандартных животных и КБ, например, равном 10,  $МРНД = ЧЭД/КБ = 10/10 = 1 \text{ мг/кг}$ . Если в эксперименте были использованы животные стандартного веса, то  $МРНД = 8,1/10 = 0,81 \text{ мг/кг}$ . То есть, максимальная рекомендуемая начальная доза для людей ниже, чем при использовании в токсикологических испытаниях нестандартных животных, что способствует снижению риска появления нежелательных эффектов у людей – участников клинических исследований.

Б. Основополагающий принцип для расчета ЧЭД в мг/кг

Помимо дозирования в мг/м<sup>2</sup> часто имеется необходимость дозирования в мг/кг. Расчет ЧЭД в этом случае возможен лишь при наличии данных о межвидовом соответствии УНПБ в мг/кг.

Основная расчетная формула ЧЭД в мг/кг для рассматриваемых в данном разделе лекарственных средств:

$H = A \times (W_a/W_h)(1-b)$ , где:

H - ЧЭД в мг/кг;

A - доза животного мг/кг;

Wh - вес человека, кг;

Wa - вес животного, кг;

B – аллометрическая составляющая.

Данная формула также позволяет рассчитать МПД по показателю ЛД. Например, МПД для ЛД10 =  $ЛД10 \times (W_a/W_h)(1-b)$ .

ЧЭД в мг/кг обычно рассчитывают:

- при пероральном введении лекарства;
- если в состав лекарственного средства, предназначенного для внутрисосудистого введения введения, входят белки с молекулярной массой более 100 000,0 дальтон;

- если токсичность в значительной мере коррелирует с Cmax;

- если имеется четкая корреляция между концентрациями лекарства в плазме (Cmax и AUC) и введенной дозой в мг/кг;

- если МПД, ФАД и минимальная летальная дозы при анализе межвидовой специфичности наиболее четко коррелируют в мг/кг;

- если при расчете ЧЭД в мг/м<sup>2</sup> относительно разных видов животных получен достоверный разброс в значениях. Данная позиция особенно актуальна для лекарственных средств, которые вводятся местно, интраназально, подкожно, внутримышечно. Помимо мг/кг такие лекарства могут дозироваться в мг/площадь введения или в мг по отношению к месту введения (например, по 5 г на вентральную поверхность предплечья);

- если лекарственные средства вводятся в анатомические полости и незначительно всасываются из них (препараты для интратекального, интравезикального, интраокулярного или интраплеврального введения). Для таких лекарственных средств также актуально дозирование в единицах объема (например, в мл) при условии указания концентрации вещества в единице объема (например: интратекальное введение в объеме 0,5 мл 5% раствора).

Как известно, неотъемлемую часть расчета доз лекарственных средств для человека составляет анализ их зависимости от массы тела. Общеизвестно влияние массы тела на величину фактора превращения, поэтому последний применяют при расчете ЧЭД и МРНД с учетом аллометрии.

Аллометрия описывается уравнением  $Y = aWb$ , где:  $Y$  – в которую должен быть возведен результат деления веса животного на вес человека при расчете ЧЭД и МРНД;  
 -  $W$  – вес тела;  
 -  $b$  – аллометрическая составляющая. Коэффициент  $b$  применяют для расчета степени,

$$\text{ЧЭД} = \text{животного УНПБ} \times (W_a/W_h)(1-b).$$

Таблица 3

Примеры расчета ЧЭД и МРНД

| Вид животных | Масса, кг | УНПБ, мг/кг | КБ | Расчет с применением основной формулы  |  | Расчет с применением $km$ |  |  |
|--------------|-----------|-------------|----|--|--|---------------------------|--|--|
|              |           |             |    | ЧЭД и МРНД мг/кг   | ЧЭД и МРНД мг/м <sup>2</sup>   | $km^*$                    | ЧЭД и МРНД мг/кг   | ЧЭД и МРНД мг/м <sup>2</sup>   |
| Крысы        | 0,08      | 75,0        | 5  | ЧЭД = $75 \times (0,08/60)^{0,25} = 14,25$<br>МРНД = $14,25/5 = 2,85$<br>ЧЭД/КБ = $14,25/5 = 2,85$   | ЧЭД = $14,25 \times 37 = 527,25$<br>МРНД = $527,25/37 = 14,25$<br>ЧЭД/КБ = $527,25/37 = 14,25$ | 6                         | ЧЭД = $75 \times (6/37) = 12,16$<br>МРНД = $12,16/5 = 2,43$<br>ЧЭД/КБ = $12,16/5 = 2,43$ | ЧЭД = $12,16 \times 37 = 450,00$<br>МРНД = $450,00/37 = 12,16$<br>ЧЭД/КБ = $450,00/37 = 12,16$ |
| Крысы        | 0,25      | 75,0        | 5  | ЧЭД = $75 \times (0,25/60)^{0,25} = 18,82$<br>МРНД = $18,82/5 = 3,764$<br>ЧЭД/КБ = $18,82/5 = 3,764$ | ЧЭД = $18,82 \times 37 = 696,34$<br>МРНД = $696,34/37 = 18,82$<br>ЧЭД/КБ = $696,34/37 = 18,82$ | 7**                       | ЧЭД = $75 \times (7/37) = 14,19$<br>МРНД = $14,19/5 = 2,84$<br>ЧЭД/КБ = $14,19/5 = 2,84$ | ЧЭД = $14,19 \times 37 = 525,03$<br>МРНД = $525,03/37 = 14,19$<br>ЧЭД/КБ = $525,03/37 = 14,19$ |
| Крысы        | 0,27      | 75,0        | 5  | ЧЭД = $75 \times (0,27/60)^{0,25} = 19,42$<br>МРНД = $19,42/5 = 3,88$<br>ЧЭД/КБ = $19,42/5 = 3,88$   | ЧЭД = $19,42 \times 37 = 718,54$<br>МРНД = $718,54/37 = 19,42$<br>ЧЭД/КБ = $718,54/37 = 19,42$ | 6                         | ЧЭД = $75 \times (6/37) = 12,16$<br>МРНД = $12,16/5 = 2,43$<br>ЧЭД/КБ = $12,16/5 = 2,43$ | ЧЭД = $12,16 \times 37 = 450,00$<br>МРНД = $450,00/37 = 12,16$<br>ЧЭД/КБ = $450,00/37 = 12,16$ |

Наиболее приемлемое значение МРНД – 12,16 мг/кг или 90,00 мг/м<sup>2</sup>, т.к. оно обеспечивает наибольшую безопасность добровольцев при применении в первой фазе клинических исследований.

Примечание: \* - стандартизованный  $km$ ;  
 \*\* -  $km$ , рассчитанный по формуле:  $km = 9.09 \times W^{0.35} = 7$ .

Следует отметить, что:

- изменение аллометрической составляющей от 0.67 до 0.75 оказывает большое влияние на величину фактора превращения для небольших видов грызунов: BSA-SF мыши отличается почти в 2 раза от аналогичного показателя крысы, в то время как BSA-SF кролика практически идентичен такому же показателю обезьяны.

- если при расчете ЧЭД используются данные, полученные на мелких лабораторных грызунах, предпочтительнее применение аллометрической составляющей  $b=0,75$ . Её также применяют при расчете МПД для противоопухолевых средств.

- во всех остальных случаях  $b=0,75$  не достаточно достоверно отражает межвидовые различия, поэтому могут быть применены другие коэффициенты (например,  $b=0,67$ );

- расчет ЧЭД, основанный на  $b = 0.67$  также применяют при использовании данных от нестандартных животных.

Фактор превращения BSA-CF рассчитывают в соответствии с изменением веса животных.

Результаты таких расчетов относительно веса человека в пределах 50-80 кг суммированы в таблице 4, где:

- столбец В - вес животных ;
- столбцы С и D - крайние значения фактора превращения;

- столбец E - стандартный фактор превращения;  
 - столбец F - возможные максимальные отклонения фактора превращения в % от стандартного;

- столбец G – диапазоны масс тела лабораторных животных, допустимые при расчете ЧЭД для человека массой 60 кг.

Таблица 4

Влияние массы тела на преобразование в ЧЭД

| A                          | B                             | C                         | D     | E                                     | F   | G  |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------|---------------------------------------|---|--|
| Виды лабораторных животных | Стандартный вес животного, кг | Фактор превращения BSA-CF |       | Стандартный фактор превращения BSA-CF | Максимальное отклонение BSA-CF от стандартного, % | Диапазон масс тела животных, допустимый при расчете ЧЭД на человека массой 60 кг |
| Мышь                       | 0.018- 0.033                  | 0.060                     | 0.089 | 0.081                                 | -22%  | 0.015-0.051  |
| Крыса                      | 0.090-0.400                   | 0.106                     | 0.213 | 0.162                                 | -35%  | 0.123-0.420  |
| Кролик                     | 1.5-3.0                       | 0.269                     | 0.395 | 0.324                                 | +22%  | 1.0-3.4  |
| Обезьяна                   | 1.5-4.0                       | 0.319                     | 0.435 | 0.324                                 | +34%  | 1.0-3.4  |
| Собака                     | 6.5-13.0                      | 0.437                     | 0.641 | 0.541                                 | -19%  | 4.7-16.2   |

В токсикологических экспериментах зачастую используются лабораторные крысы. В таблице 5 показаны изменения BSA-CF при не соответствии веса человека 60 кг (отклонения от стандартной массы в пределах  $\pm 10\%$  и  $\pm 20\%$ ). Эти данные показывают, что при использовании животных стандартной массы (150-250 г) значения BSA-CF колеблются в пределах от 0,126 до 0,174, что входит в стандартизованные пределы отклонения  $\pm 10\%$  и  $\pm 20\%$ .

Следует также обратить внимание на отсутствие прямой зависимости BSA-CF от веса человека. Так например, в соответствии с дан-

ными таблицы 5, при преобразовании УНПБ крыс массой 0,1 кг в ЧЭД BSA-CF для людей с массой тела от 50 до 80 кг колеблется в пределах от 0,110 до 0,129. То есть при расчете ЧЭД нет большой необходимости делать перерасчеты на отдельные весовые категории людей.

Таблицей 5 не пользуются, если в токсикологические эксперименты случайно попали особи с очень большими отклонениями в массе тела. В этом случае фактор превращения рассчитывают по формуле:

$$BSA-CF = (W_a/W_h)0.33, \text{ где}$$

- W – вес в кг

Фактор превращения BSA-CF при расчете ЧЭД для людей массой от 50 до 80 кг  
на основе данных токсикологических испытаний на крысах

| ЧЭД = УНПБ животного x (Wa/Wh)(1-b), b = 0.67 |                        |       |       |       |       |       |       |             |
|---|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| Стандартный BSA-CF - 0.162                    | ± 10%                  |       |       |       |       |       |       | 0.146-0.178 |
|   | ± 20%                  |       |       |       |       |       |       | 0.130-0.194 |
| Вес тела крыс (кг)                            | Вес тела человека (кг) |       |       |       |       |       |       |             |
|   | 50                     | 55    | 60    | 65    | 70    | 75    | 80    |             |
|   | BSA-CF                 |       |       |       |       |       |       |             |
| 0.090   | 0.124                  | 0.120 | 0.117 | 0.114 | 0.111 | 0.109 | 0.106 |             |
| 0.100   | 0.129                  | 0.125 | 0.121 | 0.118 | 0.115 | 0.113 | 0.110 |             |
| 0.110   | 0.133                  | 0.129 | 0.125 | 0.122 | 0.119 | 0.116 | 0.114 |             |
| 0.120   | 0.137                  | 0.132 | 0.129 | 0.125 | 0.122 | 0.119 | 0.117 |             |
| 0.130   | 0.140                  | 0.136 | 0.132 | 0.129 | 0.126 | 0.123 | 0.120 |             |
| 0.140   | 0.144                  | 0.139 | 0.135 | 0.132 | 0.129 | 0.126 | 0.123 |             |
| 0.150   | 0.147                  | 0.142 | 0.138 | 0.135 | 0.132 | 0.129 | 0.126 |             |
| 0.160   | 0.150                  | 0.146 | 0.141 | 0.138 | 0.134 | 0.131 | 0.129 |             |
| 0.170   | 0.153                  | 0.149 | 0.144 | 0.141 | 0.137 | 0.134 | 0.131 |             |
| 0.180   | 0.156                  | 0.151 | 0.147 | 0.143 | 0.140 | 0.137 | 0.134 |             |
| 0.190   | 0.159                  | 0.154 | 0.150 | 0.146 | 0.142 | 0.139 | 0.136 |             |
| 0.200   | 0.162                  | 0.157 | 0.152 | 0.148 | 0.145 | 0.141 | 0.138 |             |
| 0.210   | 0.164                  | 0.159 | 0.155 | 0.151 | 0.147 | 0.144 | 0.141 |             |
| 0.220   | 0.167                  | 0.162 | 0.157 | 0.153 | 0.149 | 0.146 | 0.143 |             |
| 0.230   | 0.169                  | 0.164 | 0.159 | 0.155 | 0.152 | 0.148 | 0.145 |             |
| 0.240   | 0.172                  | 0.166 | 0.162 | 0.157 | 0.154 | 0.150 | 0.147 |             |
| 0.250   | 0.174                  | 0.169 | 0.164 | 0.160 | 0.156 | 0.152 | 0.149 |             |
| 0.260   | 0.176                  | 0.171 | 0.166 | 0.162 | 0.158 | 0.154 | 0.151 |             |
| 0.270   | 0.179                  | 0.173 | 0.168 | 0.164 | 0.160 | 0.156 | 0.153 |             |
| 0.280   | 0.181                  | 0.175 | 0.170 | 0.166 | 0.162 | 0.158 | 0.155 |             |
| 0.290   | 0.183                  | 0.177 | 0.172 | 0.168 | 0.164 | 0.160 | 0.157 |             |
| 0.300   | 0.185                  | 0.179 | 0.174 | 0.179 | 0.165 | 0.162 | 0.158 |             |
| 0.310   | 0.187                  | 0.181 | 0.176 | 0.171 | 0.167 | 0.163 | 0.160 |             |
| 0.320   | 0.189                  | 0.183 | 0.178 | 0.173 | 0.169 | 0.165 | 0.162 |             |
| 0.330   | 0.191                  | 0.185 | 0.180 | 0.175 | 0.171 | 0.167 | 0.163 |             |
| 0.340   | 0.193                  | 0.187 | 0.181 | 0.177 | 0.172 | 0.169 | 0.165 |             |
| 0.350   | 0.194                  | 0.188 | 0.183 | 0.178 | 0.174 | 0.170 | 0.167 |             |
| 0.360   | 0.196                  | 0.190 | 0.185 | 0.180 | 0.176 | 0.172 | 0.168 |             |
| 0.370   | 0.198                  | 0.192 | 0.187 | 0.182 | 0.177 | 0.173 | 0.170 |             |
| 0.380   | 0.200                  | 0.194 | 0.188 | 0.183 | 0.179 | 0.175 | 0.171 |             |
| 0.390   | 0.202                  | 0.195 | 0.190 | 0.185 | 0.180 | 0.176 | 0.173 |             |
| 0.400   | 0.203                  | 0.197 | 0.191 | 0.186 | 0.182 | 0.178 | 0.174 |             |
| 0.410   | 0.205                  | 0.199 | 0.193 | 0.188 | 0.183 | 0.179 | 0.175 |             |
| 0.420   | 0.207                  | 0.200 | 0.194 | 0.189 | 0.185 | 0.181 | 0.177 |             |
| 0.430   | 0.208                  | 0.202 | 0.196 | 0.191 | 0.186 | 0.182 | 0.178 |             |
| 0.440   | 0.210                  | 0.203 | 0.197 | 0.192 | 0.188 | 0.183 | 0.180 |             |
| 0.450   | 0.211                  | 0.205 | 0.199 | 0.194 | 0.189 | 0.185 | 0.181 |             |
| 0.460   | 0.213                  | 0.206 | 0.200 | 0.195 | 0.190 | 0.186 | 0.182 |             |

Выбор наиболее подходящих видов лабораторных животных

После расчета ЧЭД для каждого вида использованных лабораторных животных на основе УНПБ из наиболее информативных и достоверных токсикологических испытаний, следующий шаг - выбор ЧЭД для последующего определения МРНД. ЧЭД выбирают из множества соответствующих данных, полученных от различных видов животных.

Факторы, которые могут повлиять на выбор соответствующих видов, включают:

- различия в абсорбции, распределении, метаболизме и экскреции (ADME) лекарственных средств между видами животных, полученные в эксперименте;

- опыт работы, который сможет показать перспективность тех или иных моделей для предсказания токсичности на человеке. Например, выбор подходящих видов лабораторных животных для проведения испытаний не-

которых видов продукции, полученной из человеческих тканей (в т.ч., человеческих протенинов), предполагает рассмотрение различных факторов (например, наличие специальных рецепторов или особенности поверхности антигена), специфичных для данной продукции.

Следует обратить внимание на то, что доклинические испытания фармакокинетики, как правило, не дают исчерпывающего представления об абсорбции, распределении, элиминации исследуемого препарата на людях. Возможно лишь получение сравнительных данных по метаболизму в испытаниях *in vitro*. Эти данные являются одним из важнейших факторов выбора вида лабораторных животных для последующего расчета ЧЭД.

Например, при оценке безопасности фосфотионата в качестве наиболее подходящего вида рассматриваются обезьяны, так как по показателям метаболизма в испытаниях *in vitro* они наиболее сопоставимы с людьми. При этом испытания на грызунах игнорируются.

Таблица 6

Фактор превращения BSA-CF в зависимости от аллометрической составляющей  $b$  у наиболее широко используемых видов лабораторных животных

| BSA-SF   |             |                 | $b$ (от 0.67 до 0.75) |       |            |
|----------|-------------|-----------------|-----------------------|-------|------------|
| Виды     | Вес (кг)    | Стандарт BSA-SF | $b = 0.67$            |       | $b = 0.75$ |
| Мышь     | 0.018-0.033 | 0.081           | 0.075                 | 0.141 | 1.88       |
| Крыса    | 0.09-0.40   | 0.162           | 0.156                 | 0.245 | 1.57       |
| Кролик   | 1.5-3       | 0.324           | 0.33                  | 0.43  | 1.30       |
| Обезьяна | 1.5-4       | 0.324           | 0.37                  | 0.47  | 1.27       |
| Собака   | 6.5-13.0    | 0.541           | 0.53                  | 0.62  | 1.17       |

Применение коэффициента безопасности

КБ применяют для выявления уровня реальной безопасности людей, участвующих в первой фазе клинических исследований. Как указывалось выше, его используют в формуле расчета МРНД. КБ допускает учет вариабельности при экстраполяции результатов испытаний токсичности на животных на клинические исследования если:

1) не известно, изменится ли фармакологическая чувствительность при применении лекарства у человека по сравнению с животными;

2) при наличии трудностей в точном определении токсических эффектов у животных (в т.ч., головной боли, миалгии, психических расстройств);

3) наличии различий в плотности или аффинитете рецепторов;

4) возможности непредвиденных токсических эффектов;

5) наличии межвидовых различий ADME лекарственных средств. Последние могут быть нивелированы путем снижения МРНД.

При отсутствии КБ вместо него обычно применяют цифру 10. Это исторически зафиксированный уровень, но его использование должно быть обосновано.

КБ, равный 10 может применяться не во всех случаях. Его можно повысить или снизить. Изменение КБ относительно 10 (особенно – ниже 10) должно быть обосновано. С целью повышения наглядности возможно оформление специальной шкалы с результатами сравнительного анализа.

#### Повышение коэффициента безопасности

Значение КБ может превышать 10 в следующих случаях:

Крутой характер зависимости «доза-ответ» при изучении токсичности. Т.е. если при незначительном увеличении дозы токсичность резко повышается, то, соответственно, повышается риск применения лекарственного средства у человека. В соответствии с этим значение КБ должно превышать 10.

Высокая токсичность вообще и высокая степень возможности избирательной токсичности относительно отдельных внутренних органов.

Токсическое действие, выявляемое только при патоморфологических исследованиях.

Значительные межвидовые различия токсических концентраций в плазме.

Вариабельность бионакопления: наличие значительных межвидовых различий в бионакоплении.

Нелинейная фармакокинетика.

Выявление необратимых токсических изменений хотя бы в одной дозе.

Наличие смертности

Непредвиденная (беспричинная смертность)

Выявление новых терапевтических мишеней при проведении токсикологических испытаний.

Наличие ограничений в выборе доклинических моделей токсичности: некоторые классы биологических препаратов могут иметь

ограничения по межвидовой чувствительности или показывать иммуногенность, или имеется риск проявления неизвестных механизмов действия в ходе клинических исследований из-за биологических различий между животными и людьми.

Следует отметить, что при наличии оснований по нескольким из выше перечисленных пунктов КБ увеличивают многократно.

#### В. Снижение коэффициента безопасности

КБ может быть ниже 10 если:

- предлекарство относится к широко применяемому классу и очень близко к остальным его представителям. Внутри класса оно должно иметь одинаковый путь введения, курс, продолжительность введения, сходный метаболический профиль и бионакопление; сходный профиль токсичности у всех использованных видов лабораторных животных;

- токсикологическое исследование высоко калибровано;

- при изучении токсичности был осуществлен тщательный мониторинг, симптомы были обратимы, токсичность предсказуема, данные демонстрируют дозо-зависимую взаимосвязь без видоспецифично;

- УНПБ было определено на основе изучения токсичности продолжительностью, сравнимой с клиническими исследованиями на здоровых волонтерах. При этом высшая граница безопасности должна входить в УНПБ. Подобный подход позволяет достоверно прогнозировать возможность кумулятивной токсичности.

#### Фармакологически активная доза

Полученную расчетным путем МРНД целесообразно оценивать относительно ФАД. Следует также отметить, что, если ФАД получена в результате исследований *in vivo*, то она может применяться при расчете ЧЭД с применением BSA-CF. В этом случае ФАД вставляют в формулу вместо УНПБ и ЧЭД может быть равен МРНД.

ФАД может служить высоко чувствительным индикатором потенциальной токсичности (иногда – более, чувствительным, чем УНПБ) если токсическое действие является следствием выраженных фармакологических эффектов

(например, при изучении вазодилататоров, антикоагулянтов, моноклональных антител, факторов роста и т.д.). Этот случай может служить основанием для снижения МРНД.

#### Примеры расчетов ЧЭД

В этом разделе вновь представлены некоторые образцы расчетов доз, основанные на стандартизированных факторах.

Пример 1: Превращение дозы в мг/кг в мг/м<sup>2</sup>.

Формула: доза мг/кг × km = мг/м<sup>2</sup>

превращаемая доза 30 мг/кг у собаки: 30 × 20 = 600 мг/м<sup>2</sup>

превращаемая доза 2.5 мг/кг у человека: 2.5 × 37 = 92.5 мг/м<sup>2</sup>

Пример 2: Расчет ЧЭД в мг/кг в два шага

Формула: ЧЭД мг/м<sup>2</sup> = УНПБ мг/кг × km животного. ЧЭД мг/кг = ЧЭД мг/м<sup>2</sup> ÷ km человека

Если УНПБ у собаки составляет 15 мг/кг, то ЧЭД = (15 × 20) ÷ 37 = 300 мг/м<sup>2</sup> ÷ 37 = 8 мг/кг

Пример 3: Расчет ЧЭД в мг/кг в один шаг

Метод деления:

ЧЭД = УНПБ мг/кг ÷ [km человека/km животного]

15 мг/кг у собаки: ЧЭД = 15 мг/кг ÷ 1.8 = 8 мг/кг

50 мг/кг у крысы: ЧЭД = 50 мг/кг ÷ 6.2 = 8 мг/кг

50 мг/кг у обезьяны: ЧЭД = 50 мг/кг ÷ 3.1 = 16 мг/кг

Метод умножения

ЧЭД = УНПБ мг/кг × [km животного/km человека]

15 мг/кг у собаки: ЧЭД = 15 мг/кг × 0.541 = 8 мг/кг

50 мг/кг у крыс: ЧЭД = 50 мг/кг × 0.162 = 8 мг/кг

50 мг/кг у обезьян: ЧЭД = 50 мг/кг × 0.324 = 16 мг/кг

#### Выбор формул для расчета МРНД

Как указывалось ранее, для расчета МРНД используется одна формула:

МРНД = ЧЭД/КБ.

Однако, для расчета ЧЭД имеется несколько формул.

Основная формула:

ЧЭД мг/кг = УНПБ × (Wa/Wh)(1-b); ЧЭД мг/м<sup>2</sup> = ЧЭД мг/кг × km человека,

применяется при использовании в токсикологических испытаниях нестандартных животных (т.е. видов животных, не вошедших в таблицы 1 – 6, или если их масса выходит за пределы стандартной).

Если применяются стандартные животные, то используют формулы расчета ЧЭД, в которые введены коэффициенты km и BSA-SF:

ЧЭД мг/кг = УНПБ × (km крысы/km человека); ЧЭД мг/м<sup>2</sup> = ЧЭД мг/кг × km человека.

ЧЭД мг/кг = УНПБ × BSA-SF; ЧЭД мг/м<sup>2</sup> = ЧЭД мг/кг × km человека.

ЧЭД мг/кг = УНПБ / BSA-SF; ЧЭД мг/м<sup>2</sup> = ЧЭД мг/кг × km человека..

При применении коэффициентов km и BSA-SF целесообразно производить расчеты с использованием всех трех формул и выбрать для расчета МРНД наименьшее значение ЧЭД. В этом случае повышется безопасность начальной дозы для первой фазы клинических исследований.

#### Литература:

1. Guideline for Industry: Estimating the Most Safety Starting Doze in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy volunteers. July 2005 Pharmacology and Toxicology. FDA, Center for Drug Evaluation and research (CDER), July, 2005.
2. Non-clinical Safety Investigation for the direct of human clinical trials and Marketing Authorization for Pharmaceutical Products. EMEA. ICH Topic M3 (R2), July, 2008.

#### КЛИНИКАЛЫҚ СЫНАҚТАРДЫҢ БІРІНШІ ФАЗАСЫНА АРНАЛҒАН МӨЛШЕРЛЕМЕНІ ЕСЕПТЕУ

С.Н. Шин

ҚР ДМ «Дәрілік құралдар, медицинаға арналған бұйымдар және медициналық техниканы сараптау ұлттық орталығы» ӨШЖ-дегі РМК, Алматы қ.

Бұл мақала клиникалық зерттеулердің бірінші фазасына арналған ең жоғары ұсынылатын бастапқы мөлшерлемесін есептеу алгоритмінің негіздерін және еріктілердің қауіпсіздігіне кепілдік ету мақсатында осы

мөлшерлемені жасауға қатысты ұсыныстарды қамтиды.

Сипатталатын процесс тек ЖҰБМ есебіне ғана ерікті сау ересектерге немесе жүйелі енгізуге арналған жаңа дәрілік құралдардың клиникалық зерттеулерінің бірінші фазасына қатысатын ерікті емделушілерге қолданылады. Бұл әдіс жануарларға жүргізілген сынақтардан кейін жүзеге асырылады. Бұл әдіс физиологиялық концентрацияларда немесе алдын алу вакциналарына пайдаланылатын эндогенді гормондардың және протеиндердің (яғни, рекомбинантты факторларға) ЖҰБМ есебіне қолданылмайды.

ЖҰБМ есептеген кезде барлық маңызды клиникаға дейінгі (клиникалық емес) мәліметтер, оның ішінде ФБМ мен токсикологиялық профиль жөніндегі ақпарат, жануардың кемінде екі түрінде алынған токсикокинетика және фармакинетика (сіңу, тарату, зат алмасу және өсіру) жөніндегі мәліметтер пайдаланылады.

Клиникалық зерттеулердің алғашқы фазасына арналған бастапқы мөлшерлеменің есептеп шығарылған ЖҰБМ мәніне сәйкес келуі шарт емес, дегенмен, асып кетпеуі тиіс. Яғни, ЖҰБМ есебі, алдымен, клиникалық зерттеулердің алғашқы фазасындағы мөлшерлеу шегін анықтау үшін қажет.

Сандық үлгілеуді пайдалана отырып адамдарға алдын ала дәрілерді мөлшерлеудің фармакокинетикалық үлгісін жасауға жол беріледі. Мөлшерлеу үлгілері алғашқы мөлшерлеменің қауіпсіздігін бағалау барысында пайдаланылады. Адам мен жануардың фармакокинетикасының сәйкестігін бағалауда әдетте келесідей қиындықтар туындайды: биокор айтарлықтай өзгешеленуі мүмкін, улы әсердің механизмі соңына дейін зерттелмеуі мүмкін (мысалы, шеткері сақтаулы қорлардағы қор) және/немесе бастапқы дәріде жоқ жаңа метаболиттің пайда болуы. Осыған байланысты бастапқы дәріде плазмаға негізделген фармакокинетикалық үлгіге сенімге бастапқы мөлшерлемені анықтауда белгілі бір шектеулер қойылған. Фармакокинетика мәліметтерін өңдеу нәтижесінде алынған ЖҰБМ айтарлықтай негізделген болатындай өңделеді. Алайда, адам рецепторлары мен жануар рецепторларының сезімталдығы мен тығыздығы арасында айырмашылық болған кездің өзінде клиникаға дейінгі мәліметтердің зерттелетін препараттың адам плазмасына шоғырланудың қауіпсіз деңгейін болжауға мүмкіндік беретінін атап өткен жөн.

## DOSE CALCULATION FOR FIRST PHASE OF CLINICAL TESTS

S.N. Shin

National center of examination of medical drugs, products of medical purpose and medical technics MH RK, Almaty

This article covers bases of algorithm of calculation of the maximal recommended initial dose (MRID) for the first phase of clinical researches and recommendation to development of this dose with the purpose of safety guarantee of volunteers.

Described process is used only to calculation of MRID for adult healthy volunteers or volunteers-patients participating in the first phase of clinical researches of new medical drugs for system injection. It is made after the carrying out of animal tests. This approach is not used to calculation MRID of endogenic hormones and proteins (i.e. recombinant factors) in the physiological concentration or prophylactic vaccines.

For calculation of maximal recommended initial dose, all important pre-clinical data (not clinical) were used including the information on pharmacological active dose and toxicological profile, data on toxicokinetics, received in not less tow types of animals and pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism and excretion)

It is necessary to note that the initial dose for the first phase of clinical tests does not have to correspond to the alculated MRID, but it should not exceed it. That is, calculation of MRID, first of all, is necessary for definition of the highest border of dosing in the first phase of clinical tests.

Development of pharmacokinetic models of dosing of pre-medicines in patients with application of quantitative modelling is assumed. Models of dosing are used for safety estimation of the first dose. Estimation of conformity of pharmacokinetics of human and animals, as a rule, meets following complexities: biosaving can strongly differ, mechanism of toxic action (for example, saving in peripheral depots) and/or occurrence of new metabolite, absent in initial medicine can be not completely studied. In this connection, the pharmacokinetic models based on initial medicine in plasma for definition of initial doses have the certain limitations. MRID is modeled, which received as a result of data processing of pharmacokinetics. However, in spite of distinctions between sensitivity and density of human receptors and animal receptors, pre-clinical data allow to predict safe level of concentration of tested preparation in human plasma.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ЛАБОРАТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ



Лаборатория фармакологических испытаний проводит различные исследования по контролю качества поступающих на регистрацию/перерегистрацию лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения в соответствии с установленными требованиями с целью получения объективных и достоверных данных об их эффективности и безопасности.

**Что мы испытываем и проверяем?**

В лаборатории фармакологических испытаний проводится работа в следующих направлениях:

**1. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов**

Лаборатория организует проведение клинических исследований биоэквивалентности в соответствии с нормативными правилами проведения клинических исследований в РК, принципами надлежащей клинической практики (GCP) и международными стандартами:

- Разработка дизайна исследования и всех необходимых документов;
- Подготовка Протокола клинических исследований биоэквивалентности;
- Подготовка Формы Информированного согласия на основе полной информации о ЛС;
- Контроль за отбором проб биологических образцов;
- Разработка и валидация метода количественного определения действующих веществ и их метаболитов в биологических образцах и их анализ;
- Расчет фармакокинетических параметров и статистическая обработка результатов;
- Подготовка отчета о результатах исследования в соответствии с национальными и международными требованиями;

**2. Фармакокинетические исследования**

Лаборатория проводит фармакокинетические исследований по определению абсолютной и отно-

сительной биодоступности препаратов в различных лекарственных формах в эксперименте по решению Фармакологического центра, распределение и метаболизм препаратов на предклиническом этапе и первых фазах клинических испытаний и на этапе их регистрации. На различных видах животных (мыши, крысы, кролики) проводится количественное определение содержания действующих веществ в биологических жидкостях и тканях. Исследования проводятся в соответствии с требованиями нормативной документации, принятыми в РК.

### **3. Сравнительные исследования кинетики «Растворение»**

Исследования оценки эквивалентности генерических лекарственных средств на основе изучения сравнительной кинетики растворения в условиях *in vitro* применяются в дополнение к исследованиям биоэквивалентности при оценке эффективности и безопасности воспроизведенных препаратов, а также для сравнения эквивалентности различных дозировок лекарственного средства.

### **4. Исследования безопасности лекарственных средств (острая, подострая, хроническая токсичность, аллергенность)**

В лаборатории проводятся различные токсикологические исследования (острая токсичность, подострая, субхроническая, хроническая токсичности; кумулятивное действие; местнораздражающее действие; аллергенность; тератогенность; эмбриотоксичность; гонадотоксичность; пирогенность) с учетом норм и правил, применяемых в международной практике.

### **5. Доклинические исследования фармакологической активности лекарственных средств**

Изучение сравнительной противомикробной активности лекарственных средств, а также противогрибковой, противовоспалительной, спазмолитической, антигипертензивной, гемолитической и других видов фармакологической активности.

Лаборатория располагает современным оборудованием - ВЭЖХ (Agilent США), спектрофотометры UV (Shimadzu Япония), спектрофотометр люминесцентный (Perkin Elmer Великобритания); pH-метр (Sartorius, Германия), весы электронные аналитические (Sartorius Германия), центрифуга (Heraeus Германия), цифровая станция для люминесцентной микроскопии с программно-компьютерным обеспечением (Carl Zeiss Германия), титраторы автоматические (Schot Германия), морозильная камера лабораторная до -860С (Nuair Inc Корея), сухожаровые стерилизаторы (Германия), орбитальный встряхиватель (IKA-WERKE Германия), система получения очищенной и сверхчистой воды (Sartorius Германия).

В соответствии с принципами GLP лаборатория работает по отработанным Стандартным Операционным Процедурам (СОПы), которые постоянно пересматриваются и обновляются.

**www.dari.kz**

УДК 616:33-002:615.32

## МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ ПК «ФИРМЫ «КЫЗЫЛМАЙ»

*Г.П. Павелковская*

kyzylmay@reception.com

ПК «Фирма «Кызылмай», Республика Казахстан, г. Алматы

Проведен анализ врачебных наблюдений (1992-2003гг.) применения фармпрепаратов ПК «Фирма «Кызылмай» в гастроэнтерологии. Исследования проведены на клинических базах России, Беларуси и Казахстана. Мониторинг результатов врачебных наблюдений подтвердил высокую лечебную эффективность масла «Кызыл май», олеогелей и суппозиторий на основе фитопилофильных экстрактов при лечении разных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Лекарственные средства на основе растительного сырья – эволюционно физиологичны, поэтому способны эффективно влиять на различные патологические процессы. Многие из них содержат оптимальные сочетания БАВ и наряду с избирательным действием обладают жизнеобеспечивающей активностью: иммуностимулирующей, противовоспалительной, регенеративной и дренажной. Входящие в состав фитопрепаратов биоактивные компоненты не только участвуют во многих фазах биохимического обмена, но и нормализуют информационную трансмиссию обменных процессов. Немаловажным является и тот факт, что большинство из фитопрепаратов при значительной фармакологической активности обладают высокой биодоступностью и минимальным негативным воздействием.

Обладая широким диапазоном фармакотерапевтического потенциала (триггерного механизма), возможностью и безопасностью орального введения, фитопрепараты находят преимущественное применение в клинике желудочно-кишечных заболеваний, как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами других групп. Следует отметить, что в составе комплексной терапии фитопрепараты не только усиливают направленные специфические эффекты, но и ослабляют негативные реакции применяемых с ними лекарственных средств. В этой связи фитосредства пользуются спросом и имеют вполне обоснованную перспективу в ближайшем будущем.

Производственный кооператив (ПК) «Фирма «Кызылмай» с самого начала специализировался на разработке и производстве

оригинальных лечебно-профилактических средств (ОТС) на основе фитопилофильных комплексов БАВ, преимущественно гастроэнтерологического профиля. Многие виды выпускаемых нами препаратов нашли достаточно широкое применение в лечебной практике: среди них полифитовое масло «Кызыл май» во флаконах 50 мл и в капсулах по 0,5 г № 30 («Кызыл май – капс»); масла облепихово – шиповниковое и облепиховое; масло «КМ–Хипил»; суппозитории «КМ–Калефит», «КМ–Сеннофит», «КМ–Липофит», сироп «КМ–Иммунофит»; фито–чай; миксовые медовые композиции и ряд других средств. Продукция фирмы известна в России, Белоруссии, Киргизии, Узбекистане.

С начала внедрения первого разработанного нами препарата, полифитового масла «Кызыл май», фирма аккумулирует весь объем клинических наблюдений. На базе собранных материалов проведены две клинические конференции. Одна в Республике Казахстан (г.Алматы 1995г.), другая в Республике Беларусь (г.Минск 1996г.) и выполнено свыше 10 диссертационных работ, в том числе, докторских.

Доклиническими и клиническими исследованиями подтверждено, что биоактивные соединения растений необходимы человеку для адаптации к изменениям в окружающей среде. Растения обладают колоссальной приспособляемостью, лабильными биохимизмом и метаболизмом. Кроме того, они способны аккумулировать, адаптировать и транспортировать разнообразную информацию животным и человеку. Именно эти свойства растений обе-

спечивают фитопрепаратам значительные преимущества.

Первым из разработанных нами препаратов стало полифитовое масло «Кызыл май». Более чем двадцатилетний опыт его успешного применения в лечебной практике подтвердил эффективность и расширил перечень показаний. Тем не менее, основными показаниями к назначению полифитового масла «Кызыл май» остаются нарушения и заболевания системы пищеварения. Так при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на клинических базах г. Минска, кроме активной репарации, отмечено регулирующее влияние на желудочную секрецию. Этот факт послужил основанием рекомендовать препарат в качестве высокоактивного репаративного, противовоспалительного и нормоцидного средства (Капралов Н.В., Савченко А.В. г. Минск 1996г.). По данным М.Н. Соковича применение полифитового масла «Кызыл май» в терапии язвенной болезни сокращает время заживления на 60-65 %, а уже к третьему дню терапии снимает болевой синдром. Еще более эффективен препарат «Кызыл май-капс» - полифитовое масло «Кызыл май» в мягких желатиновых капсулах. В сочетании с удобством применения, уменьшением в 5-7 раз курсовой дозы, «Кызыл май – капс» длительнее сохраняет активность и более эффективен, за счет микрокапсулирования (*in vivo*) и повышения биодоступности. По наблюдениям профессоров И.Н. Гришина и Г.П. Кузурова (БелГИУВ, 1996г.) отмечено, что при эндоскопическом введении полифитового масла «Кызыл май» (курсом 5-7 процедур), после 1-2 сеансов исчезает болевой синдром, при дальнейшем применении дно язвы очищается, наполняется сочной грануляцией с полным заживлением к 10-13 дню. При этом одновременно проявляется выраженное противовоспалительное и антибактериальное действие масла «Кызыл май».

М.Н.Саковичем (БелГИУВ, 1996г.) проанализированы результаты лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки 32 пациентов с длительностью болезни 5-10 лет. Больным экспериментальной группы назначали фамотидин 40 мг в день и масло «Кызыл май» по 1 ч. л. 3-4 раза в день, на ½ стакана кефира за час до еды. В контрольной группе были на-

значены фамотидин 40 мг в день, маалокс, де-нол, трихопол, витамины группы В, экстракт алоэ. Критерием эффективности считали достижение клинической и эндоскопической ремиссии. Контроль проводили на 4-5 день и на 10-14 день. При этом у больных экспериментальной группы болевой синдром исчезал к 1-3 дню, диспептические расстройства к 5-7 дню, полное рубцевание язвы констатировано к 14-17 дню. В контрольной группе соответственно к 4-5 дню, далее к 10-11 дню, а полное рубцевание на 18-25 день. Все пациенты, получавшие полифитовое масло «Кызыл май», отмечали более комфортное самочувствие и отсутствие побочных эффектов.

В гастроэнтерологическом отделении клинической больницы (МСЧ, ЗИЛ, г.Москва) В.П. Хорошиловой проводилось лечение маслом «Кызыл май» 136 пациентов с язвенной болезнью желудка и язвенным колитом (по 15-20 мл 2 раза в день за час до еды). При включении полифитового масла «Кызыл май» в комплексную терапию срок рубцевания язвенного дефекта сокращался на 38-42 %. При язвенном колите полифитовое масло «Кызыл май» вводили ректально по 20-30 мл. У пролеченных больных достигнуто значительное улучшение, у 72% - полное восстановление слизистой. Осложнений и побочных реакций не было.

Аналогичные результаты были получены к.м.н. Мусиной С.Е. (ОЗ «Предтеча» г. Москва, 1995г.) при терапии 28 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (по схеме приема: 1 ч. л. 3 раза в день за 30 минут до еды, на ½ стакана кефира, курсом 2-3 недели). У большинства пациентов уже к 3-4 дням исчезали боли, изжога, раздражительность, улучшились сон, аппетит и настроение. К концу 2 недели у 17, а к концу третьей недели уже у 26 пациентов отмечено рубцевание язвы.

Наибольший интерес представляет наблюдение врачей в детских лечебных учреждениях г.Москвы и Московской области. В гастроэнтерологическом отделении детской клинической больницы №38 г.Москвы С.Л. Бушуевой и В.И. Голоденко получены весьма обнадеживающие результаты при лечении полифитовым маслом «Кызыл май» 43 детей в возрасте от 3 до 15 лет с разной желудочно-кишечной патологией:

- дискинезия желчного пузыря – 18 детей;
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 2;
- хронический гастрит – 7;
- хронический дуоденит – 3;
- хронический гастродуоденит – 5;
- проктосигмоидит – 3;
- трещины ануса – 5.

Полифитовое масло «Кызыл май» было включено в комплексную схему лечения по ½ -1 ч. л. 3 раза в день с кисломолочными продуктами (50-100 мл) за час до еды, курсами 2-3 недели. При протосигмоидите и трещинах ануса вводили ректально (по 5-10 мл). Дети хорошо переносили препарат и уже к 4 дню не поступало жалоб на боли, тошноту, отсутствие аппетита, нарушения стула. Лабораторно и инструментально было подтверждено значительное ускорение сроков выздоровления у всех детей. Благодаря потенцированию маслом «Кызыл май» противовоспалительного, регенеративного, обезболивающего действия заметно улучшилось качество лечения. Полученные данные позволяют считать целесообразным включение полифитового масла «Кызыл май» в терапию желудочно-кишечных заболеваний у детей.

Не менее результативным оказалось применение полифитового масла «Кызыл май» при гастродуоденальной патологии у детей в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ, г.Москва) доктором В.А. Калининцевой. Под наблюдением находились 15 детей от 8 до 14 лет, из них у 12 гастродуоденит в стадии обострения, у 3 – эрозивный гастрит. Полифитовое масло «Кызыл май» назначали по схеме: 1 ч. л. на ½ стакана кефира за час до еды 3 раза в день, курсом 3 недели. У детей с гастродуоденитом уже на 2-3 сутки исчезли боли и тошнота. К 5-6 дню восстановился аппетит и сон, повысилась активность. Явления обострения купировались к 8-10 дням. При эрозивном гастрите болевой синдром исчез на 2-3 день, диспептические явления к 4-5 дню. Полная эпителизация эрозии у всех троих наступила к 9-10 дню, что подтверждено эндоскопически. Анализ проведенных исследований дает основание утверждать, что полифитовое масло «Кызыл май» обладает явно вы-

раженным противовоспалительным, спазмолитическим, местоанестезирующим, регенеративным и седативным действием. Результаты лечения имеют достаточно оснований для включения Масла «Кызыл май» в терапию гастродуоденальных заболеваний у детей.

Безусловно, большее количество наблюдений за применением масла «Кызыл май» и расширением диапазонов его использования проведено в Казахстане.

В торокоабдоминальном отделении НЦХ им. А.Н. Сызганова зав. отделением П.П. Лукьянченко пролечено 20 больных (9 - с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 7-с заболеваниями прямой кишки, 4 – с послеоперационными ранами). В комплекс лечения входили: диета, антоциды и полифитовое масло «Кызыл май» (по 1 ч. л. на ½ стакана кефира или на 1 десертную ложку меда, 4-6 раз в сутки, за час до еды). В контрольной группе, аналогичной по патологии, пациенты получали такую же терапию, за исключением масла «Кызыл май». Клинические симптомы болезни быстрее исчезали в экспериментальной группе. Уже в первые сутки существенно уменьшились или исчезли боли, изжога, диспепсические явления, улучшилось настроение, аппетит, сон. В контрольной группе эти улучшения появлялись только на 5-7 сутки.

Полифитовое масло «Кызыл май» внутрь и суппозитории «КМ-Калефит», «КМ с прополисом» и «КМ-Липофит» были назначены 4 больным с парапроктитом, 2 – с геморроем и 7 - с хирургическими ранами ануса. Особенно хороший эффект наблюдали от применения суппозиторий, у всех 7 пациентов. В первые сутки исчезли боли, зуд, саднение, облегчился процесс дефекации. Местное репаративное и антибактериальное действие суппозиторий способствовало ускоренной эпителизации раны и не требовало ее дополнительной антисептической обработки.

Пациентам с обострением геморроя использовали масло «Кызыл май» в виде микроклизм по 10-15 мл и смоченных маслом турунд, а также суппозитории «КМ-Калефит», «КМ-Глицерофит», «КМ-Липофит» и «КМ с прополисом». Дополнительно для облегчения дефекации назначали полифитовое масло внутрь, а олеогель «Кызыл май – Липофит» и

мазь с прополисом «Апифит» местно для скорейшего заживления трещин ануса. В результате применения данных препаратов выявлено их высокое регенеративное, анальгезирующее, противозудное, антимикробное, противовоспалительное и спазмолитическое действия, при отсутствии побочных эффектов. Приведенная схема лечения на 25-30 % сокращает время и расходы, и может быть рекомендована к использованию в гастроэнтерологии.

В отделении трансплантации органов и тканей НЦХ им. А.Н. Сызганова были разработаны и внедрены методы лечения патологии ЖКТ при уремических поражениях (Исмагилов Р.З., Поставничева В.А., 1996-2003гг.). Наблюдения проводились в общей сложности на 496 пациентах, из них 230 после пересадки почки. В комплекс лечения поражений ЖКТ, при уремии, было включено полифитовое масло «Кызыл май». Интерес к этому препарату был определен не только его уже подтвержденными свойствами, но и тем, что будучи липофильным, он не дает нагрузки на почки. Тогда как водные лекарственные формы не следует применять из-за низкой клубочковой фильтрации почек с выраженной олигурией или анурией. В этой связи полифитовое масло имеет явные преимущества. Масло «Кызыл май» использовали внутрь по 1 ч. л., 3-5 раз в день, за 30 мин. до еды и местно. При отсутствии серьезных поражений ЖКТ полифитовое масло использовали как монотерапию по той же схеме. Результаты наблюдений показали, что масло «Кызыл май» благотворно влияет на слизистую всего ЖКТ. Уменьшает гиперемиию и отек слизистой, способствует заживлению язв, эрозий и ран, значительно улучшает обменные процессы в слизистой.

Проведенные исследования подтвердили эффективность применения полифитового масла «Кызыл май», как при комплексной, так и при монотерапии, у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) и определили показания. Показаниями к назначению полифитового масла «Кызыл май» в виде монотерапии у больных с ТХПН являются:

1. хроническая уремическая эзофагопатия (катаральный, гипертрофический, атрофический типы);

2. уремический рефлюкс-эзофагит;

3. уремическая гастропатия (поверхностный, гипертрофический и атрофический типы);

4. уремическая деоденопатия (поверхностный, гипертрофический, атрофический типы и уремический дуаленогастральный рефлюкс).

При сопутствующих (ТХПН) пептических язвах, синдроме Маллори-Вайса, при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки полифитовое масло «Кызыл май» рекомендуется назначать в комплексе с другими средствами.

В городской поликлинике № 4 г. Алматы доктор Кусаинова Р.Т. использовала полифитовое масло в капсулах по 0,5 г (по 2-3 капсулы 3 раза в день за 20 минут до еды, курсом 3-4 недели) совместно с препаратами денол и хеликоцин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у 16 пациентов. Контрольную группу составили 15 пациентов. У них заживление язв по сравнению с основной группой происходило на 5-7 дней позже. Пациентам обеих групп для улучшения дефекации были назначены суппозитории «КМ-Глицерофит» и «КМ-Сеннофит» и «КМ-Липофит» (по 1 суппозиторию на ночь 5-7 дней). Достаточный эффект, полное опорожнение кишечника, наблюдали на 1-3 день.

В торокоабдоминальном отделении НЦХ им. А.Н. Сызганова (г. Алматы) группой врачей (Наржанов Б.А., Султанов Э.Ш., Байтлеуов Т.А., Рахимов Е.Р.) пролечено 56 больных маслом «Кызыл май» в сочетании с медовотравяными миксами: 15 - с послеожоговыми рубцовыми сужениями пищевода, 15 - с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 9 - с заболеваниями прямой кишки и 17 - послеоперационных пациентов с раневыми осложнениями. При ожогах пищевода, до и после бужирования пищевода, назначали полифитовое масло «Кызыл май» внутрь по общей схеме в сочетании с миксовым медом. Такая методика ускорила (на 5-7 дней) заживление ожогов пищевода и значительно снизила болезненность и травматизм при бужировании. Комбинацией масла «Кызыл май» с миксовым медом «Кызылмай» пролечено 15 пациентов. При гастроскопии через 10 дней в основной группе отмечено рубцевание язвы у

14 – полное, у 1 – частичное. В контрольной группе только у трех из 14. В этой связи полифитовое масло «Кызыл май» в комплексе с медом «Кызылмай» рекомендованы для успешной терапии при ожогах пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Успешные результаты применения полифитового масла, препарата «Кызыл май - капс», олеогеля «Кызыл май–Липофит», получены Отунбаевой Д.И. на базе городской клинической больницы №7 и поликлиники №1 (г.Алматы, 2002-2003гг.) при лечении хронического холецистита и дискинезии желчевыводящих путей. Под наблюдением находились 27 пациентов из них: принимавшие «Кызыл май – капс» (по 1-3 капсулы 3 раза в день 2 недели) – 11, олеогель «Липофит» (по 1 ч. л. 3 раза в день, 2 недели) – 16. Контрольную группу составили 25 человек, принимавших масло облепиховое (по 5 мл 3 раза в день, 2 недели). При сравнении результатов изменений параметров контроля установлено, что в опытной группе уже на 4-5 день отмечено уменьшение

СОЭ с 20-23 до 12-14мм/час и снижение уровня общего билирубина с 28,43 до 20,29 мкм/л. В контрольной группе подобные изменения зафиксированы только на 9 день. Кроме того, исследованиями был подтвержден явный антибактериальный эффект препаратов «Кызыл май – капс» и олеогеля «Липофит». На основании проведенных наблюдений полифитовое масло «Кызыл май» в капсулах («Кызыл май – капс») рекомендовано к применению при холецистите и дискинезии желчевыводящих путей.

Таким образом, даже мониторинг выборочных наблюдений на пациентах с заболеваниями ЖКТ подтвердил высокую лечебную активность полифитового масла «Кызыл май», препарата «Кызыл май – капс», олеогеля «Липофит», суппозиторий: «КМ-Липофит», «КМ-Сеннофит», «КМ-Калефит», «КМ-Глицерофит» и др., медовых миксов «Кызылмай». Кроме того, предыдущий и настоящий клинический опыт постоянно расширяют аспекты практического использования оригинальных фитопрепаратов ПК «Фирма «Кызылмай», перечень которых приближается к 100 наименованиям.

#### «КЫЗЫЛМАЙ» ФИРМАСЫ» ӨК-НІҢ ФИТОПРЕПАРАТТАРЫН ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ БАҚЫЛАУЛАРЫНЫҢ МОНИТОРИНГІСІ

Г.П. Павелковская

«Кызылмай» фирмасы» ӨК, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

«Кызылмай» фирмасы» ӨК-нің фармацевтикалық препараттарын гастроэнтерологияда қолданудың 1992-2003 жылдар аралығында дәрігерлік бақылауларының талдауы жүргізілді. Зерттеулер Ресей, Беларусь және Қазақстанның клиникалық базаларында жүргізілді. Дәрігерлік бақылаулардың нәтижелерінің мониторингісі «Кызыл май» майының, ішек-қарын жолының түрлі ауруларын емдеуде қолданылатын фитолитофильді экстракттердің негізінде жасалған олеогелдердің, суппозиторийлердің жоғары емдік тиімділігін растады.

#### MONITORING OF CLINICAL SUPERVISION OF APPLICATION IN GASTROENTEROLOGY OF PHYTOPREPARATIONS FROM FIRM “KYZYLMAI”

G.P. Pavelkovskaya

Firm “Kyzylmai”, Republic of Kazakhstan, Almaty

Analysis of medical supervision (1992-2003) for application of pharmaceutical preparations of firm “Kyzylmai” in gastroenterology was carried out. Researches were made in clinical bases of Russia, Belarus and Kazakhstan. Monitoring of results of medical supervision confirmed the high medical efficiency of oil “Kyzylmai”, oleogels and suppositories on the basis of phytolipophilic extracts at treatment of various gastroenteric tract diseases.

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФОЗИНОПРИЛ ВИВА ФАРМ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ

*С.Ф.Беркинбаев<sup>1</sup>, А.Т.Манишарипова<sup>1</sup>, Г.М.Имантаева<sup>1</sup>, А.Т.Мусагалиева<sup>1</sup>, Е.К.Бисенбаев<sup>2</sup>,  
Г.К.Кумисбек<sup>2</sup>, А.К.Сариев<sup>3</sup>, Д.А.Абаимов<sup>3</sup>, М.В.Ширяева<sup>3</sup>, Е.А.Рожкова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г.Алматы

<sup>2</sup>ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан, г. Алматы

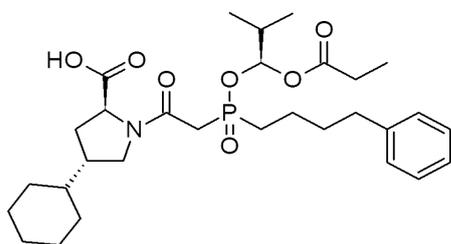
<sup>3</sup>«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, г. Москва

«Фозиноприл» является пролекарством и действует после всасывания и трансформации в активный метаболит – фозиноприлат, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (95–98%) состоянии. Период полувыведения у здоровых лиц – около 12 час. «Фозиноприл» трансформируется в активный метаболит в печени и в слизистой желудочно–кишечного тракта. Кроме того, благодаря значительному участию внепеченочных путей в метаболической трансформации фармакокинетика «Фозиноприла» менее зависит от состояния печени, что проявляется в клинике стабильностью эффектов уже после приема первой дозы (независимо от сопутствующих заболеваний желудочно–кишечного тракта, возраста больного и т.д.).

В рамках перекрестного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с однонедельным периодом отмычки, с двумя последовательностями была изучена биоэквивалентность двух таблетированных форм «Фозиноприла» на 18 добровольцах (дозировка 20 мг). Образцы плазмы крови анализировали валидированным методом ВЭЖХ-МС/МС в течение 48 часов. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/AUC. 90% доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений AUC<sub>0-∞</sub> составил 0,905–1,032 и для C<sub>max</sub> – 0,971 – 1,120. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов «Фозиноприла».

### Введение

Артериальная гипертония (АГ) - один из самых распространенных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В странах Европы распространенность АГ в настоящее время составляет около 44%. Важнейшим этапом развития медицины XX столетия стала возможность использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в лечении артериальной гипертонии. Ингибиторы АПФ подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, являющейся одной из важнейших систем в регуляции артериального давления [2]. Одним из представителей третьего поколения ингибиторов АПФ является фозиноприл (фозикард, моноприл и др.).



В химической формуле данного препарата содержится фосфонильная кислота. Фозиноприл является пролекарством и действует после всасывания и трансформации в активный метаболит – фозиноприлат, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (95–98%) состоянии. Период полувыведения у здоровых лиц – около 12 ч. Фозиноприл трансформируется в активный метаболит в печени и в слизистой желудочно–кишечного тракта. Кроме того, благодаря значительному участию внепеченочных путей в метаболической трансформации фармакокинетика фозиноприла менее зависит от состояния печени, что проявляется в клинике стабильностью эффектов уже после приема первой дозы (независимо от сопутствующих заболеваний желудочно–кишечного тракта, возраста больного и т.д.). В связи с быстрой и практически полной трансформацией препарата в активный метаболит, именно по поведению метаболита изучается клиническая фармакокинетика фозиноприла.

Большим преимуществом фозинопри-

ла является его сбалансированный двойной путь выведения из организма: почечная экскреция с мочой и печеночная деградация активных метаболитов с последующим удалением их с желчью через желудочно-кишечный тракт. Участие обоих путей в выведении фозиноприлата примерно одинаково, и они взаимокompенсируют друг друга. Активный метаболит фозиноприлат обладает самым низким индексом кумуляции у больных с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Фозиноприлат обладает высокой липофильностью, что облегчает проникновение препарата во многие органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тем самым оказывая выраженные органопротективные эффекты. Широкая распространенность АГ и дороговизна оригинальных препаратов из группы ингибиторов АПФ обуславливает активный поиск возможностей перевода пациентов на более дешевые и экономически выгодные варианты терапии: замена препарата внутри одного класса или между классами, замена оригинального препарата на воспроизведенный и т.д. Известно, что в клинической практике даже те препараты, которые содержат одно и то же действующее активное вещество, но разработанные различными фармкомпаниями, могут существенно отличаться по фармакологической активности. Нередко это обусловлено различием ингредиентного состава вспомогательных веществ, содержащихся в твердой лекарственной форме [3]. Во всем мире для подтверждения одинаковой терапевтической активности воспроизводимых препаратов проводятся исследования биоэквивалентности. При этом в качестве основного критерия выбирается достаточно «близкая» биодоступность изучаемых лекарственных средств [4, 5]. В этой связи, целью настоящей работы являлось исследование биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата Фозиноприл Вива Фарм (Т - ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан) в сравнении с инноватором Моноприл (R - Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия). Оценка биоэквивалентности фозиноприла проводилась

согласно утвержденному протоколу исследования, посредством изучения содержания его активного метаболита фозиноприлата в плазме крови испытуемых.

Объект и методы исследования

#### *Испытуемые*

Методом отбора к исследованию были допущены 18 мужчин и женщин в возрасте от 19 до 35 лет. В случайном порядке испытуемые принимали вначале одну таблетку (20 мг) тестируемого препарата (Т), а затем через неделю – одну таблетку (20 мг) препарата сравнения (R). В обратном порядке испытуемые вначале принимали R-препарат, а затем Т-препарат. За 7 дней до приема препаратов испытуемые прошли стандартное клиническое и лабораторное обследование с целью дальнейшего допуска к исследованиям. Исследования проводились в условиях стационара. Испытуемые были проинформированы о том, что за двое суток перед приемом препарата, а также во время исследования они должны соблюдать стандартный режим: не подвергаться физической и психической нагрузке, не употреблять алкогольные напитки, а также не принимать никакие другие лекарственные средства и пищевые добавки. В обязанности испытуемых также входило сообщение о любых изменениях режима и самочувствия во время, и после проведения клинического исследования. После окончания исследования было проведено заключительное клинико-биохимическое обследование состояния здоровья испытуемых.

#### *Исследуемые препараты*

В качестве тест-препарата (Тест; Т) использовали Фозиноприл Вива Фарм, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла (производитель - ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан), в качестве препарата-сравнения (Референс; R) использовался препарат Моноприл, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла («Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.», Италия). Решение, будет ли доброволец первоначально принимать тестируемый препарат или препарат сравнения, принималось случайно.

#### *Дизайн исследования*

Дизайн исследования соответствовал утвержденному протоколу исследования (№ ВЕ-10/04 от 15.09.2010г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP)

[6, 7, 8]. До начала исследования в распоряжении исследователей клинической базы, помимо протокола исследования, имелись в наличии следующие документы: брошюра исследователя (полная информация об исследуемом препарате), брошюра для испытуемых (информация об исследуемом препарате в доступной форме изложения), информированное согласие испытуемых, решение локального этического комитета, страховые полисы, индивидуальные регистрационные карты добровольцев.

Восемнадцать здоровых волонтеров молодого возраста мужского (№=11) и женского (№=7) пола (возраст –  $25,7 \pm 05,3$ , массы тела –  $69,1 \pm 11,5$ ) после подписания информированного согласия были направлены в Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней. Там они были разделены на 2 группы случайным образом, согласно схеме рандомизации. Все участники были проверены на наличие наркотических веществ и алкоголя, кроме того, волонтерам женского пола был проведен тест на беременность. Общий анализ крови, биохимия и ЭКГ были проведены дважды: до начала исследования и в последний визит (в конце второго этапа исследования).

В день исследования, включенные в список здоровые испытуемые прибыли в 7.00 часов утра в клиническую базу Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней после 12-часового голодания. Врач, руководящий исследованием, проводил клиническое обследование испытуемых, измеряя артериальное давление, частоту пульса с последующей записью в индивидуальной карте испытуемого.

Утром первого дня каждого из двух этапов исследования участники принимали перорально однократную дозу 20 мг (1 таблетка) тестового препарата или препарата сравнения, согласно схеме рандомизации. После этого пищу не принимали в течение 4 часов, обед в тот день начинался в 13:30, ужин – 18:00. Пища, принятая в день введения препарата была одинаковой для обоих периодов исследования. Потребление воды ограничивалось в течение часа до введения препарата и в течение часа после введения, в другое время пить воду и чай разрешалось.

В оба периода исследования участники находились в исследовательском центре непрерывно в течение 48 часов. На обоих этапах исследования отбор образцов крови (5 мл) производился: до введения дозы (0 часов), и в течение 48 часов после введения препарата.

Взятие образцов крови для последующего определения содержания препарата в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 8,0; 12,0; 24,0, 36,0 и 48,0 после приема препаратов. За время исследования испытуемые соблюдали установленный режим физической и психической нагрузки. В течение 4 часов после введения препарата участники ходили, лежали или сидели, но никакой физической активности в этот промежуток времени не разрешалось.

Перед каждым отбором крови больной находился в течение 5 минут в лежачем положении. Кровь была взята из локтевой вены (с нулевого фона до 6 часов, путем катетеризации локтевой вены) и с 12 по 48 ч. одноразовыми шприцами в количестве 5-10 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина. Образцы крови отстаивались в течение 15 минут в условиях комнатной температуры, затем путем центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 минут) получали плазму крови. Плазма хранилась при температуре  $-24^{\circ}$  С. Приготовление стандартных растворов фозиноприлата осуществлялось в плазме крови. Процедура экстракции исследуемых препаратов из плазмы крови проводилась после полного размораживания биопробы.

#### *Аналитический метод*

Для количественного определения фозиноприлата применяли метод [9] с модификациями.

Растворители, реактивы и материалы

В работе использовали следующие растворители и реактивы:

1. Ацетонитрил (HPLC grade; Labscan, Польша);
2. Ацетат аммония о.с.ч. (ООО «Химмед», Россия);
3. Фозиноприлат (Zhejiang Huanhai Pharmaceutical Co., Ltd, Серия: 100951-200801);
4. Вода деионизованная, полученная с использованием установки обратного осмоса

«Simplicity UV» (Millipore, Франция);

5. Эфир диэтиловый ч.д.а (ОАО «Медхим-пром», Россия);

6. Дихлорметан о.с.ч. (ООО «Химмед», Россия);

7. Спирт метиловый (HPLC grade; Labscan, Польша);

8. Кислота соляная о.с.ч. (ООО «Химмед», Россия).

#### Приготовление рабочих стандартных растворов

В качестве стандартного раствора использовали рабочий стандартный раствор фозиноприлата с концентрацией 1 мг/мл в метаноле. Из данного раствора методом последовательных разведений готовили рабочие стандартные растворы фозиноприлата с концентрацией 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 и 7,8 нг/мл в 50%-ном водном метаноле. Все приготовленные растворы хранили при 4о С. Приготовленные стандартные растворы фозиноприлата были стабильны в течение всего периода исследования, начиная с момента разработки методики и до последнего дня анализа биологических образцов.

#### Приготовление модельных растворов в плазме крови

Модельные растворы в плазме крови готовили из рабочих стандартных растворов с концентрациями 10,0; 5,0; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 и 0,078 мкг/мл методом внесения 100 мкл аликвоты последних в 900 мкл интактной плазмы крови с таким расчетом, чтобы конечная концентрация фозиноприлата в плазме составляла 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 и 7,8 нг/мл.

#### Приготовление образцов для анализа

Для выделения фозиноприлата из плазмы крови и очистки экстракта использовали метод жидкостной экстракции.

К 1 мл плазмы крови добавляли 200 мкл 1 М соляной кислоты и перемешивали на вортекс-миксере. К полученной смеси долили 5 мл диэтилового эфира и дихлорметана в соотношении 3:1 соответственно. Полученную смесь встряхивали на вортекс-миксере в течение 3 минут. После этого пробирки со смесью центрифугировали в течение 5 минут при 3000 g до полного разделения слоев. Надосадочный органический слой осторожно декантировали,

переносили в упарительную пробирку и упаривали под вакуумом при температуре 60°C. Сухой остаток растворяли в 200 мкл метанола. Сухой остаток биопробы T/R 1 (0,5 час), 9 (24 час), 10 (36 час) и 11 (48 час) растворяли в 100 мкл метанола, поскольку концентрации фозиноприлата в плазме крови в эти дискретные интервалы времени были низкими. Соответственно, полученные значения делили на 2. Полученные метанольные растворы биопроб были загружены в виалы фирмы Agilent объемом 2 мл (Clear wide opening screw top vials, Part No.5182) с пластиковыми вставками объемом 200 мкл. Виалы помещали в автосамплер Surveyor AS Plus (200 проб) для круглосуточного хроматографирования. Объем образца вводимого в петлю инжектора прибора составлял 10 мкл.

Определение концентрации фозиноприлата проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

#### Хромато-масс-спектрометрический анализ

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Surveyor» производства «Thermo Fisher Scientific» (США), оснащенном насосом «Finnigan Surveyor LC Pump Plus», автосамплером «Finnigan Surveyor AS Plus» с колоночным термостатом и масс-спектрометрическим детектором «LCQ Fleet MS» (квадрупольная ионная ловушка).

Масс-спектрометр работал в режиме регистрации ионов, положительно заряженных электроспреем (ESI), создаваемым напряжением в 5 кВ. Скорость потока газа-небулайзера (азота): 4 л/мин, давление на распылителе – 100 psi. Температура интерфейса капилляра составляла 300°C, температура нагревателя – 180°C. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. Детектирование проводилось в режиме полного сканирования MS/MS – Full Scan ms<sup>2</sup>, в диапазоне m/z 120-800. Количественное определение проводили по выбранному дочернему иону (m/z 390,1), образующемуся в результате распада молекулярного иона фозиноприлата (m/z 436,2) при нормализованной энергии соударений 70 eV (масс-спектр второго порядка для фозиноприлата представлен на рисунке 1а). В качестве

демпфирующего газа в ионной ловушке использовался гелий. Данные обрабатывались с помощью Xcalibur 2.1 w/Foundation 1.0.1.

Разделение осуществляли на хроматографической колонке Luna C18 Phenomenex, 5 мкм, 4,6×250 мм. Температура разделения 25°C. Элюирование осуществляли в градиентном режиме. Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 мМ ацетат аммония (раствор А) и ацетонитрил – 10 мМ ацетат аммония (90:10) (раствор Б).

Программа градиента:

| Время, мин | Раствор А, % | Раствор Б, % |
|------------|--------------|--------------|
| 0,0        | 10           | 90           |
| 2          | 0            | 100          |
| 5          | 0            | 100          |
| 6          | 10           | 90           |
| 11         | 10           | 90           |

Скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин. Объем пробы 10 мкл. Время анализа единичного образца составляло 11±0,5 минут.

На рис. 1б,в,г представлены хроматограммы экстрактов бланковой (интактной) плазмы крови, плазмы, содержащей фозиноприлат в концентрации 3,9 и 31,2 нг/мл соответственно.

#### Количественный анализ

Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения «Quan Browser» компании «Termo Fisher Scientific». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандарта определяемого соединения.

Для построения калибровочной кривой и расчета процента извлечения анализируемого соединения из биоматериала готовили рабочий стандартный раствор фозиноприлата в метаноле – 1 мг/мл. Из него далее методом последовательных разведений готовили серию стандартных растворов фозиноприлата в 50%-ном водном метаноле с концентрациями: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6; 7,8 и 3,9 нг/мл. Модельные растворы фозиноприлата в плазме крови (для построения внутренней калибровочной кривой) готовили в аналогичных концентрациях, как описано выше.

Калибровочная зависимость (рис. 2) была линейной в изучаемом диапазоне концентраций. График описывался линейным уравнением  $Y = 70.8603 \times X$ , где Y – площадь пика в

условных единицах интегрирования; X – концентрация фозиноприлата, нг/мл. Концентрация фозиноприлата рассчитывалась по формуле:  $C_{\text{fosinoprilate}} = 0,62736 + 0,01518 \times S$ , где  $C_{\text{fosinoprilate}}$  – концентрация фозиноприлата (нг/мл), S – площадь пика в условных единицах интегрирования. Коэффициент корреляции составил 0,9994, что соответствует отличной аппроксимации. Предел количественного обнаружения в плазме составил 1,5 нг/мл.

Прецизионность и правильность методики оценивали по трем концентрационным уровням рабочих стандартных растворов фозиноприлата после 6 определений каждого уровня. Для концентрации 15,6 нг/мл ошибка метода не превышала 10,4%.

#### Степень извлечения

Расчет степени извлечения фозиноприлата проводили с использованием площадей пиков водно-метанольных растворов стандарта препарата и площадей пиков, полученных при хроматографировании экстрактов образцов бланковой плазмы крови (плацебо) с добавкой препарата. В 1,0 мл бланковой плазмы вносились добавки стандартных растворов фозиноприлата с таким расчетом, чтобы конечная концентрация препарата в плазме составляла 15,6; 125 и 500 нг/мл. Эти растворы тщательно перемешивались на вибромиксере типа «Вортекс». Затем к пробам добавлялась 1 М соляная кислота в количестве 200 мкл. К подкисленной плазме крови доливали экстракционную смесь – эфир:дихлорметан (3:1) и встряхивали на вортексе в течение 3 минут. Затем смесь центрифугировали при 3000 г.р.м. для разделения слоев. Верхний органический надосадочный слой осторожно декантировали и перенесли в упарительную пробирку. Супернатант упаривали досуха под вакуумом при 600С, сухой остаток растворяли в 200 мкл 50%-ного водного метанола. 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Данную процедуру экстракции фозиноприлата с концентрациями 15,6; 125 и 500 нг/мл в плазме повторили трехкратно для каждой из концентраций. Полученные значения степени извлечения для трех параллельных экспериментов для концентрации фозиноприлата 15,6; 125 и 500 нг/мл в плазме представлены в таблице 6.

Было установлено, что степень экстрак-

ции фозиноприлата (среднее из 3-х определений на точку, в %) в данных условиях составило:  $80,7 \pm 3,4\%$ . (см. табл.6).

Содержание фозиноприлата в анализируемых образцах определяли по формуле:

$$C_x = \frac{C \times V_1}{V_2}$$

где

C - концентрация вещества, найденная по калибровочной кривой;

V1 - объем растворителя сухого остатка;

V2 - объем плазмы крови взятый для анализа.

#### Статистическая обработка полученных результатов

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В табл. приведены средние арифметические значения ( $\bar{X}$ ), соответствующие им стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего значения ( $S\bar{X}$ ), коэффициенты вариации (C.V.%). Расчет фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведен с использованием модельно-независимого метода. В табл. кроме ( $\bar{X}$ ) и (SD) приведены коэффициенты вариации (C.V.%) и размах – непараметрический параметр статистики (разность между максимальным и минимальным значениями ряда). Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использованием методов параметрической статистики (Табл. 1). В таблице 2 представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для различных показателей биоэквивалентности ( $\ln AUC_{0-t}$ ,  $\ln C_{max}$ ). Условием применения является предположение о нормальном распределении изучаемого показателя. Нулевая гипотеза: между средними значениями показателей биоэквивалентности тест- и референс-препарата отсутствуют статистически значимые различия. В качестве источников вариации изучаются межиндивидуальные различия (испытываемые), последовательность получения препаратов и различия между препаратами. Полученные значения сравниваются со значением остаточной вариации с учетом числа степеней сво-

боды (DF). Результаты сравнения отражены в столбце F табл. 2. Для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости  $\alpha$ ). В нашем случае, для 18 добровольцев табличное значение F критическое равно 4,49 для 5% уровня значимости. Если рассчитанное значение F превосходит табличное значение, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности может быть отброшена, а различия признаны статистически значимыми на соответствующем уровне значимости.

Рассчитывали парные критерии Стьюдента в предположении отсутствия влияния периода получения препарата и нормального распределения изучаемого показателя. Гипотеза биоэквивалентности принималась, когда 90% доверительный интервал для отношения среднего значения ( $\mu_T/\mu_R$ ) логарифмически преобразованных данных AUC составлял  $0,8 < \mu_T/\mu_R < 1,20$  и для  $C_{max}$   $0,7 < \mu_T/\mu_R < 1,43$ . Границы, этих интервалов, рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Расчет 90% доверительных интервалов проводили с использованием программы Bioeqv [10].

#### Фармакокинетический анализ

На рис. 3 представлены усредненные фармакокинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приема таблеток фозиноприла Вива-Фарм - Т и моноприла - R, где анализируемое вещество определяется на протяжении 48 часов. Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл.1 и 2) фозиноприлата для таблеток фозиноприла Вива-Фарм и моноприла показал, что изучаемые препараты всасываются из желудочно-кишечного тракта практически с одинаковой скоростью. Так параметр, характеризующий скорость всасывания -  $C_{max}/AUC_{0-t}$  для Т составил  $0,089 \pm 0,014 \text{ ч}^{-1}$ , и для R –  $0,083 \pm 0,013 \text{ ч}^{-1}$ , а время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) составило в среднем для Т –  $3,39 \pm 0,50$  и для R –  $3,33 \pm 0,49$  час соответственно.

При этом средняя максимальная концентрация фозиноприлата, определяемая в плазме крови добровольцев ( $C_{\max}$ ), составила для препарата Т –  $396,93 \pm 1181$  нг/мл и для R –  $384,00 \pm 126,59$  нг/мл.

Анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость биодоступности действующего вещества из лекарственной формы -  $AUC_{0-t}$  указывает на умеренную вариабельность данного параметра. Среднее значение  $AUC_{0-t}$  для препарата Т составило  $4716,89 \pm 2050,14$  и для R –  $4840,52 \pm 1967,34$  нг/млхч. При этом не выявлено достоверно значимых различий для сравниваемых величин.

Степень относительной биологической доступности фозиноприлата из таблеток Фозиноприл Вива Фарм по отношению к таблеткам Моноприл, определяемая отношением соответствующих значений  $AUC_{0-t}$ , составила в среднем  $0,977 \pm 0,152$  (усредненные данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0-t}$  составил  $0,905 - 1,032$ . Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений  $C_{\max}$ , составила  $1,056 \pm 0,173$ , а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений  $C_{\max}$  –  $0,971 - 1,120$ . Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в РК и РФ», что говорит о биоэквивалентности исследуемых препаратов [4, 5].

Кроме того, можно сделать вывод о достаточном числе испытуемых, участвующих в исследовании, поскольку табличное значение F критическое равно 4,49. В нашем случае, для  $\ln AUC_{0-t}$  - 0,82649, а для  $\ln C_{\max}$  – 1,02911.

Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат Фозиноприл Вива Фарм, таблетки 20 мг, производства ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан является биоэквивалентным препаратом сравнения Моноприл, таблетки 20 мг, производства «Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.» Италия.

### Результаты и их обсуждение

На рис. 3 – представлены усредненные фармакокинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приема таблеток Фозиноприл Вива Фарм и Моноприл, где анализируемое лекарственное вещество определяется на протяжении 48 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 1) фозиноприла после однократного приема 20 мг таблеток Фозиноприл Вива Фарм и Моноприл показал, что изучаемые препараты почти с одинаковой скоростью всасываются из желудочно-кишечного тракта (параметр  $C_{\max}/AUC_{0-t}$  - для Т составил  $0,089 \pm 0,014$ ; для Р -  $0,083 \pm 0,013$  ч<sup>-1</sup>;  $\bar{X} \pm SD$ ). Время достижения максимальной концентрации ( $t_{\max}$ ) составило в среднем для Т –  $3,39 \pm 0,50$  и для Р –  $3,33 \pm 0,49$  час, соответственно. При этом средняя максимальная концентрация фозиноприла, определяемая в плазме крови добровольцев ( $C_{\max}$ ), составила для препарата Фозиноприл Вива Фарм –  $396,93 \pm 118,11$  нг/мл и для Моноприл –  $384,00 \pm 125,59$  нг/мл.

Индивидуальный анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость всасывания действующего вещества из лекарственной формы –  $AUC_{0-t}$  указывает на значительную вариабельность данного параметра (размах для препарата Фозиноприл Вива Фарм составил 6360,23 и для препарата Моноприл – 7186,47 нг/млхч). Среднее значение  $AUC_{0-t}$  для тест-препарата составило  $4716,89 \pm 2050,14$  и для референс-препарата –  $4840,52 \pm 1967,34$  нг/млхч.

Относительная биодоступность таблеток Фозиноприл Вива Фарм по отношению к таблеткам Моноприл, определяемая отношением соответствующих значений  $AUC_{0-t}$ , составила в среднем  $0,977 \pm 0,152$  (усредненные данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0-t}$  составил  $0,905 - 1,032$ . Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений  $C_{\max}$ , составила  $1,056 \pm 0,173$ , а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений  $C_{\max}$  –  $0,971 - 1,120$  (табл. 2). Полученные доверительные интер-

валы лежат, в установленных «Рекомендациями», пределах, что говорит в пользу биоэквивалентности исследуемых препаратов [6].

Дисперсионный анализ также показал, что 2 источника вариации, учитываемых при установлении биоэквивалентности, т.е. «препараты» и «испытуемые» в дисперсионных отношениях F для этих факторов не превосходят табличное значение. Следует подчеркнуть, что для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости  $\alpha$ ). В нашем случае, для 18 пациентов табличное значение F критическое равно 4,49 для P=0,95. Рассчитанное значение F не превосходит табличное значение (для параметра  $\ln AUC_{0-t}$  F=0,82 и для  $\ln C_{max}$  F=1,02911). Следовательно, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между

средними значениями данного показателя биоэквивалентности подтверждается, а различия не признаются статистически значимыми на соответствующем уровне значимости. Из чего следует, что сравниваемые препараты могут быть признаны биоэквивалентными.

**Выводы:**

1. Препарат Фозиноприл Вива Фарм с фармакокинетической позиции является терапевтически эквивалентным препарату Моноприл.

2. Поскольку результаты проведенного исследования свидетельствуют о биоэквивалентности исследуемых препаратов, то с точки зрения доказательной медицины и фармации можно утверждать, что Фозиноприл Вива Фарм и Моноприл имеют одинаковую эффективность и переносимость.

3. С учетом основных положений доказательной медицины и фармации целесообразность проведения генерической замены препарата Моноприл препаратом Фозиноприл Вива Фарм является обоснованной.

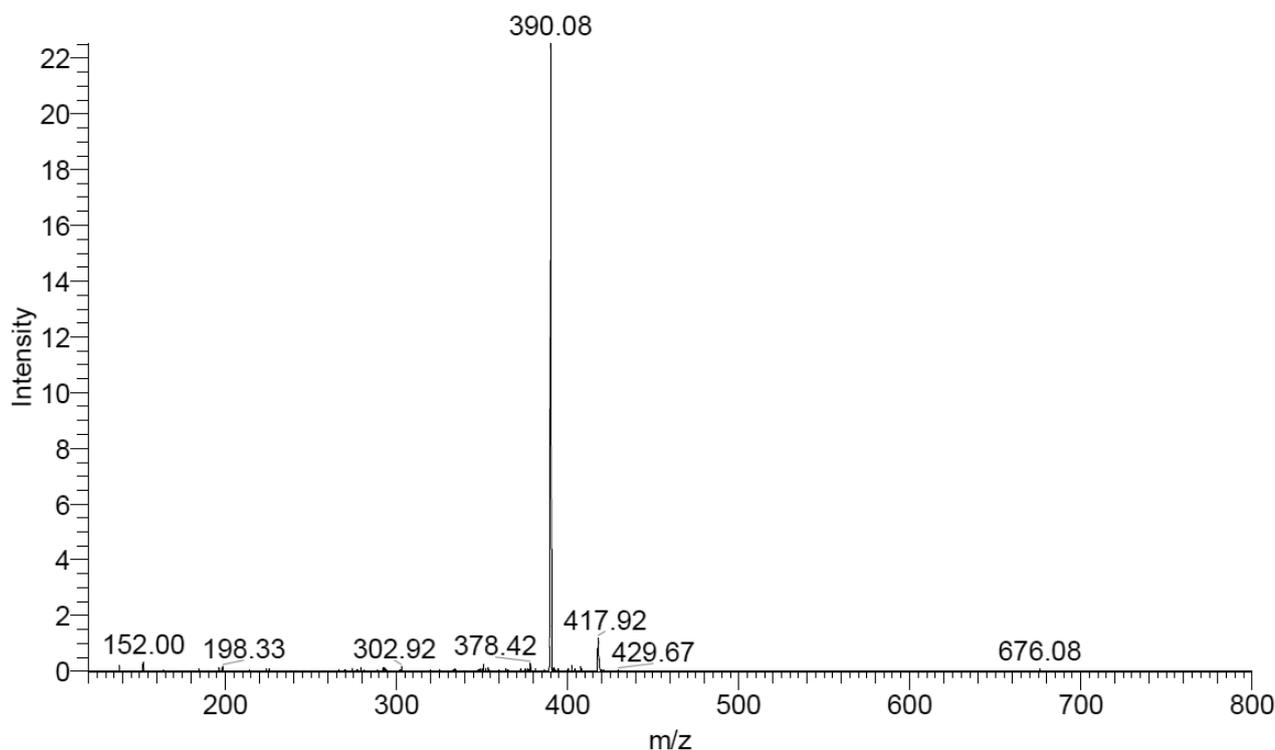


Рис. 1а. Масс-спектр фозиноприлата

C:\Xcalibur\...blankplasm\_110616155907

6/16/2011 3:59:07 PM

RT: 0.00 - 10.99 SM: 11G

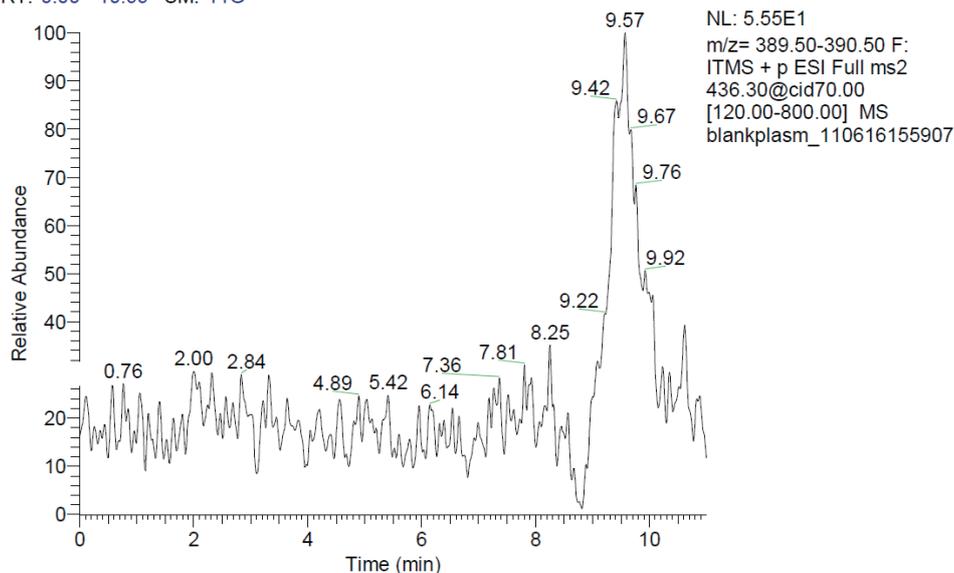


Рис. 1б. Хроматограмма интактной плазмы крови

3,9\_ng\_ml\_fosinoprilate\_plasm

6/27/2011 2:53:56 PM

RT: 0.00 - 11.00 SM: 15G

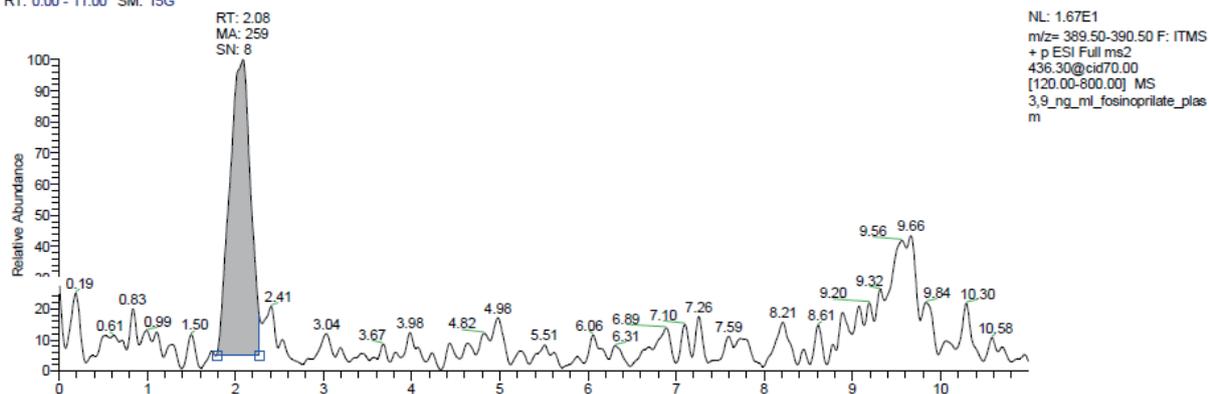


Рис. 1в. Хроматограмма экстракта плазмы крови содержащей 3,9 нг/мл фозиноприлата. Пик с RT 2,08 мин – пик фозиноприлата

C:\Xcalibur\...31,25\_ng\_ml\_f\_lat\_

6/20/2011 2:23:25 PM

RT: 0.00 - 10.99 SM: 15G

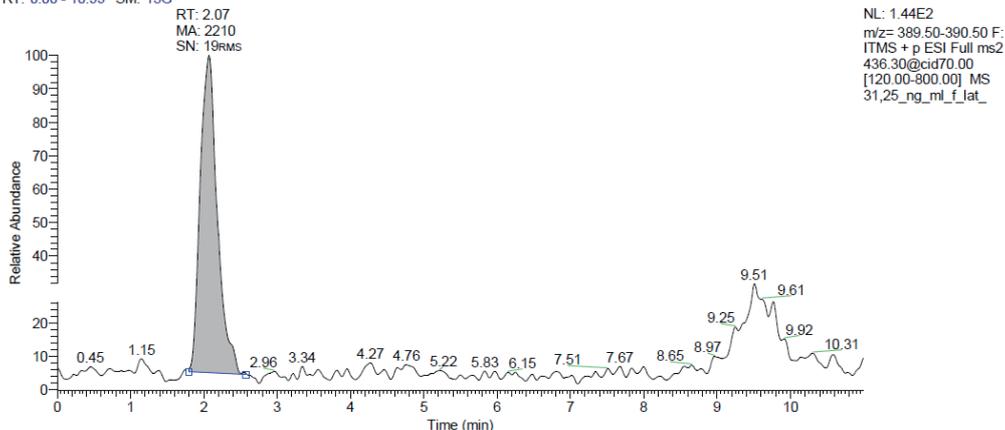


Рис. 1г. Хроматограмма экстракта плазмы крови, содержащей 31,25 нг/мл фозиноприлата. Пик с RT 2,07 мин – пик фозиноприлата

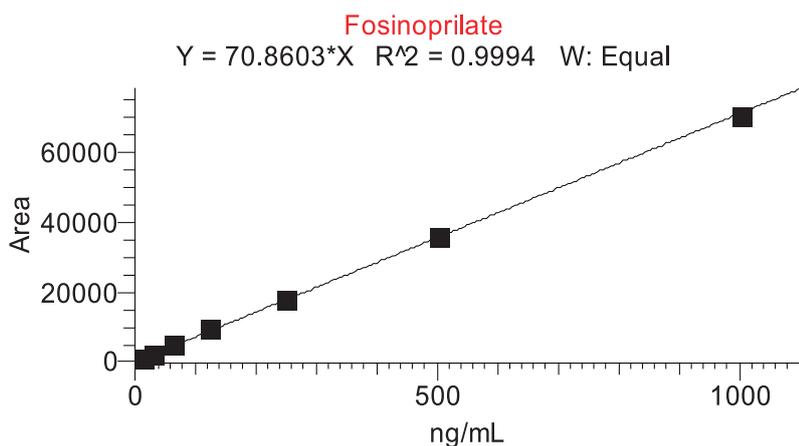


Рис. 2. Калибровочная кривая зависимости концентрации фозиноприлата от площади хроматографических пиков

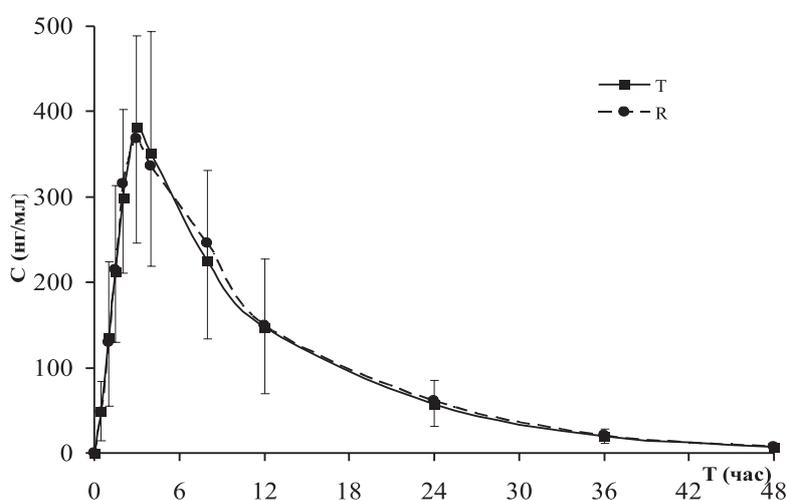


Рис. 3. Усредненные кинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приема таблеток ФОЗИНОПРИЛ ВИВА ФАРМ (Т) и таблеток МОНОПРИЛ (R): (n=18; ±SD)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры фозиноприла у добровольцев после однократного приема 20 мг исследуемых препаратов

|             | AUC <sub>0-t</sub><br>(НГ/МЛХЧ) |         | C <sub>max</sub><br>(НГ/МЛ) |        | t <sub>max</sub><br>(ч) |      | C <sub>max</sub> / AUC<br>(ч <sup>-1</sup> ) |       |
|-------------|---------------------------------|---------|-----------------------------|--------|-------------------------|------|--|-------|
|             | T                               | R       | T                           | R      | T                       | R    | T  | R     |
| $\bar{x}$   | 4716,89                         | 4840,52 | 396,93                      | 384,00 | 3,39                    | 3,33 | 0,089  | 0,083 |
| SD          | 2050,14                         | 1967,34 | 118,11                      | 126,59 | 0,50                    | 0,49 | 0,014  | 0,013 |
| $\bar{s}_x$ | 483,52                          | 464,00  | 27,86                       | 29,86  | 0,12                    | 0,11 | 0,003  | 0,003 |
| C.V.%       | 43,5                            | 40,6    | 29,8                        | 33,0   | 14,8                    | 14,6 | 15,4   | 16,1  |
| Размах      | 1513,00                         | 1103,50 | 406,00                      | 481,10 | 1,00                    | 1,00 | 0,0402                                       | 0,041 |

Обозначения в таблице:

T – тест-препарат (Фозиноприл Вива Фарм);

R – референс-препарат (Моноприл);

$\bar{X}$  - среднее арифметическое;

SD – стандартное отклонение;

$S\bar{x}$  - среднеквадратичное стандартное отклонение;

C.V.% - коэффициент вариации;

Размах = максимальное значение ряда – минимальное значение ряда.

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров ( $\ln AUC_{0-\infty}$  и  $\ln C_{\max}$ ), определяющих биодоступность фозиноприла из таблеток

$\ln AUC_{0-\infty}$

| Источник вариации                | SS    | DF | MS    | F        |
|----------------------------------|-------|----|-------|----------|
| Препарат                         | 0,011 | 1  | 0,011 | 0,82649  |
| Последовательность               | 0,001 | 1  | 0,001 | 0,06309  |
| Испытуемые                       | 5,647 | 17 | 0,332 | 25,99404 |
| Остаточная вариация              | 0,204 | 16 | 0,013 | -        |
| Общая вариация                   | 5,863 | 35 | -     | -        |
| <b><math>\ln C_{\max}</math></b> |       |    |       |          |
| Источник вариации                | SS    | DF | MS    | F        |
| Препарат                         | 0,016 | 1  | 0,016 | 1,02911  |
| Последовательность               | 0,007 | 1  | 0,007 | 0,44662  |
| Испытуемые                       | 3,186 | 17 | 0,187 | 12,43436 |
| Остаточная вариация              | 0,241 | 16 | 0,015 | -        |
| Общая вариация                   | 3,449 | 35 | -     | -        |

Обозначения в таблице:

SS – сумма квадратов отклонений;

MS – средний квадрат;

DF – число степеней свободы;

F – рассчитанное значение F-критерия Фишера (при уровне значимости  $\alpha=5\%$ ),

Таблица 3

90% доверительные интервалы отношения среднего значения ( $\mu_T/\mu_R$ )  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{\max}$  и  $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$  (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)

| Параметр    | Нижнее значение | Среднее значение | Верхнее значение |
|-------------|-----------------|------------------|------------------|
| $AUC_{0-T}$ | 0,905           | 0,977            | 1,032            |
| $C_{\max}$  | 0,971           | 1,056            | 1,120            |

Литература:

1. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла // Журнал рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2011.-7(4).- С.431-436.
2. Цветкова О.А. Место фозиноприла в лечении сердечно-сосудистой патологии // РМЖ; Кардиология.- 2008.- № 3, Т.16.-С.1-4.
3. Васильева А.Д. Применение ингибитора АПФ фозиноприла в кардиологической практике // РМЖ; Кардиология.-2007.- № 20, Т.14.-С.80-84.
4. «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств». Москва, 2008. – С.32.
5. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в Республике Казахстан, Астана, 2007. – С.44.
6. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616-2006, Астана, 2006. – С.68.

7. ГОСТ Р.52379-2005 Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт Российской Федерации.-Москва, 2005. -С.26.
8. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation, Printed in France, 2005.-P.132
9. Jemal M., Mulvana D. E. Liquid chromatographic-electrospray tandem mass spectrometric method for the simultaneous quantitation of the prodrug fosinopril and the active drug fosinoprilat in human serum. Journal of Chromatography B, 739 (2000).- P.255–271.
10. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, РАМН, 2003. – С.208.

#### ДЕНІ САУ СЫНАЛУШЫЛАРДАҒЫ ФОЗИНОПРИЛ ВИВА ФАРМ ТАБЛЕТКАЛАНҒАН ДӘРІЛІК ТҮРІНІҢ БИОЭКВИВАЛЕНТТІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

С.Ф.Беркинбаев<sup>1</sup>, А.Т.Мәншәріпова<sup>1</sup>, Г.М.Имантаева<sup>1</sup>, А. Т. Мұсағалиева<sup>1</sup>, Е. К. Бисенбаев<sup>2</sup>, Г.К. Күмісбек<sup>2</sup>, А.К.Сариев<sup>3</sup>, Д.А.Абайымов<sup>3</sup>, М.В. Ширяева<sup>3</sup>, Е.А. Рожкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ҚР ДМ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институты, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,

<sup>2</sup>«ВИВА ФАРМ» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ.

<sup>3</sup>«Мәскеу қаласының Денсаулық сақтау департаментінің Мәскеу медициналық сауықтыру, қалпына келтіру және спорттық медицина ғылыми-практикалық орталығы» Ресей, Мәскеу қ.

«Фозиноприл» дәрілік зат болып табылады және сіңгеннен кейін және белсенді метаболит - фозиноприлатқа өзгергеннен кейін әсер етеді. Фозиноприлат қан плазмасының (95-98 %) ақуызымен байланысқан күйде айналады. Сау тұлғаларда жартылай өсіру кезеңі – 12 сағат, «Фозиноприл» бауырда және ішек-қарын жолының шырышты қабатында белсенді метаболитке өзгереді. Сонымен қатар, метаболикалық өзгерудегі бауыр сыртындағы жолдардың айтарлықтай қатысуының арқасында «Фозиноприлдің» фармакокинетикасы бауырдың жағдайына аз мөлшерде тәуелді, бұл клиникада алғашқы мөлшерлемені (ішек-қарын жолының ілеспелі ауруларына, науқастың жасына т.б. тәуелсіз) қабылдағаннан кейінгі бірден әсерінің тұрақтылығымен сипатталады.

Екі реттілік шайылу аралығы бір аптаға тең тоғыспалы, бір реттік, ашық, рандомизирленген зерттеу аясында 18 еріктіге фозиноприлдің екі таблеткаланған түрінің (мөлшерлемесі - 20 мг) биоэквиваленттілігі зерттелді. Қан плазмасының үлгілері 48 сағат бойы ТЖСХ-МС/МС валидацияланған әдістерімен талданды. Талданатын препараттар үшін келесідей фармакокинетикалық параметрлер есептеп шығарылды:  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{max}/AUC$ . 90% сенімді аралығы логарифмдік тұрғыда өзгертілген  $AUC_{0-\infty}$  мәндері үшін және  $C_{max} - 0,971 - 1,120$  үшін  $0,905-1,032$  құрады. Зерттеу нәтижелері бойынша фозиноприлдің салыстырмалы препараттарының биоэквиваленттілігі туралы қорытынды шығарылды.

#### RESEARCH OF BIOEQUIVALENCE OF TABLETED DOSAGE FORM OF FOSINOPRIL VIVA FARM IN HEALTHY VOLUNTEERS

S.F. Berkinbaev<sup>1</sup>, A.T.Mansharipova<sup>1</sup>, G.M. Imantaeva<sup>1</sup>, A. T.Musagalieva<sup>1</sup>,

E. K. Bisenbaev<sup>2</sup>, G.K. Kumisbek<sup>2</sup>, A.K.Sariev<sup>3</sup>, D.A.Abaimov<sup>3</sup>, M.V. Shiryaeva<sup>3</sup>, E.A. Rozhkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of cardiology and internal diseases MH RK, Republic of Kazakhstan, Almaty

<sup>2</sup>LLP “VIVA FARM” Republic of Kazakhstan, Almaty

<sup>3</sup>Moscow science-practical Centre of medical rehabilitation, regenerative and sport medicine of Department of public health of Moscow, Russia, Moscow

“Fosinopril” is a promedicine and effects after absorption and transformation in active metabolite – fosinoprilat, which circulates in connected condition with proteins of blood plasma (95-98 %). Period of semiejection in healthy persons is nearby 12 hours. “Fosinopril” transforms in active metabolite in liver and mucous gastrointestinal tract. Besides owing to significant participation extrahepatic ways in metabolic transformation, pharmacokinetics of “Fosinopril” less depends on liver condition. It is shown in clinic by stability of effects after reception of the first dose (irrespective of accompanying diseases of gastrointestinal tract, patient age, etc.).

Bioequivalence of two tableted dosage forms of “Fosinopril” on 18 volunteers (dosage of 20 mg) was studied within the limits of cross, single, opened, randomized research with the one-week period cleaning and with two sequences. Samples of blood plasma were analyzed by validation method of HPLC – MS / MS for 48 hours. The following pharmacokinetic parameters were calculated for analyzed preparations:  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{max}/AUC$ . The 90 % confidential interval for logarithmically transformed values of  $AUC_{0-\infty}$  was made 0.905-1.032 and for  $C_{max} - 0.971 - 1.120$ . Conclusion on bioequivalence of compared preparations of “Fosinopril” was made by research results.

**НИИ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**



*Казахский НИИ кардиологии организован в ноябре 1977г. согласно постановлению ЦК КП Казахстана и Совета Министров Казахской ССР и приказа МЗ КазССР №832 от 9 декабря 1977г. «Об организации в Алма-Ате Казахского научно-исследовательского института кардиологии МЗ Казахской ССР».*

*С 2001 года институт преобразован в НИИ кардиологии и внутренних болезней, с тех пор задачи института значительно расширились. На сегодняшний день НИИ кардиологии и внутренних болезней является ведущим терапевтическим учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается стационарная помощь более 6000 пациентов с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан. Амбулаторно консультативную помощь получают более 15000 человек ежегодно.*

*НИИ КиВБ осуществляет методическое руководство терапевтической службой Казахстана и определяет стратегию ее развития.*

*С 2010 года институт преобразован в РГП «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.*

*Институт имеет клиническую базу, отвечающую всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия. Клиника развернута на 240 коек, 60 из которых составляют хозрасчетные койки, в клинике работают 426 сотрудников, в том числе 20 докторов медицинских наук, 37 кандидатов медицинских и биологических наук. Число научных сотрудников - 41, из них ученые степени имеют 30 человек.*

*На базе института функционирует Республиканский аритмологический центр и Республиканский научно-практический центр клинической аллергологии и иммунологии.*

*Учебно-клиническая база НИИ КиВБ обладает современными учебными, учебно-методическими и*

наглядными пособиями, учебной литературой, интернетом. Институт имеет информационный сайт с подробной информацией о всех научных и клинических подразделениях, сообщениями о последних научно-клинических разработках института, событиях в медицинской жизни республиканского и международного значения.

Со времени своего создания институт имеет устойчивые научные, информационные связи с коллегами как из ближнего зарубежья: России, Украины, Литвы, Кыргызстана, Узбекистана, так и дальнего: США, Германии, Финляндии, Японии. Доказательством высокого международного авторитета научных сотрудников института служит постоянно поступающая персонифицированная информация о проводимых научных форумах с приглашением принять участие. Институтом проведено 4 международных конгресса, съезд, пленум Ассоциации кардиологов Казахстана, 23 международных симпозиумов, сотрудники приняли участие в работе 18 европейских и 8 всемирных конгрессов кардиологов и терапевтов,

Сотрудники института постоянно участвуют в подготовке и проведении научно-практических конференций.

На базе института имеется резидентура, по специальностям кардиология, эндокринология, терапия, гастроэнтерология, аллергология с иммунологией.

Под эгидой НИИ КиВБ ведет свою общественно-медицинскую работу «Ассоциация терапевтов Республики Казахстан» и «Ассоциация кардиологов Республики Казахстан».

С 2003 года под редакцией НИИ КиВБ выпускается учрежденный собственный периодический (ежеквартальный) научно-практический журнал «Терапевтический вестник», где освещаются актуальные клинические проблемы терапии, кардиологии, эндокринологии. Журнал имеет 1500 тираж – распространяется во все регионы республики.

**[www.ncvb.isd.kz](http://www.ncvb.isd.kz)**

УДК 615:616.921.5

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТОК НОВЫХ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ГРИППА И ОРВИ

*М.Ю.Еропкин, В.В.Зарубаев*

eropkin@influenza.spb.ru

zarubaev@influenza.spb.ru

ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

В статье представлен обзор по современному состоянию разработанных новых противовирусных препаратов против гриппа и ОРВИ, а также строение, классификация вирусов гриппа, виды эволюционной изменчивости. Арсенал средств, используемых для облегчения течения вирусной инфекции, охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс и включает в себя средства иммунокорректирующей, патогенетической, симптоматической терапии, вирулицидные препараты. Однако ведущее место принадлежит химиопрепаратам этиотропного действия, оказывающим непосредственное прямое воздействие на репродукцию вируса и направленным на определенную вирусспецифическую мишень в ее цикле.

Быстрое приобретение лекарственной устойчивости в отношении этиотропных препаратов, имеющих узконаправленное действие на какую-либо конкретную молекулярную мишень в цикле размножения вируса, является основанием для поиска препаратов, направленных не на вирус как таковой или его взаимодействие с клеткой, а стимулирующих клеточную резистентность, выработку интерферонов, иммунную защиту. Вследствие этого остается актуальным использование неспецифических препаратов против ОРВИ, включая фитопрепараты и ряд других неспецифических средств.

В качестве противовирусных субстанций можно упомянуть флавоноиды и/или полифенолы растительного и/или синтетического происхождения, например эпигаллокатехин-галлаты (главный активный компонент зеленого чая), обладающие также выраженным антиоксидантным действием. Пентациклические тритерпены лупанового ряда – бетулиновая, бетулоновая кислоты и их аналоги обладают противоопухолевым действием и активностью в отношении некоторых вирусов, таких как ВИЧ, простого герпеса I типа и вирус Эпштейна-Барр.

Один из подобных фитопрепаратов «Хартинол» производства МНПХ «Фитохимия» (Караганда) проходит в настоящее время испытания на противовирусную активность в НИИ гриппа.

### Введение

Грипп представляет собой широко распространенную во всем мире респираторную инфекцию. Он вызывает ежегодные эпидемии, быстро распространяющиеся из страны в страну, вовлекая в тяжелых случаях (пандемии) значительную часть человеческой популяции земного шара. Он также является причиной 20000-40000 смертельных исходов в США в год [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в области химиотерапии, вакцинопрофилактики и иммунологии гриппа, он остается трудно контролируемой инфекцией вследствие высокой генетической изменчивости и различных долговременных осложнений после острой стадии, приводящих к «скрытой», или вторичной, смертности, вызванной не самим вирусом гриппа, но вирусиндуцированными вторичными процессами [2, 3].

Вакцинация против гриппа является эффективным противоэпидемическим средством, однако вследствие постоянной смены антигенных свойств возбудителя требуется постоянный мониторинг и разработка новых вак-

цинных штаммов, соответствующих циркулирующим в человеческой популяции в каждый конкретный эпидемический сезон.

Химиопрофилактика и химиотерапия гриппа применяются наряду с вакцинацией для предотвращения и лечения заболевания. В настоящее время для этих целей доступен широкий спектр патогенетических, иммуномодулирующих, общеукрепляющих препаратов наряду со средствами специфической противогриппозной терапии.

Строение, классификация вирусов гриппа, виды эволюционной изменчивости

Прежде чем рассматривать отдельные группы противовирусных препаратов, направленных против ОРВИ и гриппа, кратко остановимся на свойствах вируса гриппа.

Вирус гриппа относится к семейству ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae). Выделяют три типа вируса гриппа – А, В и С.

Грипп А and В являются наиболее клинически значимыми типами. Тип С не является клинически значимым в развитии гриппа, но является причиной «обычной простуды» [4, 5].

Вирусы гриппа А, в свою очередь, классифицируются в зависимости от антигенной структуры – подтипам гемагглютинаина и нейраминидазы (рис. 1). Вирусы гриппа А, поражающие человека, как правило, содержат один из трех подтипов гемагглютинаина (Н1, Н2 и Н3) и 2-х подтипов нейраминидазы (N1 и N2) [5-7]. В появлении данных подтипов в человеческой популяции прослеживается определённая цикличность. Вирус гриппа – РНК-содержащий

вирус, имеет сегментированный геном, состоящий из 8-ми сегментов «отрицательной» РНК («-РНК»). Репликация вирусного генома происходит с большим количеством ошибок из-за отсутствия систем коррекции и репарации, свойственных ферментам репликации эукариот [3, 8]. Следствием этого является высокая вариабельность генома, благодаря чему в вирусных белках постоянно идет смена антигенных характеристик.

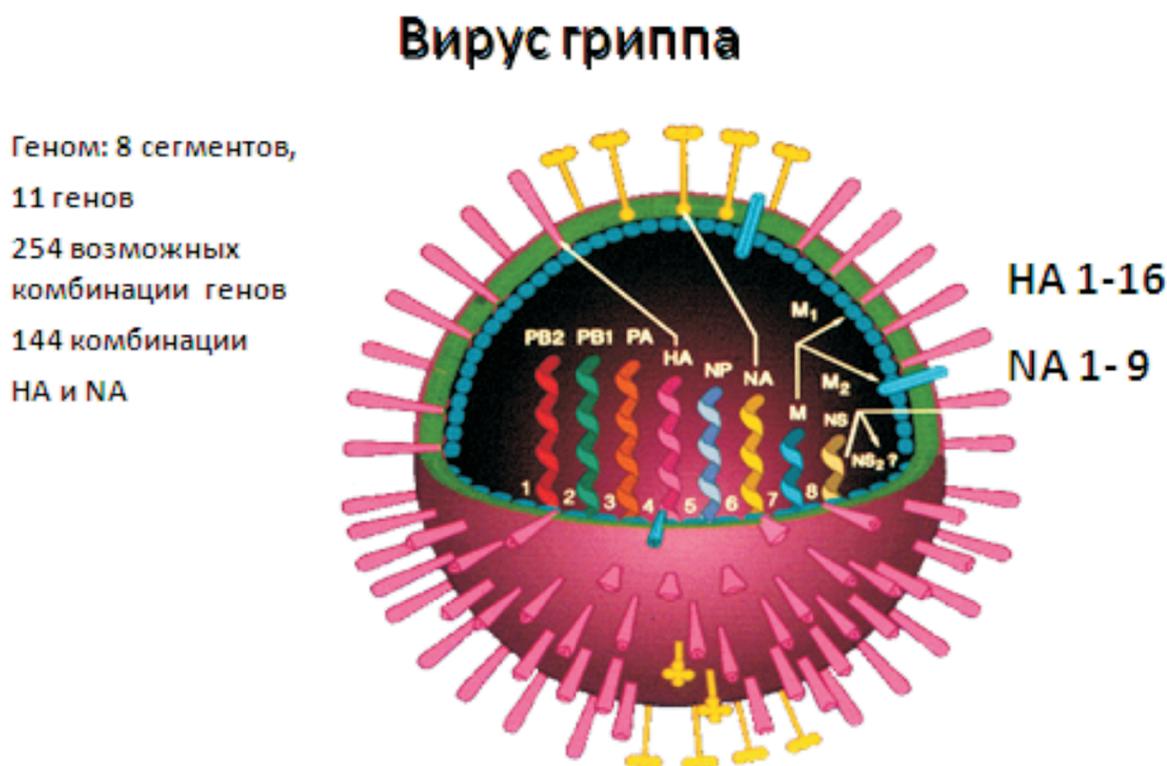


Рис. 1. Строение вируса гриппа

Вирусы гриппа типа А подвергаются двум видам антигенных изменений. Один вариант заключается в резкой смене гемагглютинаина и/или нейраминидазы и называется антигенным «шифтом» [1, 5, 6]. При этом появляется новый подтип вируса. Отсутствие иммунитета у людей и высочайшая вирулентность нового возбудителя приводят к быстрому распространению инфекции во всём мире – пандемии. Пандемии гриппа имеют более тяжёлые последствия, чем ежегодные эпидемии, они непредсказуемы и происходят через различные интервалы времени. За последние 400 лет в мире зарегистрированы 18 пандемий гриппа.

Другой тип антигенных изменений, характерный для вирусов гриппа, называется антигенным дрейфом. Антигенный дрейф происходит в результате точечных мутаций в геноме, что в свою очередь приводит к изменению антигенных детерминант белков до такой степени, что они перестают распознаваться иммунной системой хозяина. Именно мутации, включающие замены, делеции и инсерции, ответственны за возникновение новых антигенных вариантов. Постоянные изменения областей НА, которые распознаются антителами, помогают вирусу гриппа ускользать от иммунитета хозяина [1, 4, 8].

Интенсивность антигенного дрейфа вирусов косвенно отражена в количестве замен вакцинных штаммов, входящих в состав гриппозных вакцин, с 1972 по 2001 г.г. Ежегодный пересмотр штаммового состава эпидемических гриппозных вакцин является важнейшей задачей надзора за гриппом. Наибольшей антигенной вариабельностью обладают вирусы гриппа А(Н3N2), и вакцинный штамм для них менялся 19 раз в течение этот периода. У вирусов гриппа В – 10 раз, а у вирусов гриппа А(Н1N1) – 6 раз [6].

Еще одним дополнительным механизмом изменчивости вирусов гриппа служат различные формы негомологичной рекомбинации, например, между генами НА и нуклеопротеина. Кроме того, описаны случаи гомологичной рекомбинации между полимеразными комплексами человеческих и свиных линий вируса гриппа А [6].

### Распространение и природные резервуары вирусов гриппа

Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и ряд млекопитающих, включая свиней, лошадей, тюленей и китов, а также птиц различных отрядов. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинаина (НА) и 9 подтипов нейраминидазы (NA) вирусов гриппа А, циркулирующих среди позвоночных (рис. 2).

Из 144 пар возможных комбинаций НА и NA (16НА×9NA) в природе встречаются только 86, и 80-83 из них найдены среди вирусов гриппа, идентифицированных в популяции птиц (рис. 1, 2). Птицы играют особую роль в качестве природного резервуара вирусов гриппа, поскольку все субтипы гемагглютинаина обнаружены среди диких птиц. Среди птиц главная роль в поддержании постоянного резервуара и распространении вирусов гриппа принадлежит водоплавающим птицам, которые переносят вирусы в кишечнике и выделяют в окружающую среду со слюной и фекалиями. Наиболее типичный механизм распространения вируса среди птиц – фекально-оральный [8].

Большинство вирусов гриппа не вызывают никаких симптомов или вызывают очень слабые симптомы болезни у диких птиц, однако круг симптомов у птиц широко варьирует в зависимости от штамма вируса и вида птиц.

В настоящее время наибольшее внимание сосредоточено на вирусах подтипа А(Н5N1), поскольку высокопатогенные штаммы данного вируса способны вызывать массовую гибель не только птиц (как диких, так и домашних), но и инфицировать человека, причем смертность в случае такой инфекции превышает 60% [2, 9]. Вирус этого подтипа стал эндемичным у диких птиц в Южной и Юго-Восточной Азии. Эпизоотии, вызванные данным вирусом, периодически возникали в различных регионах Евразии в более чем 20-ти странах и привели к гибели миллионов диких и домашних птиц.

Случаи заболевания высокопатогенной формой птичьего гриппа Н5N1 у людей отмечались, начиная с 1997 г. К декабрю 2011 г. в мире зарегистрировано более 500 случаев инфицирования человека вирусом птичьего гриппа А(Н5N1), при этом более 300 человек погибло [10].

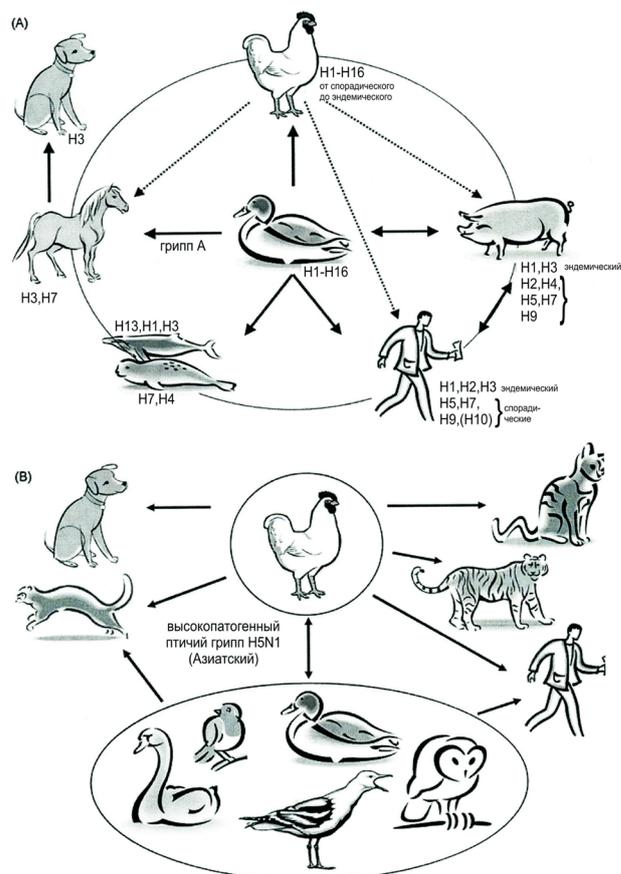


Рис. 2. Распространение и природные резервуары вирусов гриппа (А), то же – в отношении высокопатогенного гриппа птиц А(Н5N1) (В)

События 2009 г. еще раз доказали возможность возникновения пандемического штамма в результате реассортации между вирусами гриппа свиней, птиц и человека и подтвердили возможность трансмиссии вирусов животных в человеческую популяцию. В апреле 2009г. в Мексике и США впервые были зарегистрированы случаи заражения людей свиным вирусом гриппа H1N1pdm09. С этого периода новый вирус быстро распространился в другие страны мира и, по данным ВОЗ, уже в начале июня 74 страны сообщили о случаях инфицирования людей этим штаммом, в том числе и о случаях с летальным исходом [3, 11]. Итоги пандемии 2009-2010 гг. показали, что каждый шестой американец был инфицирован новым вирусом гриппа и к концу 2009 г. в Америке переболело около 50 миллионов, по миру этот показатель превысил 200 миллионов человек. Молодые люди и дети до 18 лет являлись основным контингентом заболевших (60%). Пожилые люди старше 65 лет составили самую незначительную группу от количества заразившихся и госпитализированных. Вероятно, это объясняется наличием иммунитета к данному инфекци-

онному агенту. Так, у лиц старше 60 лет были обнаружены кросс-реактивные антитела к вирусу H1N1pdm09 в 33% случаев [12].

Филогенетический анализ пандемических вирусов 2009 г. показал, что пять генов вируса H1N1pdm (HA, NA, M, NP, и NS) ранее были идентифицированы у свиных изолятов, активно циркулирующих в период от 2005 до 2008 годов в Северной Америке. Гены, кодирующие нейраминидазу (NA) и M были идентичны соответствующим генам так называемой Евразийской линии свиных вирусов H1N1. Такая комбинация генов ранее не встречалась среди изолятов в различных географических регионах мира.

Нейраминидаза вируса H1N1pdm (S-OIV) имела высокую гомологию с нейраминидазой свиных вирусов евразийской линии и только ген PB1 имел прямое происхождение от сезонного эпидемического вируса человека H1N1.

Распределение по подтипам вирусов гриппа человека в Российской Федерации за последние пять эпидемических сезонов, включая два пандемических года – 2009-2011 – представлено на рис.3.

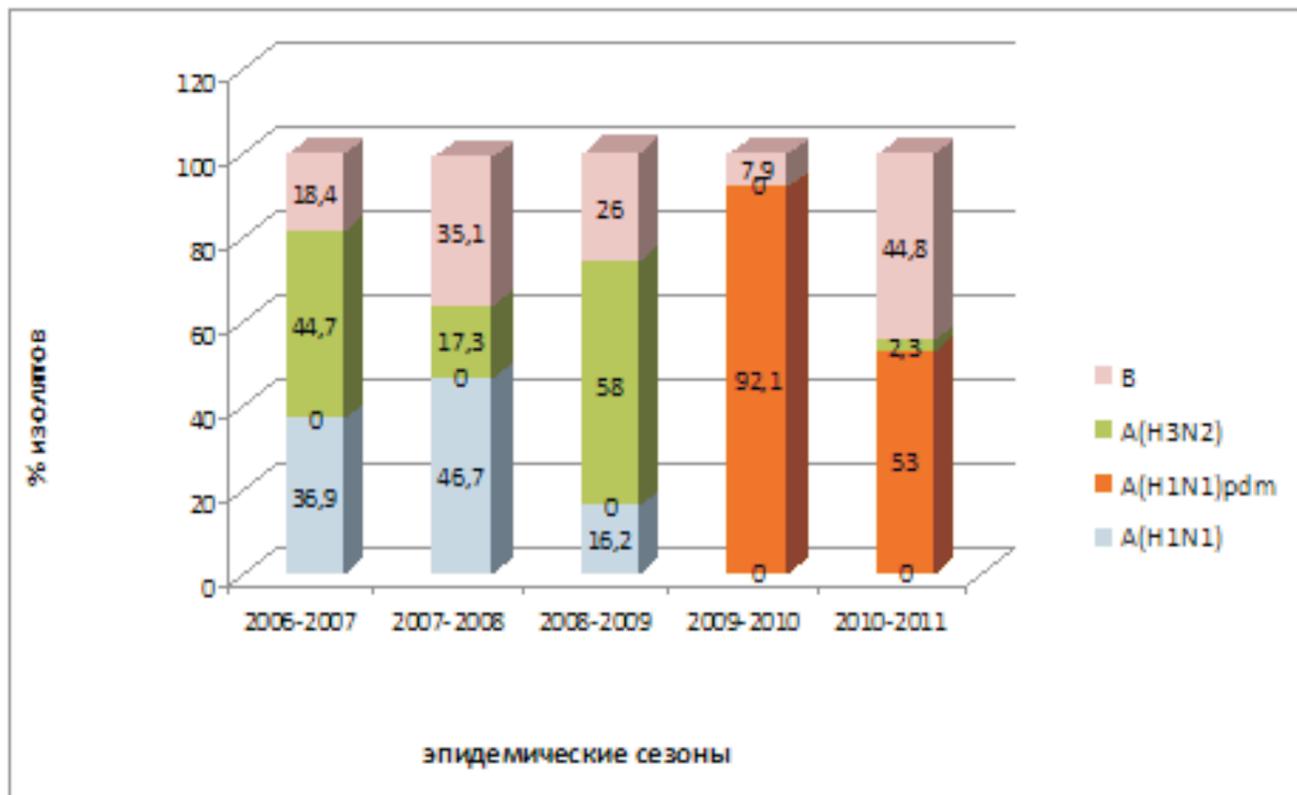


Рис. 3. Распределение по подтипам вирусов гриппа человека, выделенных в НИИ гриппа и его Опорных Базах на территории России, в последние пять эпидемических сезонов

**Другие вирусы, вызывающие респираторные инфекции**

В то же время вирус гриппа является далеко не единственным, а в межэпидемическое время года даже не главным возбудителем, который вносит вклад в заболеваемость острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Возбудители ОРВИ, относящиеся к различным семействам, отличающиеся по морфологии и генетической характеристике, но вызывающие сходные по клинической картине заболевания, вносят ощутимый вклад в общую картину респираторных инфекций, обеспечивая стабильный уровень заболеваемости в межэпидемический по гриппу сезон. При этом в качестве этиологических агентов наиболее часто имеют место вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено- и коронавирусы. Ретроспективный анализ и современные данные показывают, что эта тенденция в общих чертах сохраняется в разные годы и на различных территориях [Еропкин и др., 2011]. Так, например, по данным Федерального Центра по Гриппу РФ, в сезон 2010-2011 гг. общий вклад в заболеваемость ОРВИ вирусов гриппа составил 29,1 %, а вклад остальных респираторных вирусов – 70,1 % (рис. 4).

**Противовирусные препараты – классификация и основные группы**

Арсенал средств, используемых для облегчения течения вирусной инфекции, охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс и включает в себя средства иммунокорректирующей, патогенетической, симптоматической терапии, вирулицидные препараты. Однако ведущее место принадлежит химиопрепаратам этиотропного действия, оказывающим непосредственное прямое воздействие на репродукцию вируса и направленным на определенную вирусспецифическую мишень в ее цикле. О.И.Киселев и др., 2003 [1] приводят следующую классификацию противовирусных препаратов:

- 1) Ингибиторы адсорбции и проникновения
- 2) Ингибиторы декапсидации вируса
- 3) Ингибиторы протеаз
- 4) Имитация пептидов слияния
- 5) Специфические ингибиторы взаимодействия с рецепторами

- 6) Ингибиторы репликации и транскрипции РНК
- 7) Антисенс-нуклеотиды
- 8) Ингибиторы кэпирования мРНК
- 9) Ингибиторы высвобождения вируса из клетки

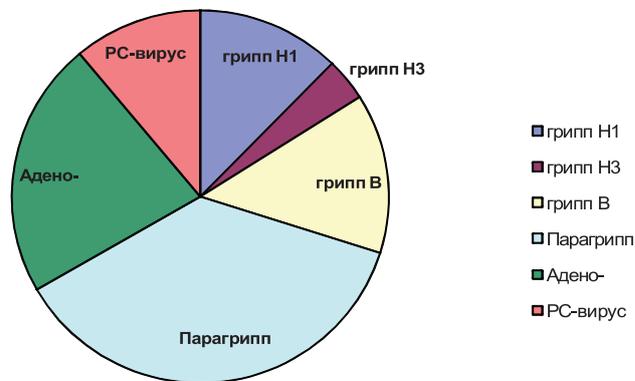


Рис. 4. Этиологическое распределение ОРВИ в России в эпидемический сезон 2010-2011 гг. по данным Федерального Центра по гриппу (НИИ гриппа). Все типы гриппа – 29,1 %, все ОРВИ, кроме гриппа – 70,1 %

Препараты, используемые в настоящее время для лечения и профилактики гриппа, приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Препараты для лечения и профилактики гриппа, применяемые в России**

| ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ | МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ        | ПРЕПАРАТЫ   |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| ЭТИОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ           | БЛОКАТОРЫ ИОННОГО КАНАЛА | РЕМАНТАДИН<br>АЛЬГИРЕМ<br>ПОЛИРЕМ                   |
|                                 | ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ | ОЗЕЛЬТАМИАИР<br>(ТАМИФЛЮ)<br>ЗАНАМИВИР<br>(РЕЛЕНЗА) |
|                                 | ИНГИБИТОРЫ СЛИЯНИЯ       | АРБИДОЛ   |
| ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА           |                          | ИНГАРОН, АЛЬФАРОН,<br>РЕАФЕРОН И Т.Д.               |
| ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА           |                          | ЦИКЛОФЕРОН,<br>АМИКСИН,<br>КАГОЦЕЛ И Т.Д.           |
| СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ                |                          |   |

К настоящему времени в мире и в России для лечения и профилактики гриппа широкое применение получили несколько групп таких препаратов. К первому поколению относят-

ся препараты адамантанового ряда: амантадин и ремантадин. К препаратам второго поколения относятся созданные сравнительно недавно ингибиторы нейраминидазы: применяемый в виде аэрозольного спрея занамивир и применяемый в виде капсул или суспензии озелтамивир (Тамифлю) [13-15]. Оба этих препарата ингибируют ферментативную активность вирусного поверхностного гликопротеида нейраминидазы (NA) [14, 15].

#### Адамантаны

Исторически самым первым противогриппозным химиопрепаратом стал амантадин (рис. 5а). Химически данное вещество представляет собой 1-аминоадамантан. Именно наличие аминогруппы в 1 положении и определяет активность этого соединения против гриппа А. Большим недостатком амантадина является его высокая токсичность, а также большое число побочных действий, выявленных у ряда больных. Это привело к созданию ремантадина, который представляет собой альфа-метил-1-адамантан (рис.5б) [5].

Мишенью для препаратов адамантанового ряда – амантидина и ремантидина – является вирусспецифический белок М2. Функция М2-белка вируса гриппа заключается в создании ионного канала, регулирующего рН в процессе «раздевания» вируса в эндосомах, то есть освобождения его от оболочки из липидов. Для этих процессов требуется рН около 5,5, и с помощью этого белка протоны поступают внутрь вириона. В кислой среде вирус освобождается от оболочки, и рибонуклеиновая кислота вируса гриппа может выйти наружу и попасть в ядро.

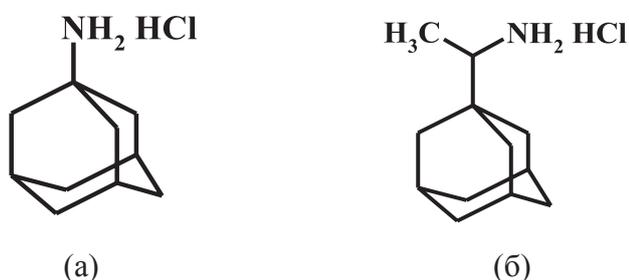


Рис. 5. Химическое строение амантадина (а) и ремантадина (б)

Амантадин и ремантадин являются ингибиторами декапсидации вируса гриппа. Они необратимо ингибируют М2-белок, и тем самым останавливают поток протонов через мембраны вирионов. Ремантадин блокирует

функции ионных каналов и нарушает тем самым процесс «раздевания» вируса. Вместе с тем, известно, что ремантадин в модельных системах *in vitro* с фосфолипидными липосомами препятствует интеграции М1-белка в липидный слой [5]. Ремантадин менее токсичен, чем амантадин, к тому же его активность существенно выше. Однако, действие ремантидина направлено только против вируса гриппа А, т.к. вирус гриппа В не имеет М2-белка, на который направлено действие препарата.

#### Резистентность вирусов к производным адамантана

Резистентностью (или устойчивостью) к какому-либо препарату называют такое состояние микроорганизма, когда он способен выживать и размножаться в присутствии терапевтических доз этого препарата. Чувствительные штаммы в присутствии такого количества препарата гибнут или прекращают размножаться.

Устойчивость вирусов к противовирусным препаратам определяется на генетическом уровне. Устойчивость к ремантидину легко может быть получена в лабораторных условиях. Для этого какой-либо штамм вируса гриппа, чувствительный к ремантидину, наращивают в присутствии небольших доз этого препарата. При каждом последующем пассаже дозу слегка увеличивают до тех пор, пока вирус не приобретет способность расти в присутствии терапевтических доз ремантидина. Далее, из устойчивых штаммов, полученных таким образом, выделяют РНК и исследуют ее на предмет мутаций, вызвавших резистентность.

Количественным критерием чувствительности штамма к препарату *in vitro* служит величина его 50% ингибирующей концентрации (IC50), то есть концентрации, которая снижает вирусную продукцию вдвое. Количественным критерием чувствительности штамма к препарату *in vivo* служат такие показатели как процент потери веса, смертность и средняя продолжительность жизни лабораторных животных.

В силу особенностей организации генома и быстрого репликативного цикла вирус гриппа способен к высокой частоте мутаций. Следствием этого является высокая скорость эволюции, в том числе с точки зрения адаптации к тем или иным противовирусным препаратам. Присутствие препарата воспринимается виру-

сом как фактор селективного давления, и это приводит к возникновению и распространению лекарственно-устойчивых штаммов вируса. Для обозначения мутаций применяют однобуквенную номенклатуру аминокислот, причем вначале пишут аминокислоту, соответствующую исходному штамму, затем ее положение в полипептидной цепи, а в конце аминокислоту, возникшую в результате мутации. На-

пример, мутация S31N – это замена серина на аспарагин в 31 положении. Вирусы гриппа А, нечувствительные к действию препаратов адамантанового ряда, обычно несут следующие мутации в аминокислотной последовательности М2-белка: L26F, V27I, V28I, A30T, S31N, G34E [5]. Наибольшее количество устойчивых к ремантадину штаммов несут мутацию S31N. (табл.2).

**Табл. 2. Основные мутации, определяющие устойчивость к противогриппозным этиотропным препаратам**

- + Адамантаны:
  - + Ремантадин S31N и V27A
  - + Амантадин S31N и I43T
- + Ингибиторы нейраминидазы:
  - + Занамивир Q136K (H3N2), R152K(только вирусы гриппа В), D198N (только вирусы В, частично чувствителен)
  - + Озельтамивир H275Y, R292K (H3N2), E119V (H3N2), делеция 244-247 (H3N2), N295S (H5N1, частично), R152K (вирусы В), D198N (вирусы В, частично)
  - + Перамивир H275Y, R292K (H3N2), R152K (вирусы В)
  - + Арбидол Все мутации резистентности находятся в сегменте HA2: Q27N, R42N, R51N, F87S, R117R

Первоначально количество устойчивых ремантадину штаммов было невелико (менее 1%). Так, среди изолятов, полученных из различных стран мира, в эпидемический сезон 1998-1999гг., мутацию, соответствующую устойчивости (S31N), несли только 0,8% от общего количества исследованных изолятов [16]. В дальнейшем доля устойчивых штаммов начала расти, сначала постепенно, а затем более резко. Так, в США в сезоне 2005-2006 г.г. 92,3% изолятов подтипа H3N2 были устойчивы к ремантадину по результатам генетического теста, то есть по наличию мутации S31N. Из восьми штаммов подтипа H1N1, выделенных в тот же эпидемический период, данную мутацию несли два. В результате, Центр по контролю и предотвращению заболеваемости (CDC&P) уже в 2008 г. не рекомендовал использовать амантадин и/или ремантадин в лечении гриппа [17].

В России по данным, полученным в НИИ

гриппа, количество устойчивых к ремантадину штаммов, выделенных в 2006 году, составило в процентном отношении 100% для штаммов вируса гриппа подтипа H1N1 и 11% для штаммов подтипа H3N2. Следует отметить, что количество штаммов подтипа H1N1, выделенных в 2006 г. составило всего 6, и поэтому возможно, что действительное число устойчивых штаммов этого подтипа составляет все-таки менее 100%. В дальнейшем доля устойчивых штаммов в России колебалась, но тенденция к росту все равно преобладала. Данные по изучению динамики изменения доли штаммов, устойчивых к ремантадину среди изолятов вируса гриппа на территории России, суммированы на рис. 6. Следует сказать, что в клинической практике ремантадин в ряде случаев все же применяется, однако его терапевтический эффект обусловлен не противовирусным, а противотоксическим действием.

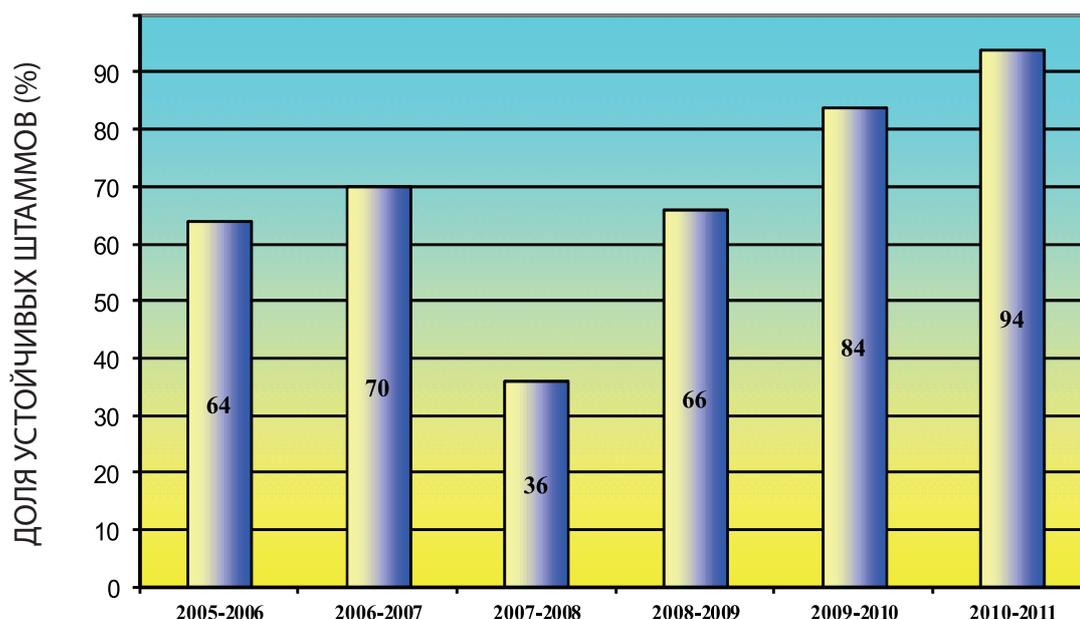


Рис. 6. Динамика чувствительности Российских изолятов вирусов гриппа к ремантадину

### Ингибиторы нейраминидазы

Репродукция вируса гриппа, продолжающаяся в течение 6–8 часов в клетках верхнего и нижнего респираторного тракта, подразделяется на ранние и поздние стадии. К ранним стадиям относится адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение вируса в клетку, приводящее к освобождению вирусного генома и началу транскрипции. К поздним стадиям относят первичную и вторичную транскрипцию, трансляцию и сборку вириона на клеточной поверхности, приводящую к образованию зрелых вирусных частиц и дальнейшему освобождению их из клетки.

Как на ранних, так и на поздних стадиях жизненного цикла вируса важнейшую роль играет поверхностный белок вируса гриппа – нейраминидаза. Этот белок расщепляет нейра-

минидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинаина эпителиальных клеток респираторного тракта. Известно, что эндоцитоз вирусных частиц может происходить не в любой точке клеточной мембраны, а лишь там, где существуют необходимые ферментные составляющие и компоненты цитоскелета, осуществляющие этот процесс. Вирионы, сорбировавшиеся на клеточных рецепторах, содержащих остатки сиаловых кислот и не проникшие в клетку, благодаря активности нейраминидазы имеют возможность открепиться от мембраны и сорбироваться в другом месте, что повышает вероятность инфицирования клетки [18]. На поздних этапах репродукции нейраминидаза также расщепляет клеточный рецептор гемагглютинаина, помогая освобождению из клеток вновь образованных вирусных частиц и инфицированию ими новых клеток (Рис. 7).

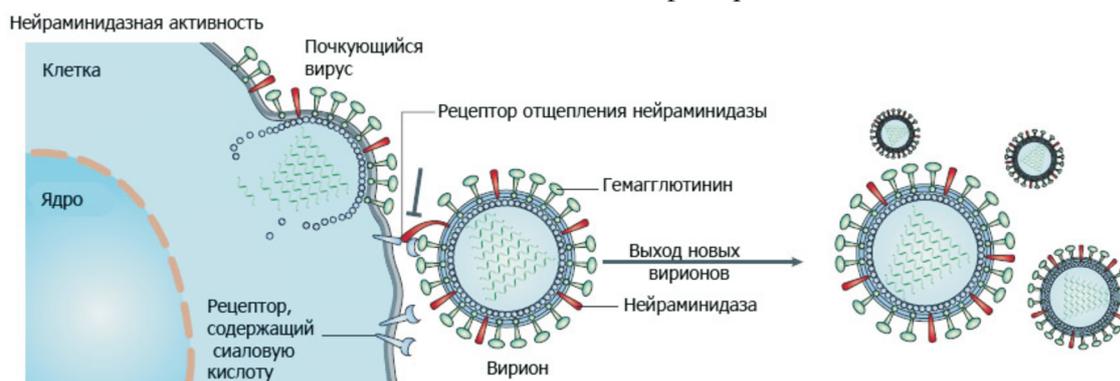


Рис. 7. Цикл размножения вируса гриппа

Третьей функцией нейраминидазы является ее способность расщеплять нейраминую кислоту в носовой слизи, облегчая, таким образом, прохождение вируса через респираторный тракт. Определение этих важных функций нейраминидазы в цикле репликации вируса гриппа явилось предпосылкой создания ингибиторов нейраминидазы в качестве лекарственных препаратов против гриппа.

Несмотря на то, что к настоящему времени идентифицированы девять различных типов нейраминидазы N1–N9 вируса гриппа у различных животных, активные участки фермента практически идентичны для всех подвидов. Поскольку ингибиторы нейраминидазы взаимодействуют именно с этими сайтами, они эффективны в отношении любого подтипа вируса гриппа. Первым ингибитором нейраминидазы был препарат занамивир (Реленца®, Рис. 8а). Вследствие низкой биодоступности занамивира (меньше 5%) он эффективен лишь в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея, что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. Однако это может ограничивать его назначение людям пожилого возраста и детям, имеющим проблемы с вдыханием препарата из-за дискомфорта в носоглоточной полости. Кроме того, существует опасение возможности развития спазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Ингаляторное применение занамивира практически невозможно у пациентов, находящихся на искусственной венти-

ляции легких. Поэтому фармацевтическая компания F. Hoffmann – La Roche (Швейцария, Базель) инициировала исследования по поиску другого нейраминидазного ингибитора, который был бы эффективен при системном применении. В результате синтеза и изучения большого количества ингибиторов нейраминидазы на фармацевтическом рынке появился озелтамивир (Тамифлю®) (Рис. 8б). Клинические испытания, показали, что применение озелтамивира для лечения гриппозной инфекции приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, уменьшает проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость на 30–38%, на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа, таких как пневмония, бронхит, синусит, средний отит. Также было показано, что применение озелтамивира на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска [19–21]. Препарат хорошо переносится больными, иногда наблюдаются незначительные побочные эффекты в виде тошноты и рвоты. В 1999 г. озелтамивир был утвержден для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей, в настоящее время препарат производится в виде капсул по 75 мг, также для детей зарегистрирован порошок для приема внутрь в виде суспензии. Озелтамивир рекомендован для лечения гриппа для взрослых по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 5 дней у взрослых и у детей старше года от 30 до 75 мг 2 раза в зависимости от веса.

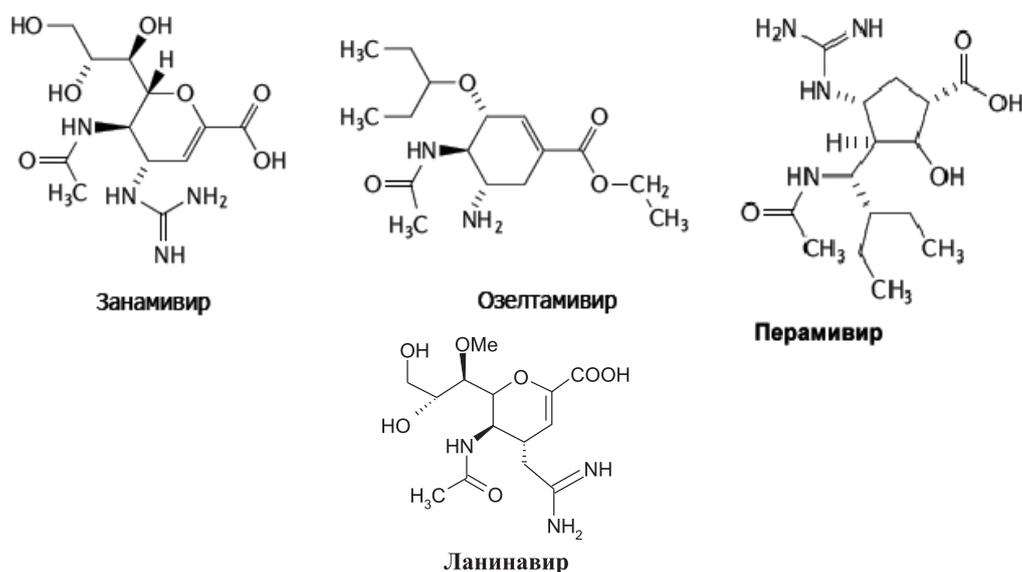


Рис. 8. Ингибиторы нейраминидазы

Несмотря на то, что к настоящему времени официальную регистрацию получили только два ингибитора нейраминидазы – занамивир и озелтамивир, исследования по созданию противогриппозных препаратов в группе ингибиторов нейраминидазы продолжаются. Помимо озелтамивира и занамивира, описанных выше, являющихся производными цикло-гексенила, разработаны цикло-пентановые и пирролидиновые производные, которые также обладают ингибирующей активностью в отношении нейраминидазы вируса гриппа. В США получено разрешение FDA на использование еще двух ингибиторов нейраминидазы – перамивира (Рапиакта®), рис. 8в и ланинавира (Инавир®), рис. 8г. Перамивир применяется для внутривенных инъекций и одно внутривенное введение заменяет пятидневный курс озелтамивира. Ланинавир применяется ингаляционно, и однократное его применение также заменяет пятидневный курс Тамифлю. В России ни перамивир, ни ланинавир пока еще не сертифицированы.

Как и в случае адамантанов, большой проблемой применения ингибиторов нейраминидазы является появление и развитие устойчивых штаммов (табл.2). Наиболее характерной мутацией, вызывающей резистентность к озелтамивиру, является замена H274Y (N1). В то же время, в опытах на хорьках и мышах показано, что мутантный вирус обладал меньшей вирулентностью/инфекционностью, и вероятность его передачи при контакте была в 100 раз ниже, чем таковая у вируса дикого типа [22].

Насколько велика роль мутаций устойчивости в клинике? Устойчивость к ингибиторам нейраминидазы, в основном, озелтамивиру, у современных штаммов развивается в большинстве случаев на фоне применения препарата у иммунодефицитных больных. В этом случае, когда уровень иммунитета низок, и система интерферона недостаточно активна, вирус получает несколько суток преимущества, чтобы выработать устойчивость к препарату. После этого применение ингибиторов становится клинически неэффективно. Чтобы как-то предотвратить подобный исход, ВОЗ, в частности, одобрила удвоение дозы озелтамивира при терапии гриппа.

Тем не менее, в ноябре 2007 г. появились первые данные об озелтамивир- устойчивых вирусах гриппа А(H1N1) из Норвегии, выделенных от иммунокомпетентных пациентов [23]. К марту 2009 г., по данным CDC, доля озелтамивир- устойчивых штаммов среди вирусов гриппа подтипа H1N1, изолированных как в США, так и во всех регионах мира, возросла до 95-100 %. В то же время все эти вирусы были чувствительны к занамивиру и производным адамантана – ремантадину и амантадину. Как и ранее в этом сезоне, все изоляты H3N2 и гриппа В были озелтамивир- чувствительными. Аналогичный рост числа эпидемических штаммов А(H1N1), чувствительных к озелтамивиру, причем начиная уже с 2006 г., отмечен в России исследованиями НИИ гриппа (рис. 9).

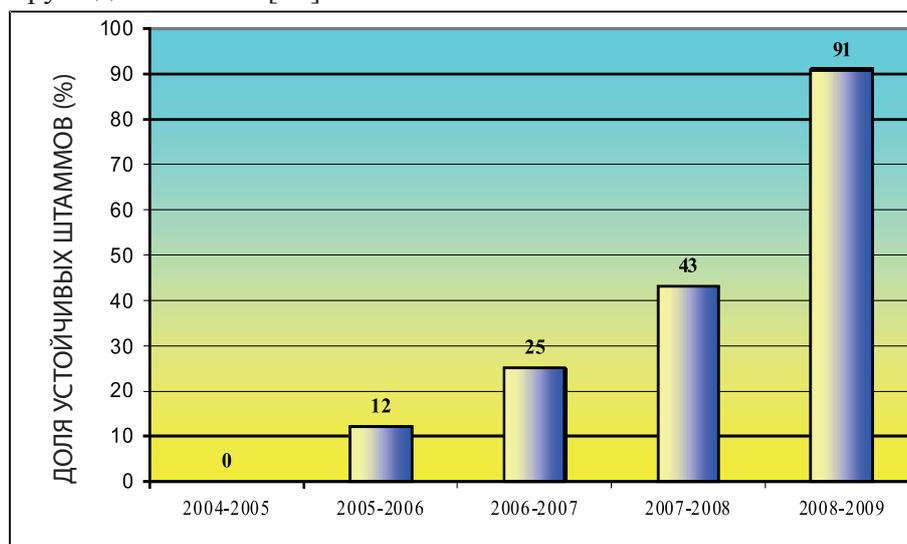


Рис. 9. Динамика чувствительности Российских изолятов сезонного гриппа А(H1N1) к озелтамивиру (Тамифлю) в 2004-2009 гг.

В отличие от эпидемических штаммов H1N1, циркулировавших до 2009 г., пандемический вирус H1N1pdm09 чувствителен к озелтамивиру и устойчив к ремантадину [3]. Доля устойчивых к озелтамивиру штаммов пандемического гриппа после двух пандемических сезонов 2009-2010 и 2010-2011 не превышает в США 1 % и в Европе 2,5 % [17, 24]. Занамивир по структуре ближе к рецептору нейраминидазы, чем озелтамивир, и связывание его с нейраминидазой ближе к тому, что наблюдается при естественной гриппозной инфекции. Поэтому занамивир фиксируется в активном сайте, не меняя, в отличие от озелтамивира, его конформации. Более низкая степень устойчивости к занамивиру может быть связана как со свойствами самого препарата, так и с ограниченным его применением в клинике по сравнению с озелтамивиром.

### Арбидол

Арбидол является производным индола и по своей химической структуре напоминает хорошо известный противовоспалительный препарат индометацин (рис. 10). В настоящее время арбидол является одним из наиболее широко применяемых в России противогриппозных препаратов. Препарат воздействует на размножающийся вирус гриппа двумя путями – опосредованно, индуцируя синтез интерферона, и напрямую, препятствуя конформационным изменениям вирусного гемагглютинина, необходимым для слияния вирусной и клеточной мембран на ранних этапах инфекции. Кроме того, арбидол обладает антиоксидантной активностью [25, 26].

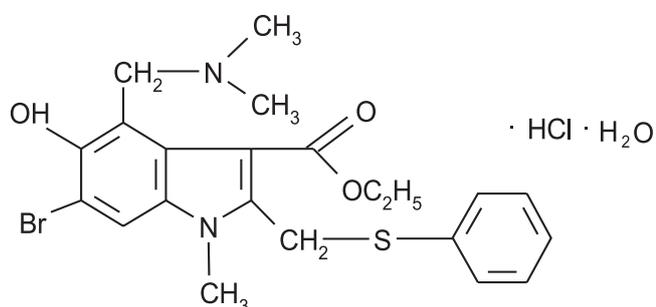


Рис. 10. Арбидол - этиловый эфир 6-бром-4-диметиламинометил-1-метил-5-окси-2-фенилтиометилндолинил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат

Специальных исследований, посвященных устойчивости природных штаммов виру-

са гриппа к арбидолу не проводилось. В лабораторных условиях при помощи культивирования вируса в присутствии возрастающих концентраций препарата были выведены устойчивые штаммы, растущие при концентрации арбидола вчетверо выше начальной. Для выведения таких мутантов потребовалось 14 пассажей вируса в присутствии препарата [26]. Тем не менее, для четкого ответа на вопрос о природе и уровне устойчивости природной вирусной популяции к арбидолу необходимы дополнительные исследования.

В то же время существенный недостаток препарата состоит в том, что он практически нерастворим в воде, что уменьшает его биодоступность и ограничивает возможность создания новых лекарственных форм на его основе (растворы, аэрозоли, мази на гидрофильной основе). Кроме того, арбидол обладает достаточно высокой токсичностью (во всяком случае, *in vitro*) и невысоким фармакологическим индексом (индексом селективности) – порядка 3,75. Нами была предпринята работа по полимерной модификации арбидола за счет его комплексообразования с сополимером акриламида с 2-акриламидо-2-метилпропансульфоокислотой. Полученный в результате этого комплекс обладал примерно в 10 раз меньшей токсичностью и в 4 раза более высоким индексом селективности без снижения специфической противовирусной активности [27].

### Ингибиторы вирусной РНК-полимеразы

Рибавирин. В клинической практике при терапии гриппа рибавирин не используется. Являясь аналогом нуклеозидов, рибавирин эффективен в субтоксических концентрациях, и системное его применение вызывает побочные реакции, в частности, анемию и тератогенный эффект при употреблении во время беременности. Преимущественно рибавирин в комбинации с интерфероном применяется при лечении гепатита, однако эффект его показан при местном (ингаляционном) применении в случае РС-вирусной и ранних стадий гриппозной инфекции.

Тем не менее, при появлении случаев заболевания человека атипичной пневмонией (SARS), а позднее – гриппом птиц подти-

па H5N1 рибавирин использовался внутривенно при терапии тяжелых случаев заболевания. После использования рибавирина были отмечены случаи облегчения болезни и полного выздоровления пациентов.

Рибавирин является препаратом комплексного механизма действия. Он влияет на репликацию вируса гриппа двумя путями – прямо, вмешиваясь в полимеразные процессы при транскрипции и репликации вирусного генома, и опосредованно – угнетая клеточный фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу и истощая тем самым клеточный пул ГТФ, необходимого для построения вирусных РНК. Поскольку основная мишень препарата – не вирусный, а клеточный фермент, то понятно, что устойчивые к рибавирину штаммы вируса гриппа отмечаются крайне редко или не обнаруживаются вообще. В то же время существенные побочные эффекты и невысокая активность позволяют рекомендовать его только при тяжелых состояниях больных гриппом [20, 28].

В 2002 г. было показано, что соединение Т-705 (6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид, Рис.11) обладает высокой и селективной активностью в отношении вируса гриппа, в том числе его штаммов, устойчивых к ремантадину и озелтамивиру, а позже – в отношении арена- и буньявирусных инфекций [29, 30]. Также показана его активность против вируса лихорадки Западного Нила и вируса желтой лихорадки. Дальнейшие исследования показали, что Т-705 может быть конвертирован в форму рибозомоно- и трифосфата (Т-705RMP и Т-705RTP) клеточными киназами, что Т-705RTP ошибочно распознается полимеразой вируса гриппа как пуриновый нуклеотид, и что клеточные ферменты могут отличать Т-705RMP и Т-705RTP от природных нуклеотидов и не использовать как субстрат. Показано также, что в отличие от рибавирина, Т-705 не влияет на метаболизм клеточных нуклеиновых кислот. Таким образом, это соединение имеет принципиально иной механизм действия, поскольку избирательно угнетает активность вирусной полимеразы. При этом последовательное 30-кратное пассирование вирусов в присутствии соединения не приводило к повышению устойчивости [31]. В марте 2007 г. японской фирмой Toyota Chemical Co,

Ltd. начато проведение I фазы клинических испытаний пероральной формы этого препарата, получившего коммерческое название Фавипиравир [32].

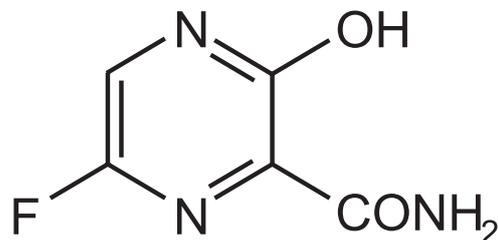


Рис.11. Препарат Т-705 (6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид)

**Азолазины. Триазавирин.** До настоящего времени отсутствуют препараты, проявляющие свойства ингибиторов вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы и других ферментов, которые можно отнести к ферментам, лимитирующим скорость репродукции вирусов гриппа. Единственный ингибитор синтеза РНК – рибавирин, несомненно, большое достижение современной фармакотерапии гриппа, однако клиницистам хорошо известны серьезные побочные эффекты при использовании этого препарата.

В настоящее время особое внимание исследователей привлекают соединения класса азолазинов, которые обладают широким спектром биологической и фармацевтической активности. Азолазины (рис.12) являются синтетическими аналогами природных азотистых оснований, которые в свою очередь являются основными субстратами в синтезе нуклеиновых кислот вирусов. Существенные отличия в строении гетероциклического ядра азолазинов делают их более активными субстратами ферментов метаболизма нуклеозидов и нуклеиновых кислот. Данные соединения представляют особый интерес, так как по своей структуре близки к азотистым основаниям, в то время как на основе одного из них - гуанина, создано целое поколение противовирусных препаратов против герпеса, цитомегаловирусной инфекции, болезни Эпштейн-Барра, такие как ацикловир, ганцикловир, фамвир. Одно из таких соединений – триазавирин – 2-метил-6-нитро-1,2,4-триазоло [5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4I)-он – показало противовирусную активность в отношении различных подтипов и штаммов вируса

гриппа, а также респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса) как *in vitro*, так и на моделях животных [33, 34]. Триазавирин прошел на базе НИИ гриппа первую и вторую фазы клинических испытаний.

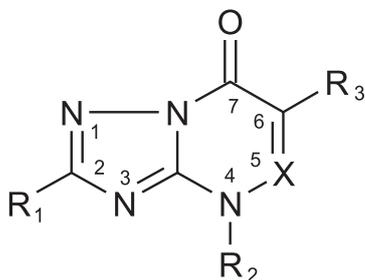


Рис. 12. Азоло-азины. Общая формула

Среди новых препаратов, проявляющих противовирусную активность, необходимо также упомянуть ингавирин – 2-(имидазол-4-ил) этаноамид пентадионовой кислоты, ранее использовавшийся для улучшения кровотока при химио- и лучевой терапии опухолей. В опытах на клеточных культурах он примерно на порядок снижает инфекционность вирусного потомства. Несмотря на невысокую активность *in vitro*, этот препарат проявляет высокую противовирусную активность на моделях вирусных патологий у животных. Так, была показана высокая протективная активность Ингавирина на модели летальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09, вирусом гриппа A/(H3N2) и гриппа B [35-37]. В ходе исследований было показано цитопротективное действие препарата, а также его высокая противовоспалительная активность. Таким образом, сочетание этих свойств в одном препарате делает его перспективным средством для борьбы с гриппозной инфекцией, в том числе с ее тяжелыми формами. Помимо этого, активность Ингавирина была показана в отношении парагриппозной, аденовирусной и РС-вирусной инфекции [38-41], причем и в этих случаях умеренные противовирусные свойства сочетались с высоким уровнем защиты, обусловленным торможением воспалительных и цитодеструктивных процессов.

#### Природные соединения и антиоксиданты как противовирусные препараты

Быстрое приобретение лекарственной устойчивости в отношении этиотропных пре-

паратов, имеющих узконаправленное действие на какую-либо конкретную молекулярную мишень в цикле размножения вируса, является основанием для поиска препаратов, направленных не на вирус как таковой или его взаимодействие с клеткой, а стимулирующих клеточную резистентность, выработку интерферонов, иммунную защиту. Вследствие этого остается актуальным использование неспецифических препаратов против ОРВИ, включая фитопрепараты и ряд других неспецифических средств.

В качестве противовирусных субстанций можно упомянуть флавоноиды и/или полифенолы растительного и/или синтетического происхождения, например эпигаллокатехингаллаты (главный активный компонент зеленого чая) [42], обладающие также выраженным антиоксидантным действием. Пентациклические тритерпены лупанового ряда – бетулиновая, бетулоновая кислоты и их аналоги обладают противоопухолевым действием и активностью в отношении некоторых вирусов, таких как ВИЧ, простого герпеса I типа и вирус Эпштейна-Барр [43].

Один из подобных фитопрепаратов производства Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» (Караганда) - «Хартинол» - проходит в настоящее время испытания противовирусной активности в НИИ гриппа.

По нашим данным, широким спектром противовирусной активности как *in vitro*, так и на модели мышей обладает комплексный гомеопатический препарат «Инфлюцид» (DHU). Препарат содержит четыре экстракта различных растений и один неорганический компонент. Несмотря на название «гомеопатический», степень потенцирования большинства его компонентов невелика, поэтому его можно позиционировать и как фитопрепарат. Он оказался эффективен не только в отношении различных разновидностей вируса гриппа, но также адено- РС-вирусов, парагриппа, коронавируса, вирусов герпеса человека I и II типа [44]. Кроме того, Инфлюцид оказался способен защитить клетки и от токсического действия высоких концентраций противовирусных препаратов ремантадина и арбидола. Следовательно, при совместном применении с этими препара-

тами их противовирусный эффект будет усиливаться, а побочные эффекты – уменьшаться.

Что касается противовирусного эффекта антиоксидантов, к таким соединениям нужно подходить с осторожностью. Ранее мы исследовали как собственный противовирусный эффект антиоксидантов различного механизма действия, так и их сочетанное действие с ремантадином на ремантадин-чувствительные штаммы [44]. Показан достоверный противовирусный эффект препаратов с комплексным антиоксидантно-антигипоксическим и детоксицирующим действием – восстановленного глутатиона и Гипоксена (олифена), а также потенцирование ими противовирусного эффекта ремантадина. Противовирусное действие указанных препаратов проявлялось в снижении продукции вирусных частиц и, в еще большей степени, в уменьшении ими цитопатогенного действия вируса на клетки в культуре, выявленное по тестам на активность клеточных дыхательных ферментов.

В отличие от соединений, содержащих тио- или сульфогруппы, антиоксиданты «прямого действия» (ловушки свободных радикалов) – КоQ10, тролокс (водорастворимая форма витамина E), дигидрохверцитин и ферментный препарат рексод (рекомбинантный фермент супероксиддисмутаза) не имели *in vitro* четко выраженного защитного эффекта, а в некоторых случаях вызывали усиление продукции вирусных частиц и уменьшали противовирусное действие ремантадина. Возможно, это связано с тем, что антиоксиданты прямого действия в определенных условиях и при высоких концентрациях могут обращать антиоксидантную активность в прооксидантную и вызывать нежелательные эффекты [45].

В опытах на животных нами были показаны протективные свойства дигидрохверцитина - природного флавоноида, обладающего высокой антиоксидантной активностью [46]. Не влияя существенно на инфекционную активность вируса в ткани легких, этот препарат значительно снижал смертность животных от гриппозной пневмонии, причем степень этого снижения была сопоставима с эффектом озелтамивира, использованного как референс-препарат.

### **Заключение**

Список соединений и препаратов, прояв-

ляющих в тех или иных условиях противовирусную активность, можно было бы продолжить и далее. Подытоживая данную статью, хочется суммировать в виде краткого резюме тот сложный путь, который проходит каждое соединение, прежде чем стать лекарством.

По настоящему новых лекарств (то есть содержащих ранее неизвестные активные субстанции) появляется в мире не так много – несколько десятков в год. Разработка новых лекарственных препаратов – это сложный и дорогостоящий процесс, который занимает обычно много лет. Некоторые лекарства создаются в научных институтах и университетах. Конечно, знания о причинах болезней, которые добываются в научных центрах, служат фундаментом для создания лекарств. Однако разработкой конкретных лекарств обычно занимаются крупные фармацевтические компании, так как разработка нового лекарственного препарата от начала и до конца и его легальный выпуск на рынок могут оказаться не по карману даже самым богатым университетам. Учитывая стоимость всех испытаний, которые требует законодательство, а также расходы на изучение веществ, которые потом оказались не пригодными, выпуск на рынок принципиально нового лекарства обходится разработчику, по разным оценкам, в 1–1,7 млрд. долларов. [47, 48]

Фундаментальные исследования, как правило, не дают результатов, которые можно сразу запатентовать и продать (поэтому они финансируются государством и некоммерческими организациями). Для фирм-разработчиков результаты фундаментальных исследований нужны главным образом для того, чтобы выбрать мишень – биомолекулу, ответственную или хотя бы причастную к развитию определенной патологии. В этом случае лекарство разрабатывается против конкретной молекулы-мишени [48].

Не всегда научных знаний достаточно для того, чтобы предположить, какая молекула должна воздействовать на данную биологическую мишень. В этом случае приходится перебирать наугад молекулы с разной структурой в надежде, что какая-то окажется эффективной. То есть в лаборатории синтезируется множество различных органических соединений и методично проверяется, как они влияют на

возбудителя заболевания. В настоящее время скрининг – перебор соединений наугад – уже не такой сложный процесс, как это было ранее. Современные автоматизированные методы позволяют за сутки протестировать, как воздействуют на данную мишень десятки тысяч соединений. Специальный робот, называемый автоматическим дозатором, с огромной скоростью вносит тестируемые вещества в сотни лунок планшетов, а автоматический измерительный прибор – ридер – детектирует сигнал и записывает результаты в компьютерную базу данных. Лишь некоторые соединения, которые показывают эффективность, их называют «хитами», отбирают для дальнейших исследований [47].

Возможен также другой подход. В настоящее время, благодаря фундаментальным исследованиям, расшифровываются трехмерные структуры большого количества биологических молекул, в том числе тех, которые могут служить мишенями для лекарств. На основе накопленных сведений можно предсказать структуру молекулы, которая должна специфически взаимодействовать с данной биологической мишенью. Используя принцип биологического взаимодействия «ключ – замок», ученые проектируют как бы «молекулу-отмычку». Этот подход называется молекулярным дизайном (в англоязычной литературе встречается также термин QSAR – quantitative structure-activity relationship). Разработаны специальные «самообучающиеся» компьютерные программы, позволяющие автоматически оптимизировать химическую структуру вещества и на основании исходных экспериментальных данных смоделировать вещество, обладающее максимальной противовирусной активностью.

После того как путем скрининга или молекулярного дизайна, или их комбинации, идентифицирован ряд молекул – кандидатов в лекарства, которые воздействуют на мишень, начинается период их детального изучения в лаборатории. Это необходимо, т.к. автоматизированное тестирование могло дать ложный положительный результат. Кроме того, буду-

щее лекарство должно иметь ряд дополнительных свойств: растворяться в воде, как правило, проникать внутрь живой клетки (где находится большинство мишеней), не быть токсичным, не вызывать сильного иммунного ответа, не слишком быстро разрушаться в кишечнике и кровяном русле. Часто соединение, воздействующее на биомолекулу в пробирке, оказывается не эффективным в живом организме. На клеточных культурах можно тестировать лишь некоторые свойства будущих лекарств, например, токсичность. Но без опытов на целом организме нельзя выяснить, как вещество всасывается в кишечнике, как выводится из организма (через почки или разрушается в печени), переносится ли оно кровью, не вызывает ли аномалий развития, не разрушает ли определенные органы и ткани. Все это проверяется в сериях опытах на животных, т.к. в конечном итоге лекарство должно лечить организм, а не отдельную клетку.

Даже если терапевтический эффект наблюдается у лабораторных животных, это еще не гарантирует такого же положительного результата для человека. Поэтому абсолютно необходимы клинические испытания. Все добровольцы, участвующие в клинических испытаниях письменно выражают согласие на участие в эксперименте. Эти принципы были сформулированы Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА) в Хельсинкской декларации в 1964 году. Согласно принятым правилам, клинические испытания состоят из трех стадий, причем каждая последующая включает все большее количество добровольцев. В первой фазе удостоверяются, что вещество не вызывает слишком тяжелых побочных эффектов. На второй стадии оценивается эффективность лекарства. После того, как эффективность лекарства клинически доказана, начинается третья фаза исследований – подбор дозировки лекарства и разработка схемы его применения. Третья фаза проводится с участием большого количества добровольцев и продолжается в течение длительного времени.

#### Литература:

1. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия.-С.-Пб, 2003.- 244 с.

2. Покровский В.И. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф.-С.-Пб., 2005.- 269с.
3. Киселев О.И. Геном пандемического вируса гриппа А/Н1N1v-2009.-С.-Пб.-М., 2011.-163 с.
4. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. Blackwell Science, 1998.-P. 219-264.
5. Литвинова О. М., Е.А.Сморозина, Э.Г.Деева, Т.Г.Лобова, Н.И.Коновалова Этиология современного гриппа //Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия – С-Пб., 2003.
6. Коновалова Н.И. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа А, циркулировавших в России в 1997-2007 гг. автореферат канд. дисс. – С.-Пб., 2009. – 30 с.
7. Коновалова Н.И., Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Григорьева В.А., Даниленко Д.М., Иванова А.В., Смирнова Т.С., Лобова Т.Г., Щеканова С.М. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа 2006-2009 гг. в Российской Федерации (по данным НИИ гриппа СЗО РАМН) // Вопр.вирусологии, 2010.- № 4, Т.55.-С.9-15
8. Webster RG, Bean WJ. Evolution and ecology of influenza viruses: interspecies transmission. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. Blackwell Science, 1998.-P.109–119.
9. Киселев О.И., Блинов В.М., Писарева М.М. Изоляты вируса гриппа подтипа H5N1, выделенные от домашней птицы в Курганской области в 2005 году: молекулярно-генетическая характеристика //Мол. Биология. – 2008. – №1, Т.42.-С.78-87.
10. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/)
11. Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Даниленко Д.М. Пандемический грипп 2009 г. в России: антигенные, биологические свойства и чувствительность к противовирусным препаратам //Русский медицинский журнал. – 2010. - № 7, Т.18.- С.410-415.
12. Dawood F. S., Jain S., Finelli L., Shaw M. W. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2605-2615.
13. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. Гэотар Медицина, Москва, 2006.-312 с.
14. Ленева И.А. Озельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность озельтамивира против вируса гриппа H5N1. 27 декабря 2006 г.-№ 29, Т.14.-С. 2059-2062.
15. Hayden, F. G., Belshe, R., Villanueva, C. et al. Management of influenza in households; a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis // J. Infect. Dis.-2004.-V.189.-P.440–449.
16. Ziegler T, Hemphill ML, Ziegler ML, Perez-Oronoz G, Klimov AI, Hampson AW, Regnery HL, Cox NJ. Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses.// J Infect Dis. , 1999 – V.180 (4).-P.935-939.
17. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
18. Ohuchi M, Asaoka N, Sakai T, Ohuchi R. Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection.// Microbes Infect., 2006. –V.8 (5).-P.1287-93.
19. Cooper N., Sutton A., Abrams K. et al., Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B : systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials // BMJ.– 2003.-№26.–P.1235.
20. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses.. Nat Rev Drug Discov. 2006 Dec;5(12):1015-25. Review.
21. Ward P., Small I., Smith J. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic //J Antimicrob Chemother.-2005.-55 Suppl.– 115–121. Review.
22. Ives, J. A., Carr, J. A., Mendel, D. B. et al. (2002). The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leaves virus severely compromised both in vitro and in vivo. Antiviral Research 55, 307–17.
23. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007-08.//Emerg Infect Dis., 2009.-V.15.-P.155-162
24. [www.who.int](http://www.who.int)
25. Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант, ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва, (2001).
26. Ленева И.А., Механизм вирусспецифического действия препарата арбидол. автореф. дис. докт. биол. наук, Санкт-Петербург (2005).
27. Еропкин М.Ю., Соловский М.В., Смирнова М.Ю. Синтез и биологическая активность водорастворимых полимерных комплексов арбидола //Хим.-фарм. журн. – 2009. –№ 10, Т. 43.– С. 28-32.

28. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Research* 2008;78:91–102.
29. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Minami S, Watanabe Y, Narita H, Shiraki K. In Vitro and In Vivo Activities of Anti-Influenza Virus Compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:977-81
30. Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, Furuta Y, Sidwell RW. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3168-76.
31. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, Nomura N, Egawa H, Shiraki K. Mechanism of Action of T-705 against Influenza Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:981-6.
32. Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, Furuta Y, Klimov AI, Gubareva LV. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2517-24.
33. Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Деев С.Л. Синтез и противовирусная активность аналогов нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло [3,2-с] [1,2,4] триазин-7 онов //Известия РАН, серия химическая, 2010.-№1.-С.135-142.
34. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine derived inhibitor of influenza A and B replication // *Antimicrob. Agent & Chemother.*, 2010.- V. 54 (5).- P. 2017-2022.
35. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А., Штро А.А., Беляевская С.В., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Протективная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) у белых мышей. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010;55(5-6):24-31
36. Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К., Анфимов П.М., Небольсин В.Е., Киселев О.И., Рейхарт Д.В. Влияние Ингавирина на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа *in vitro* и *in vivo* // *Вопросы вирусологии*, 2011.- №5.- С.21-25.
37. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А., Штро А.А., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Противовирусная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В // *Антибиотики и химиотерапия*, 2010.-№55(3-4).- С.8-11.
38. Vladimir V. Zarubaev, Angelica V. Garshinina, Nelly A. Kalinina, Anna A. Shtro, Svetlana V. Belyaevskaya, Alexander V. Slita, Vladimir E. Nebolsin, Oleg I. Kiselev. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in *in vivo* Experiments. *Pharmaceuticals* 2011, 4(12), 1518-1534; doi:10.3390/ph4121518
39. Зарубаев В.В., Кривицкая В.З., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Экспериментальное исследование противовирусной активности Ингавирина против вируса парагриппа человека // *Антибиотики и химиотерапия*, 2010.-55(7-8).-С.13-6
40. Зарубаев В.В., Слита А.В., Сироткин А.К., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении аденовируса человека. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010.-№55(9-10).-С.19-24.
41. Зарубаев В.В., Слита А.В., Беляевская С.В., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Противовирусная активность Ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных // *Вопросы вирусологии*, 2011.- № 6.-С.23-27.
42. Kaihatsu K, Mori S, Matsumura H, Daidoji T, Kawakami C, Kurata H, Nakaya T, Kato N. Broad and potent anti-influenza virus spectrum of epigallocatechin-3-O-gallate- monopalmitate. *J Mol Genet Med.* 2009 Dec 16;3(2):195-7
43. Huang L., Ho P., Lee K.-H., Chen C.-H. Synthesis and anti-HIV activity of bi-functional betulonic acid derivatives // *Bioorganic & Medical Chemistry.*-2006.-№14.-P.2279–2289.
44. Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Коновалова Н.И. Противовирусное действие некоторых антиоксидантов/антигипоксантов, а также их комбинаций с ремантадином в отношении вирусов гриппа человека А(H3N2) на моделях *in vitro* // *Эксп. клинич. фармакол.* – 2007.–Т.70.- № 5. – С.33-37.
45. Еропкин М.Ю., Кулева Н.В. Биохимические методы в токсикологии и экотоксикологии (учебное пособие) //Изд-во СПб. Ун-та. – 2008. – 104 с.
46. Зарубаев В.В., Остроухова Л.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Киселев О.И. Противовирус-

ные препараты на основе биологически активных веществ из древесины лиственницы //Бюллетень ВШЦ РАМН.-Иркутск., 2010.- 1(71) .- С.76-81.

47. Drews J. Drug Discovery: A Historical Perspective //Science 17 March 2000 287: 1960-1964.

48. MacCoss M., Baillie T.A. Organic Chemistry in Drug Discovery // Science 19 March 2004 303: 1810-1813.

### ТҰМАУ МЕН ЖРВИ-ГЕ ҚАРСЫ ЖАҢА АНТИВИРУСТЫҚ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ЗЕРТТЕМЕЛЕРІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ

М.Ю.Еропкин, В.В.Зәрубаев

Ресей Федерациясының Әлеуметтік дамыту Денсаулық сақтау министрлігінің Тұмау ҒЗИ ФМББ,  
Ресей, Санкт-Петербург қ.

Мақалада тұмауға және ЖРВИ-ге қарсы жасалған жаңа антивирустық препараттардың қазіргі жағдайы бойынша, сондай-ақ тұмау вирустарының құрылымы, жіктелуі, эволюциялық құбылмалылық түрлері бойынша шолу жасалған. Вирустық инфекцияның ағынын жеңілдету үшін қолданылатын дәрілік құралдар арсеналы инфекциялық процеске әсер етудің барлық дерлік мүмкін болатын тәсілдерін қамтиды және оның құрамына иммунитет қалыптастырушы, патогенетикалық, симптоматикалық терапия құралдары және вирулицидтік препараттар кіреді. Алайда жетекші орын вирустың репродукциясына тікелей әсер ететін және оның циклындағы белгілі бір өзіндік вирустық нысанаға бағытталған, этиотроптық әсерге ие химиялық препараттарға тиесілі.

Вирустың көбею циклінде қандай да бір нақты молекулалық нысанаға тар бағытталған әсерге ие этиотропты препараттарға қатысты дәрілік тұрақтылықты тез қабылдау осындай вирусқа немесе оның жасушамен өзара әрекеттесуіне бағытталмаған, жасушалық резистенттілікті, интерферондардың өнуін, иммундық қорғанысты ынталандыратын препараттарды іздеуге арналған негіздеме болып табылады. Осының салдарынан ЖРВИ -ға қарсы өзіндік емес препараттарды, оның ішінде фитопрепараттар мен басқа да өзіндік емес дәрілік құралдарды пайдалану өзекті болып қала береді.

Вирусқа қарсы субстанция ретінде өсімдік текті және/немесе синтетикалық полифенолдарды және/немесе флавоноидтарды атап өтуге болады, мысалы, айқын антиоксиданттық әсерге ие эпигаллокатехин-галлаттар (көк шайдың басты белсенді құрамдас бөлігі). Лупан қатарының пентациклдік тритерпендері – бетулин, бетулон кышқылдары және олардың аналогтары ісікке қарсы әсерге және АИЖВ, I типті қарапайым ұшық және Эпштейн-Барр вирусы сияқты кейбір вирустарға қарсы белсенділікке ие.

«Фитохимия» ХҒӨХ (Қарағанды қ.) шығаратын осындай фитопрепараттардың бірі «Хартинол» қазіргі таңда Тұмау ҒЗИ-нда вирусқа қарсы белсенділікке қатысты сынақтардан өтуде.

### MODERN CONDITION OF DEVELOPMENT OF NEW ANTIVIRUS PREPARATIONS FOR FLU AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

M.Yu.Eropkin, V.V.Zarubaev

Scientific research institute of flu, Ministry of Health of social development of Russian Federation,  
Russia, St.-Petersburg,

Review on modern condition of developed new antivirus preparations for flu and acute respiratory viral infection, and also structure, classification of flu viruses, kinds of evolutionary variability is presented in this article. Arsenal of the means used for relief of current of virus infection, covers practically all possible methods of influence on infectious process and includes means immunocorrecting, pathogenetic, symptomatic therapy, virucidal preparations. However, the leading place belongs to chemopreparations with etiotropic action, rendering direct influence on virus reproduction and on certain virus-specific target in the cycle.

Fast purchase of medicinal stability concerning etiotropic preparations, having narrow directed action on any concrete molecular target in cycle of virus reproduction, is the basis for search of the preparations directed on virus or its interaction with cell, and stimulating cell resistency, development of interferons, immune protection. Thereof there is actual use of nonspecific preparations for acute respiratory viral infection, including phytopreparations and number of other nonspecific agents.

Flavonoids and/or polyphenols of vegetative and/or synthetic origin is possible to mention as antivirus substances, for example epigallocatechin-gallates (main active component of green tea), possessing expressed antioxidant action. Lupine pentacyclic triterpenes – betulonic, betulonic acids and their analogues possess antitumor action and activity for viruses, such as HIV, simple herpes of I type and Epstein-Barr' virus.

Now one of similar phytopreparations "Chartinol" at IRPH "Phytochemistry" (Karaganda) manufacture is tested on antivirus activity in Scientific research institute of flu

УДК 615.4:616:36

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «АКТОВЕГИН ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ

*И.А. Строков*

Доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова, Россия, Москва

В статье представлены результаты исследования препарата «Актовегин» у пациентов с диабетической полиневропатией в 26 клинических центрах России, Украины и Казахстана.

Препарат «Актовегин» наиболее известный и широко применяемый антигипоксикант. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой при лечении «Актовегином» приводит к нормализации эндотелийзависимых реакций и снижению периферического сосудистого сопротивления. Важно, что «Актовегин» активизирует транспорт глюкозы внутрь клеток, улучшая энергообеспечение клеточных структур, что имеет большое значение при инсулинорезистентности у больных сахарного диабета 2-го типа. В экспериментальных исследованиях показано, что «Актовегин» уменьшает при сахарном диабете выраженность оксидативного стресса.

В окончательный анализ результатов исследования вошли 567 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, имевших симптоматику дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. Все больные были рандомизированы в группу лечения «Актовегином» и группу сравнения (группа плацебо).

Результаты исследования показали, что лечение «Актовегином», сначала в виде внутривенных инфузий (2000 мг), а затем в виде таблетированной формы (1800 мг), достоверно уменьшает клинические проявления диабетической полиневропатии и улучшает качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа.

Последовательная внутривенная, а затем пероральная терапия «Актовегином» уменьшила симптомы невропатии, улучшила вибрационную чувствительность и сенсорную функцию у пациентов с СД 2-го типа и ДПН.

Сахарный диабет (СД) становится наиболее серьезной угрозой для здоровья населения во всем мире. Согласно прогнозам, в мире число больных СД увеличится со 171 млн в 2000 г. до 366 млн в 2030 г. СД сопровождается повышением риска макрососудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических сосудов. Кроме того, быстро увеличивается распространенность микрососудистых осложнений СД, таких как ретинопатия, нефропатия и диабетическая полиневропатия (ДПН).

Формирование ДПН обусловлено метаболическими нарушениями и изменением сосудов микроциркуляторного русла, в том числе эндоневральных сосудов, что формирует клеточную гипоксию и феномен оксидативного стресса. В связи с этим в последние годы для лечения ДПН наиболее широко использовались различные антиоксиданты

Вместе с тем возможность увеличения поступления кислорода в клетки и улучшения энергетического обеспечения их жизнедеятельности предоставляют антигипоксиканты, из которых наиболее известным и широко применяемым является препарат Актовегин. Ак-

товегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Актовегин содержит аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды, электролиты и микроэлементы. Увеличение поглощения кислорода сосудистой стенкой при лечении Актовегином приводит к нормализации эндотелийзависимых реакций и снижению периферического сосудистого сопротивления. Важно, что Актовегин активизирует транспорт глюкозы внутрь клеток, улучшая энергообеспечение клеточных структур, что имеет большое значение при инсулинорезистентности у больных СД 2-го типа.

В экспериментальных исследованиях показано, что Актовегин уменьшает при сахарном диабете выраженность оксидативного стресса.

W. Jansen и E. Beck провели контролируемое клиническое исследование эффективности применения таблетированной формы Актовегина в дозе 1800 мг в день (по 600 мг 3 раза в день) у 35 больных СД 2-го типа и ДПН в течение 24 нед. [1]. По сравнению с группой из 35

больных, получавших плацебо, в группе, получавшей Актовегин, наблюдалось достоверное снижение позитивной (жалобы больных) и негативной (неврологический дефицит) невропатической симптоматики.

Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований, а также накопленный к настоящему времени значительный опыт применения Актовегина при диабетической полиневропатии в широкой клинической практике послужили основанием для подготовки и проведения широкомасштабного исследования «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией» [2].

#### Дизайн исследования

Исследование «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией» проводилось в 26 клинических центрах России, Украины и Казахстана. В окончательный анализ результатов исследования вошли 567 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, имевших симптоматику дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. Все больные были рандомизированы в группу лечения Актовегином и группу сравнения (группа плацебо). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, получаемой сахароснижающей терапии (в том числе инсулином). Схема лечения в группах Актовегина и плацебо включала сначала 20 внутривенных инфузий (по 2000 мг 1 раз в день), затем прием таблеток Актовегина (по 1800 мг — 3 таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение 140 дней (рис. 1). За время наблюдения у пациентов было 26 контрольных визитов. На каждом из этих визитов проводилось тестирование по шкалам невропатических симптомов и исследование порога вибрационной чувствительности. В качестве основного показателя состояния больных использовалась оценка по общей шкале невропатических симптомов (TSS). Функциональное состояние периферических нервов оценивали по порогу вибрационной чувствительности (VPT). Вторичными показателями состояния больных были комбинированная шкала симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL) и оценка качества жизни по опроснику SF-36.



Рис. 1. Схемы терапии. Период инфузионной терапии: всего 20 инфузий (Актовегина или плацебо) 1 раз в сутки в течение 20-36 дней. Период пероральной терапии: Актовегин или плацебо в течение 140±15 дней

#### Шкала оценки общих симптомов невропатии

Шкала TSS (Total Symptom Score) включает четыре позитивных невропатических симптома: стреляющую боль, жжение, парестезии и онемение в стопах и/или голени. Позитивная невропатическая симптоматика, оценка которой проводится по шкале TSS, — это наиболее часто отмечаемые симптомы у больных СД 2-го типа и дистальной полиневропатией. Оценка по шкале TSS является суммарной оценкой интенсивности и частоты всех четырех позитивных невропатических симптомов в баллах. Именно позитивная невропатическая симптоматика оказывает влияние на повседневную активность и нарушает качество жизни пациентов с сахарным диабетом и ДПН.

Изменение (уменьшение) баллов по шкале TSS считается наиболее важным, когда речь идет об улучшении состояния пациентов.

Анализ свидетельствует о положительном влиянии Актовегина на симптомы ДПН уже в течение периода инфузионной терапии (рис. 2). Эффект постепенно усиливался в период перорального приема препарата с появлением статистически значимой разницы между группами Актовегина и плацебо вскоре после окончания периода инфузионной терапии. По рекомендациям согласительного комитета разница между активной терапией и плацебо для изменения положительных сенсорных симптомов должна составлять не менее 0,83 балла. Оценка по шкале TSS в группе Актовегина достоверно улучшилась на 0,86 балла по сравнению с плацебо (от начала исследования до 160-го дня) (рис. 2).

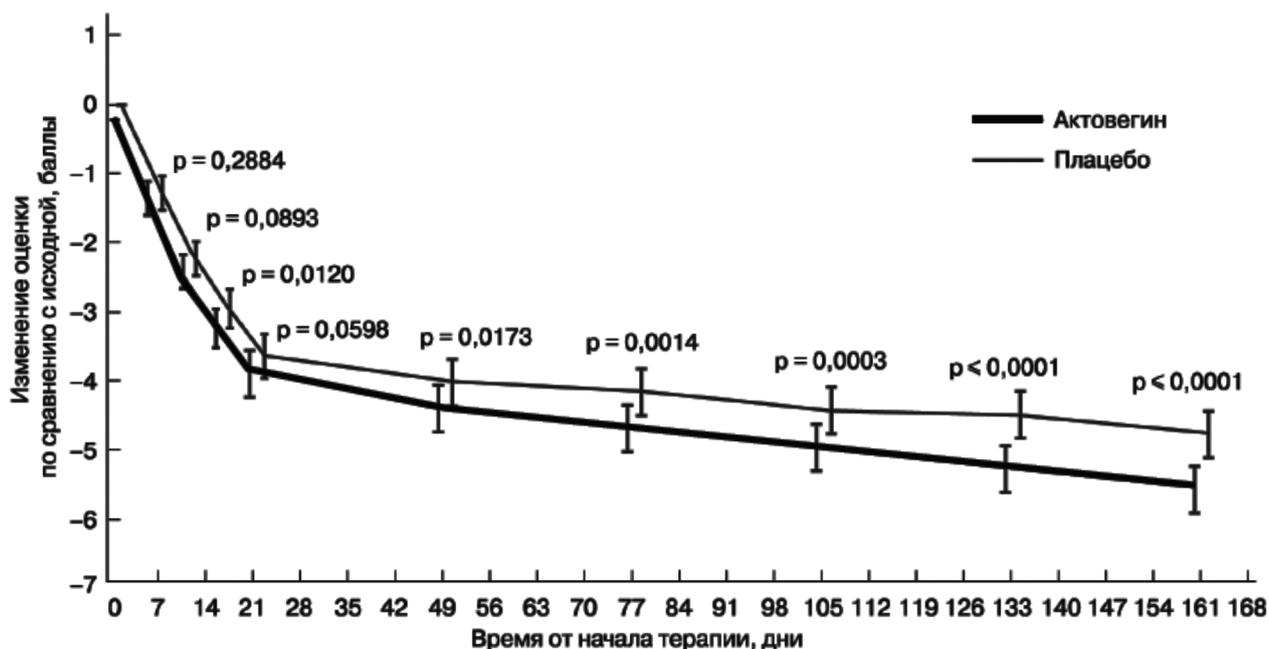


Рис.2. Изменения оценки невропатических симптомов по шкале TSS

### Порог вибрационной чувствительности

Определение порога вибрационной чувствительности (VPT — vibration perception threshold) относится к объективным количественным исследованиям чувствительности. Определение VPT проводили на биотензиометре.

Биотензиометр — это прибор, разработанный для простой и точной оценки ощущения порога вибрации. По сути, это «электрический камертон», амплитуда которого зависит от величины подаваемого напряжения, в связи с чем уровень вибрации измеряется в вольтах. Чем ниже VPT, тем выше чувствительность. Амплитуду можно установить на любой заранее определенный уровень или постепенно повышать до достижения порога вибрационной чувствительности, и наоборот, снижать до тех пор, пока ощущение вибрации не исчезнет.

Для измерения порога вибрационной чувствительности биотензиометр помещали на следующие 5 точек в области обеих стоп: медиальную лодыжку, медиальную головку 1-й плюсневой кости, подушечку большого пальца стопы, латеральную головку 5-й плюсневой кости и бугристость 5-й плюсневой кости. Рассчитывали среднее значение для 5 точек на одной стопе. В каждом учреждении для тестирования всех пациентов применяли один и тот же прибор. Для включения пациента в исследование порог вибрационной чувствительности

на каждой стопе должен был составлять  $\leq 30$  В.

Изначально средний порог вибрационной чувствительности был несколько ниже для группы Актовегина, чем для плацебо. К концу исследования среднее значение VPT в группе Актовегина снизилось по сравнению с исходным достоверно ( $p = 0,017$ ) на большую величину ( $-3,6$  В), чем в группе плацебо ( $-2,9$  В). Таким образом, объективный показатель функционального состояния периферических нервов подтвердил, что отмечаемое пациентами уменьшение позитивной невропатической симптоматики имеет физиологическую основу в виде улучшения чувствительности и лечение Актовегином уменьшает риск развития диабетической стопы.

### Комбинированная шкала симптомов невропатии нижних конечностей

Шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score of Low Limbs) — это комплексный показатель неврологического статуса, который позволяет количественно оценить неврологический дефицит. По шкале оцениваются мышечная сила (сгибание/разгибание в тазобедренном и коленном суставах, тыльное/подошвенное сгибание в голеностопном суставе и разгибание/сгибание большого пальца стопы), сухожильные рефлексы (коленный и ахиллов), а также чувствительность различной модальности (тактильная, болевая, вибрационная и суставно-мышечное чувство).

Улучшение оценки по шкале NIS-LL (т.е. уменьшение общего количества баллов) к концу исследования по сравнению с исходными значениями было более значительным в группе

Актовегина (рис. 3). 75 % пациентов из группы лечения Актовегином показали абсолютное улучшение оценки по сравнению с группой плацебо на 2 балла (что считается клинически значимым).

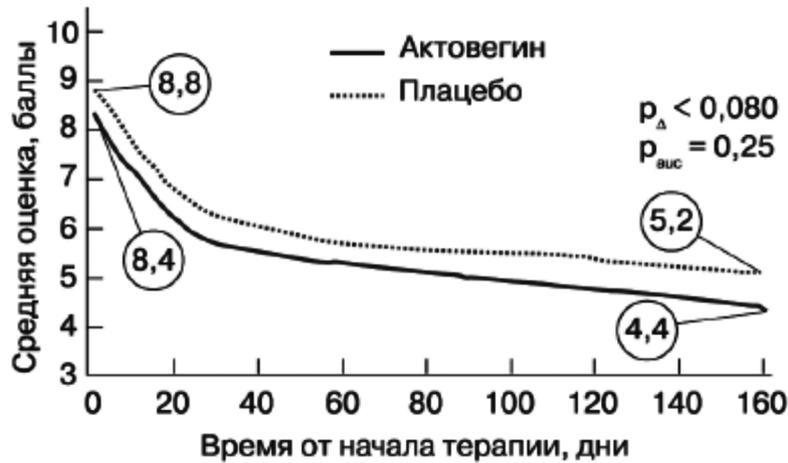


Рис.3. Профили средней оценки по шкале NIS-LL в течение периода терапии

Отмечено достоверное уменьшение нарушений чувствительности (вибрационная, болевая, тактильная, суставно-мышечное чувство) ( $p < 0,005$ ). Важно, что наблюдалось улучшение не только глубокой (проприоцептивной) чувствительности, которая проводится толстыми волокнами, но и поверхностной чувствительности, которая проводится тонкими волокнами. Таким образом, в группе Актовегина улучшалась чувствительность различных модальностей. Улучшение состояния больных по шкале NIS-LL подтверждает уменьшение неврологических проявлений ДПН при лечении Актовегином, что является прогностически важным показателем, особенно учитывая длительность наблюдения за больными.

#### Оценка качества жизни по опроснику SF-36

Опросник SF-36 служит валидизированным инструментом определения качества жизни, связанного со здоровьем, и позволяет оценить физическое, психологическое, социальное и психическое здоровье, общее восприятие здоровья, а также интенсивность боли и жизненную активность.

Опросник SF-36 состоит из следующих разделов: энергичность, физическое здоровье, физическая боль, общее восприятие здоровья, оценка физической активности, оценка эмоциональной активности, оценка социальной активности, психическое здоровье.

Перечисленные разделы объединяются в

два измерения: физическое здоровье и психическое здоровье. Физическое здоровье включает функциональные параметры (ходьба, умывание, одевание), телесную боль, общее здоровье. Психическое здоровье включает жизненную энергию, социальное функционирование, уровень счастья (насколько радостно, подавлено или депрессивно чувствует себя пациент).

Психическое здоровье к концу исследования в группе Актовегина улучшилось достоверно ( $p = 0,027$ ) в большей степени, чем в группе плацебо (рис. 4). Отмечалось также улучшение физического здоровья в группе лечения Актовегином, более значительное, чем в группе плацебо, однако эффект терапии к концу лечения не достиг статистической значимости ( $p = 0,101$ ).

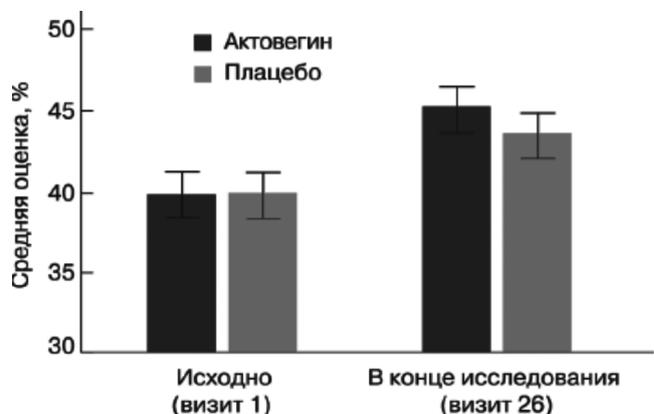


Рис.4. Суммарная оценка качества жизни по опроснику SF-36 (психическое здоровье) в течение периода терапии

Уменьшение проявлений диабетической полиневропатии у больных СД 2-го типа на фоне лечения Актотегиним сопровождалось улучшением качества жизни больных, что всегда является одной из задач проводимого лечения.

#### **Выводы**

Результаты исследования показали, что лечение Актотегиним, сначала в виде внутривенных инфузий (2000 мг), а затем в виде таблетированной формы (1800 мг), достоверно уменьшает клинические проявления диабетической полиневропатии и улучшает качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа.

Последовательная внутривенная, а затем пероральная терапия Актотегиним уменьшила симптомы невропатии, улучшила вибрационную чувствительность и сенсорную функцию у пациентов с СД 2-го типа и ДПН.

Показано значимое улучшение качества жизни в группе Актотегина по сравнению с плацебо (опросник SF-36, психическое здоровье).

Группы пациентов, получавших Актотегин и плацебо, имели сравнимый профиль безопасности.

#### **В исследовании со стороны России принимали участие следующие центры:**

1) ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», центр «Диабетическая стопа» (гл. исследователь — д.м.н., проф. Гурьева И.В.); 2) ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН», отделение «Диабетическая стопа» (гл. исследователь — д.м.н., проф. Галстян Г.Р.); 3) Российская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (гл. исследователь — д.м.н., проф. Аметов А.С.); 4) Эндокринологический диспансер департамента здравоохранения г. Москвы (гл. исследователь — д.м.н., проф. Анциферов М.Б.); 5) Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (гл. исследователи — д.м.н., проф. Яхно Н.Н., к.м.н. Строков И.А.); 6) Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра клинической фармакологии (гл. исследователь — д.м.н., проф.

Верткин А.Л.); 7) Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (гл. исследователь — д.м.н., проф. Древаль А.В.); 8) ГУ здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 13», отделение неврологии (гл. исследователь — Родоман Г.В.); 9) Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндокринологии (гл. исследователь — д.м.н., проф. Ворохобина Н.В.); 10) ГУ здравоохранения г. Санкт-Петербурга «Городская многопрофильная больница № 2», отделение эндокринологии (гл. исследователь — д.м.н., проф. Залевская А.Г.); 11) Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и клинической фармакологии (гл. исследователь — д.м.н., проф. Симаненков В.И.); 12) Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Центр клинических исследований (гл. исследователь — Андреева И.В.); 13) Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ (гл. исследователь — д.м.н., проф. Недога С.В.); 14) ГУ здравоохранения г. Ярославля «Ярославская областная клиническая больница», Эндокринологический центр (гл. исследователь — к.м.н. Яновская М.Е.).

#### **Со стороны Украины в исследовании принимали участие следующие центры:**

1) Харьковский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, областная клиническая больница (гл. исследователь — д.м.н., проф. Григорова И.А.); 2) городская клиническая больница № 27, г. Харьков (гл. исследователь — к.м.н. Кононенко Л.Г.); 3) Институт проблем эндокринной патологии им. В.Д. Данилевского АМН Украины (гл. исследователь — д.м.н., проф. Караченцев Ю.И.); 4) Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (гл. исследователь — д.м.н., проф. Мищенко Т.С.); 5) Институт эндокринологии и метаболизма им. В.П. Комисаренко АМН Украины, отдел эндокринологии (гл. исследователь — д.м.н. Ткач С.Н.); 6) Институт эндокринологии и метаболизма им В.П. Комисаренко АМН Украины, от-

дел клинической фармакологии (гл. исследователь — д.м.н., проф. Корпачев В.В.); 7) Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (гл. исследователь — д.м.н., проф. Маньковский Б.Н.); 8) Центр эндокринологии и метаболизма, городская центральная больница, г. Киев (гл. исследователь — д.м.н., проф. Боднар П.Н.); 9) Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, городская клиническая больница № 9 (гл. исследователь — д.м.н., проф. Перцева Т.А.); 10) Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра

нервных болезней и нейрохирургии факультета последипломного образования (гл. исследователь — д.м.н., проф. Дзяк Л.А.).

**Со стороны Казахстана в исследовании принимали участие следующие центры:**

1) городская клиническая больница № 7 департамента здравоохранения г. Алматы, эндокринологическое отделение (гл. исследователь — к.м.н., доц. Косенко Т.Ф.); 2) Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, отделение эндокринологии, гастроэнтерологии и гематологии, г. Алматы (гл. исследователь — д.м.н., проф. Абылай Ж.А.).

**«ДИАБЕТТІК ПОЛИНЕВРОПАТИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ ПЛАЦЕБО-МЕН САЛЫСТЫРҒАНДАҒЫ АКТОВЕГИННІҢ ӘСЕРІ» АГТЫ ПЛАЦЕБО-БАҚЫЛАНАТЫН КӨПОРТАЛЫҚТЫ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ**

И.А. Строчков

И.М. Сеченов атындағы Мәскеу медициналық академиясы, Ресей, Мәскеу қ.

Мақалада «Актовегин» препаратын диабеттік полиневропатияға шалдыққан науқастарға қолданудағы Ресей, Украина және Қазақстандағы 26 клиникалық орталықтардағы зерттеу нәтижелері келтірілген.

«Актовегин» препараты қазіргі уақытта көпшілікке белгілі және кең қолданылатын антигипоксанта. «Актовегинмен» емдеуде қан жолдары қабатының оттегін сіңіруінің артуы тәуелді реакциялардың эндотелийлерінің қалпына келуіне және перифериялық қан жолдарының кедергісінің төмендеуіне ықпал жасайды. «Актовегиннің» жасушалық құрылымдардың энергиямен қамтылуын жақсартып отырып, жасушалардың ішіндегі глюкозаның жеткізілуін белсенділендіретіндігі өте маңызды, бұл құбылыс 2-ші типті қант диабетіне шалдыққан науқастардың инсулин резистенттілігінде үлкен мәнге ие. Тәжірибелік зерттеулерде «Актовегин» препаратының қант диабеті кезінде оксидативті стерестің айқындылығын төмендетеді.

Зерттеу нәтижелерінің соңғы нәтижелеріне дистальды симметриялы сенсорлы-қозғаушы полиневропатия белгілері байқалған 2-ші типті қант диабетіне шалдыққан 567 науқас енді. Барлық науқастар Актовегинмен емдеу тобына және салыстыру тобына (плацебо тобы) рандомизирленді.

Зерттеу нәтижелері бойынша алғашқыда тамыр ішілік инфузий (2000 мг) түрінде Актовегинмен емдеу, содан кейін таблеткаланған түрімен (1800 мг) емдеу диабеттік полиневропатияның клиникалық белгілерін анық азайтатындығы және 2-типті қант диабетіне шалдыққан науқастардың өмір сүру сапасын жақсартатындығы анықталды.

Актовегин бірізді тамыр ішілік, одан кейінгі пероральді терапия невропатия белгілерін азайтты, 2-ші типті ҚД және ДПН шалдыққан науқастардың вибрациялық сезімталдылығын және сезіну қабілетін жақсартты.

**RESULTS OF PLACEBO –CONTROL MULTICENTER RESEARCH “ACTOVEGIN” IN COMPARISON WITH PLACEBO IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY**

I.A. Stokov

I.M. Setchenov Moscow medical academy, Russia, Moscow

Results of research of preparation “Actovegin” in patients with diabetic polyneuropathy in 26 clinical centers of Russia, Ukraine and Kazakhstan are presented in this article.

Preparation “Actovegin” is most known and widely applied antihypoxant. Increase in oxygen absorption of vascular wall in treatment with “Actovegin” leads to normalization of endothelium-dependent reactions and decrease in peripheral vascular resistance. It is important, that “Actovegin” makes active transport of glucose inside of cells, improving power supply of cell structures. It is great importance for insulin-resistance in patients with diabetes of 2nd type. In experimental researches was shown that “Actovegin” reduces expressiveness of oxidative stress in diabetes.

567 patients with diabetes of 2nd type, having semeiotics of distal symmetric sensory-motor polyneuropathy, entered into final analysis of research results. All patients were randomized in group with treatment by “Actovegin” and comparison group (group – placebo).

Results of research showed that treatment by “Actovegin” in the form of intravenous infusions (2000 mg) and then

in the tablet form forms (1800 mg) authentically reduces clinical displays of diabetic polyneuropathy and improves life quality of patients with diabetes of 2nd type.

The sequential intravenous and peroral therapy with “Actovegin” reduced neuropathy symptoms, improved vibration sensation and sensory function of patients with diabetes of 2nd type and diabetic polyneuropathy.

УДК 615.03:616.36-002.2

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛСОКОЛЛИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Д.Д. Кусаинова*

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
Центр Фитотерапии, г. Караганда

Представлены результаты исследований препарата «Салсоколлин» на базе гастроэнтерологического отделения клиники Карагандинского государственного медицинского университета «Салсоколлин» применяли у 138 больных с хроническим вирусным гепатитом – 54 (39,1%), хроническим алкогольным гепатитом – 18 (13,1%), циррозом печени различной этиологии – 32, из них 20 (14,5%) – в стадии компенсации и 12 (8,7%) – в стадии декомпенсации, 34 больных с токсическим гепатитом на фоне ожоговой болезни. Контрольную группу составили больные (51 человек), получавшие «Эссенциале».

На базе НИИ кардиологии и внутренних болезней (г. Алматы) проведено пострегистрационное исследование препарата с целью оценки его эффективности в сравнении с базисным препаратом урсодезоксихолевой кислоты. По данным обследования выявлены нормальные показатели общего анализа крови, по данным биохимического исследования выявлено незначительное повышение уровня АСТ до начала терапии, в динамике отмечено отсутствие ухудшения показателей как общего анализа крови, так и биохимического анализа, отмечено нормализация показателя АСТ.

Применение оригинального отечественного препарата «Салсоколлин» показано в качестве: гепатопротекторного средства для лечения хронических гепатитов вирусной, алкогольной этиологии умеренной и минимальной степени активности, поражений желчного пузыря и желчевыводящих путей; иммуномодулирующего средства в период ремиссии хронических воспалительных процессов; средства для профилактики холелитиаза; комплексной терапии ИБС с гиперхолестеринемией, хронического гастрита

Реформы в системе здравоохранения касаются вопросов эффективного использования лекарственных средств и приоритетности первичного медико-санитарного звена. При этом, требования к лекарственным средствам определяются эффективностью, безопасностью и комплаентностью препарата. Среди нозологических форм заболевания печени и желчевыводящих путей наряду с поражением органов пищеварительной системы занимают 3 место по распространенности. Структурно гепатиты всех этиологий представлены как следствие перенесенного вирусного гепатита; хронический гепатит токсической этиологии и т.д. Ежегодно в республике официально регистрируется от 40 до 60 тыс. больных вирусным гепатитом [1]. По статистическим данным МЗ РК в Казахстане, начиная с 2000 года рост заболеваемости вирусным [2] гепатитом зарегистрирован практически во всех регионах

По данным профессора Л. Пальговой, в Казахстане высок уровень заболеваемости опасными формами гепатита - В и С. В 2000 году на 100 тыс. человек приходилось 22,4 заболевших гепатитом В. Учет случаев острого гепатита С в республике до сих пор не проводится, неизвестно также количество заболеваний хроническими формами гепатита В и С.

Благодаря массовой вакцинации новорожденных приостановлен рост заболеваемости вирусным гепатитом В. Однако, отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения приводит к хронизации в 20 % случаев этого заболевания.

Иными словами, существует проблема увеличения пула пациентов не получающих адекватного, этиологического лечения, которые в сочетании недолеченными, недиагностированными и осложненными проявлениями вирусного гепатита с переходом в категорию цирроза печени. Помимо этиологического лечения противовирусными препаратами, основными средствами базисной терапии ХГ являются: соблюдение больным режима, диеты, парентеральное введение дезинтоксикантов, витаминов, гепатопротекторов [1-4]. Из препаратов базисной терапии наиболее эффективны гепатопротекторы [4-6]. Несмотря на длительный опыт применения таких препаратов, не существует их точного определения. К таковым относят любой препарат, предупреждающий нарушение структуры и функции печени при различных патологических состояниях [2,3].

Препараты, оказывающие положительное действие на гепатоциты, подразделяют по механизму действия на: антиоксиданты (расти-

тельные полифенолы, витамин Е, тиолы): ингибиторы метаболизма ксенобиотиков, уменьшающие образование, повреждающих интермедиатов гепатотоксических веществ (ингибиторы митохондриальной монооксигеназной системы и ферментов внемитохондриальной биотрансформации); препараты, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов (фосфолипиды); стимуляторы регенерации паренхимы печени (витамины, аминокислоты) [4-6]. Клиническая эффективность гепатозащитных препаратов обусловлена повышением резистентности клеток печени к деструктивному воздействию повреждающих агентов вследствие мембраностабилизирующего влияния и нормализации основных реакций метаболизма.

Указанному алгоритму воздействия гепатопротекторных ЛС соответствует значительное количество молекул самого различного происхождения. Среди последних препараты растительного происхождения обладают преимуществами - малая токсичность, отсутствие аллергизирующих свойств, что дает возможность их длительного применения без существенных побочных эффектов, особенно при хроническом течении болезни, возможность патогенетически обоснованного влияния на вовлеченные в процесс структуры [6].

В клинической практике Казахстана и сопредельных государств в течение длительного времени используется препарат Салсоколлин. Основу препарата составляет солянка холмовая (*Salsola collina* Pall), произрастающая в степях Центрального и Северного Казахстана. Составляющими экстракта являются ряд незаменимых аминокислот: лизин, трионин, валин, метионин, изолейцин, фенилаланин, триптофан; 4 индивидуальных вещества флавоноидной природы - кверцетин, рутин, трицин, изорамнетин-3 гликозид, сапонины, стерингликозиды, бетаин [7,8].

#### **Терапевтическая активность препарата «Салсоколлин» при патологии печени**

После регистрации препарата в качестве гепатозащитного средства Салсоколлин широко используется в клинической практике гепатологами, инфекционистами, специалистами общей практики. Наряду с терапевтиче-

ским применением проводились и продолжают исследования препарата в объеме пострегистрационных клинических исследований.

В рамках протокола исследований на базе гастроэнтерологического отделения клиники Карагандинской государственной медицинской академии Салсоколлин применяли у 138 больных с хроническим вирусным гепатитом – 54 (39,1%), хроническим алкогольным гепатитом – 18 (13,1%), циррозом печени различной этиологии – 32, из них 20 (14,5%) – в стадии компенсации и 12 (8,7%) – в стадии декомпенсации, 34 больных с токсическим гепатитом на фоне ожоговой болезни. Контрольную группу составили больные (51 человек), получавшие Эссенциале.

В результате исследования изучалась динамика основных общеклинических, лабораторных и инструментальных показателей у пролеченных пациентов. Клиническое обследование до лечения выявило у всех больных нарушение функционального состояния печени, что проявилось наличием диспротеинемии с явлениями гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии.

Активность воспалительного процесса была умеренной: содержание ГГТП составило  $239 \pm 10,2$  н/моль/с\*л (при норме  $50,4 \pm 7,6$ ) ( $p < 0,001$ ), тимоловой пробы  $8,7 \pm 0,3$  ед. при норме  $4,0 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ), уровень гаммаглобулина был повышен до  $29,7 \pm 1,9\%$  при норме  $15,8 \pm 1,3\%$  ( $p < 0,01$ ). Цитолитический синдром характеризовался умеренной гипертрансфераземией (5 – кратное повышение нормы) у больных циррозами печени. Гипертрансфераземия была более выраженной (8-кратное повышение нормы) у больных с хроническим вирусным гепатитом, а также у больных с алкогольным гепатитом. Уровень билирубина был повышен в основном за счет конъюгированного. В результате проведенной терапии Салсоколлинотерапией отмечена существенная положительная динамика субъективных и объективных клинических симптомов. Монотерапия (хронические вирусные, алкогольные гепатиты с минимальной степенью активности воспалительного процесса), а также применение Салсоколлина на фоне базисных средств позволило купировать болевой синдром у 2/3 больных на 4-5 день, у остальных к 7-10 дню, а к концу вто-

рой недели боли сохранялись только у 21 больных. У 4 больных умеренные боли сохранялись и после лечения. Диспепсические симптомы также регрессировали у больных, принимавших Салсоколлин на 2-3 дня раньше по сравнению с контрольной. У больных, получавших плацебо отмечалось значительное запаздывание положительной динамики клинических симптомов, наличие которой можно объяснить базисной терапией. У 70% больных к концу курса лечения сохранялись боли в правом подреберье различной степени выраженности, диспептические проявления, значительная гепатомегалия.

Результаты параклинических исследований свидетельствовали о наметившейся тенденции к нормализации выявленных изменений. Так, достоверно снизилось содержание как общего билирубина, так и его конъюгированной фракции. Разница в динамике активности аланинаминотрансферазы между группами выявлена уже на 7-й день лечения

Особое внимание необходимо уделить вопросам поддерживающей терапии Салсоколлином при декомпенсированном циррозе печени алкогольной, вирусной этиологии. Установлено существенное улучшение качества жизни пациентов по субъективным параметрам, что сопровождалось положительной динамикой функциональных характеристик печени (билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, холестерин).

Поскольку патогенетически закономерным является влияние флавоноидов препарата на систему ПОЛ-АОЗ по результатам исследования наблюдали положительные сдвиги в эритроцитах (МДА). В плазме уровень продуктов ПОЛ по сравнению с исходными, снизился вследствие уменьшения диеновых конъюгатов. При анализе динамике АОЗ обращает внимание достоверное увеличение ГПО в эритроцитах, активности каталазы в эритроцитах, СОД ( $p < 0,05$ ). Сопоставление положительной динамики показателей ПОЛ и АОЗ свидетельствуют о большей степени влияния Салсоколлина на антиоксидантную защиту клеток (табл. 1)

Таблица 1

Влияние Салсоколлина на состояние процессов ПОЛ-АОЗ у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

| Показатели               | ( X+m), n=138 |               |
|--------------------------|---------------|---------------|
|                          | До лечения    | После лечения |
| МДА, эр., мкмоль/мл      | 11,21+1,45    | 10,54+2,98    |
| ДКпл., нмоль/мл          | 3,52+0,65     | 2,7+0,03      |
| МДАпл., нмоль/мл         | 1,92+0,18     | 2,17+0,28     |
| Ктэр., нмоль/мл          | 0,30+0,05     | 0,49+0,05*    |
| ГПО ед. акт/мл           | 82,32+4,28    | 908,89+5,47*  |
| СОД, усл. ед./мл/мин     | 3,58+0,63     | 5,09+0,62*    |
| Примечание: * $p < 0,05$ |               |               |

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что Салсоколлин обладает довольно широким спектром действия на различные клинические симптомы и синдромы, включая лабораторные показатели, являющиеся ведущими в клинической картине заболеваний печени. Отмечается избирательность влияния Салсоколлина в отношении ряда клинико-лабораторных данных: Так, уменьшилась выраженность диспепсического, болевого, астенического, цитолитического и холестатического синдромов, а также билиарной недостаточности; улучшился пигментный, белко-

вый, липидный обмен, кроме того, Салсоколлин обладает антиоксидантным эффектом.

На базе НИИ кардиологии и ВБ (г. Алматы) проведено пострегистрационное исследование препарата с целью оценки его эффективности в сравнении с базисным препаратом урсодезоксихолевой кислоты

Согласно протоколу исследования, проведены лабораторно-инструментальное исследование. Сравнительные показатели до начала терапии и через 1 месяц указаны в таблице №2.

Данные результаты обследования

| Данные обследования:             |             |                              |  |
|----------------------------------|-------------|------------------------------|--|
| Общий анализ крови               | До лечения  | После лечения<br>Салсоколлин | После лечения<br>Урсодезоксихолевая<br>кислота |
| Гемоглобин                       | 133,1±2,32  | 131,96±2,32                  | 132,1±1,67                                     |
| Эритроциты                       | 3,965±0,13  | 4,02±0,12                    | 5,08±1,43                                      |
| Лейкоциты                        | 5,4±0,31    | 5,27±0,24                    | 4,9±0,22                                       |
| Палочкоядерные                   | 4,325±0,7   | 2,5±0,62                     | 0,325±0,14                                     |
| Эозинофилы                       | 2,65±0,49   | 1,85±0,39                    | 2,9±0,37                                       |
| Сегментоядерные                  | 50,425±1,94 | 53,7±2,05                    | 55,8±2,25                                      |
| Лимфоциты                        | 37,875±0,39 | 37,15±1,92                   | 37,125±2,23                                    |
| Моноциты                         | 4,725±0,39  | 4,775±0,37                   | 4,325±0,43                                     |
| СОЭ                              | 5,75±0,45   | 5,275±0,37                   | 6,075±0,47                                     |
| Биохимическое исследование крови |             |                              |  |
| Аспаргатаминотрансфераза         | 46,85±3,18  | 34,5±1,45                    | 32,1±1,29                                      |
| Аланинаминотрансферазы           | 43,5±5,35   | 38,825±1,61                  | 32,975±1,93                                    |
| Щелочная фосфатаза               | 102,225±4,3 | 88,175±3,64                  | 66,95±3,84                                     |
| Гамма-<br>глутамилтранспептидазы | 68,525±2,98 | 64,175±2,87                  | 58,92±2,43                                     |
| Общий белок                      | 72±1,28     | 70,55±1,8                    | 67,525±1,85                                    |
| Общий холестерин                 | 4,43±0,16   | 4,265±0,13                   | 4,285±0,13                                     |
| Общий билирубин                  | 21,05±1,05  | 18,22±0,93                   | 15,99±0,78                                     |
| Прямой билирубин                 | 5,34±0,21   | 5,0375±0,14                  | 5,375±0,31                                     |
| Креатинин                        | 54,3±2,76   | 53,825±2,07                  | 48,31±3,07                                     |
| Мочевина                         | 5,07±0,19   | 4,9975±0,18                  | 6,3±1,37                                       |
| Глюкоза                          | 4,9±0,15    | 4,6933±0,12                  | 4,7±0,18                                       |

По данным обследования выявлены нормальные показатели общего анализа крови, по данным биохимического исследования выявлено незначительное повышение уровня АСТ до начала терапии, в динамике отмечено отсутствие ухудшения показателей как общего анализа крови, так и биохимического анализа, отмечено нормализация показателя АСТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам клинических исследований было установлено, что:

1. Терапевтический эффект препарата «Салсоколлин» у больных с заболеваниями гепатобилиарной зоны обеспечивается за счет антиоксидантной, мембраностабилизирующей

активности, что приводит к улучшению желчеобразовательной функции печени, нормализации моторных нарушений билиарного тракта, уменьшения воспаления в желчном пузыре. Улучшая отток желчи, Салсоколлин способствует регрессу дисхолии, уменьшает аллергические и иммунновоспалительные реакции, препятствует инфицированию желчи и камнеобразованию.

2. С учетом хронизации процесса деструктивных изменений в печени длительное (3 недели) лечение Салсоколлин с проведением повторных курсов хорошо переносится больными что позволяет рекомендовать препарат для защиты и восстановления деструктивных клеток печени.

Литература:

1. Бегайдарова Р.Х., Балтынова Р.З. Программа профилактики и контроля вирусных гепатитов в Казахстане // Медицина и экология. -1997. -№ 4. -С.109-110.

2. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. Приказ МЗ РФ от 17.04.98. № 125 //Качество медицинской техники. – 1998.-№ 6.-48 с.
3. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1995. -Т.59, №1. -С.24-26.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998. – 704с.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика). – М.: Мир медицины, 2000. – 192 с.
6. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов //Фармация. – 1996. - №3. -С.75-78.
7. Кусаинова Д.Д., Глеулиев А.А., Пак Р.Н., Адекенов С.М. Противовоспалительные свойства экстракта *Salsolla collina* Pall //В сб. «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения».-Санкт-Петербург, 2002.- С.517-519.
8. Умбеталина Н.С., Варнавская Е.В., Епифанцева Е.М. Влияние «Салсоколлина» на течение экспериментального гепатита //Медицина и экология.- 1998.- №2.-С.66-69.

### КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕГІ САЛСОКОЛЛИННІҢ ТИІМДІЛІГІ

Д.Д. Құсайынова

«Фитохимия» Халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі, Фитотерапия орталығы,  
Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Қарағанды мемлекеттік медицина академиясының клиникасының гастроэнтерология бөлімінің базасында «Салсоколлин» препаратының зерттеу нәтижелері көрсетілген. Созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын 138 науқасқа Салсоколлин қолданылды – 54 (39,1%), созылмалы алкогольді гепатитпен ауыратындар – 18 (13,1%), түрлі этиологиядағы бауыр циррозы – 32, олардың ішінде 20 (14,5%) – компенсация кезеңінде 12 (8,7%) – декомпенсация кезеңінде, 34 науқас уландырғыш гепатитпен күйік ауруының фонында қолданылды. Бақылау тобын Эссенциале қабылдаған топ құрады (51 адам).

Кардиология және ІА ҒЗИ базасында (Алматы қ.) препараттың тиімділігін урсодезоксихол қышқылының базистік препаратымен салыстырғанда бағалау мақсатында препараттың тіркеуден кейінгі зерттеуі жүргізілді. Тексеру мәліметтері бойынша қанның жалпы талдауының қалыпты көрсеткіштері анықталды, биохимиялық зерттеу мәліметтері бойынша терапия басталғанға дейін АСТ деңгейінің шамалы жоғарылауы анықталды, динамикада қанның жалпы талдауының көрсеткіштері, сондай-ақ биохимиялық талдау көрсеткіштерінің де нашарлауы байқалмады, АСТ көрсеткіштерінің қалпына келуі байқалды.

Отандық бірегей «Салсоколлин» препаратын қалыпты және төменгі деңгейдегі белсенді алкогольді және вирустық этиологиялық созылмалы гепатиттерді, өт қалтасы мен өт жолдарының зақымдануын емдеу құралы; созылмалы қабыну процестерінің ремиссиясы кезеңінде иммунитет қалыптасырушы құрал ретінде; холелитиаздың алдын алу құралы; гиперхолестеринемиялы ИБС кешенді терапиясында, созылмалы асқазан ауруында дәрілік құрал ретіндегі қолданысы көрсетілген.

### EFFICIENCY OF SALSOCOLLIN IN CLINICAL PRACTICE

D.D. Kusainova

International research and production holding “Phytochemistry”,  
Center of herbal medicine, Republic of Kazakhstan, Karaganda

Results of researches of preparation “Salsocollin” on the basis of gastroenterologic department of clinic of the Karaganda state medical university are presented in this article. Salsocollin was used in 138 patients with chronic virus hepatitis - 54 (39.1 %), chronic alcoholic hepatitis - 18 (13.1 %), cirrhosis of liver of various etiology - 32, from them 20 (14.5 %) - in stage of indemnification and 12 (8.7 %) - in stage decompensation, 34 patients with toxic hepatitis on background of burn disease. The control group was made by 51 patients, received Essenciale.

The postregistration research of preparation with purpose of efficiency estimation in comparison with basic preparation of ursodeoxycholic acid was carried on the basis of the Scientific Research Institute of Cardiology (Almaty). The normal parameters of clinical blood analysis were determined. The low increase of AST level prior to the beginning of therapy was revealed by the biochemical research. Absence of deterioration in parameters of clinical blood analysis and biochemical analysis was defined in dynamics. Normalization of AST parameter was determined.

Application of original domestic preparation “Salsocollin” is shown as: hepatoprotector for treatment of chronic hepatitis virus, alcoholic etiology with moderate and minimal degree of activity, defeats of gall bladder and bile passages; immuno-modulating agent during remission of chronic inflammatory processes; agents for prophylaxis

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**



*Известно, что туберкулез является грозным заболеванием, уносящим жизни сотней людей, поэтому в молодой республике в 30-х годах Народным Комиссариатом Здравоохранения Казахской АССР было дано распоряжение об организации учреждения для борьбы с туберкулезом, координирующего деятельность всей противотуберкулезной службы. История развития центра началась с 9 марта 1932 года и в этом году Национальному центру проблем туберкулеза исполняется 80 лет со дня его основания.*

*В настоящее время в НЦПТ трудится более 600 сотрудников. Ныне он обладает большим потенциалом высококвалифицированных научных и врачебных кадров. В институте тесно переплетена наука и практика, где тесно сотрудничают практические врачи и научные сотрудники, из которых 7 имеют степень доктора медицинских наук и 29 - кандидата медицинских наук. Более половины врачей имеют высшую и первую врачебную категории. В настоящее время НЦПТ осуществляет руководство всей научной и практической деятельностью всей фтизиатрической службы республики.*

*Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан за 80 лет со дня основания внес огромный вклад в область развития фтизиатрии. Накопленный практический и научный опыт отражается на издательской деятельности, которая насчитывает более 35 монографий; 50 научных сборников; 80 методических рекомендаций; 24 докторских и 142 кандидатских диссертаций; 7000 статей, информационных листков и многое другое. За 20-летний период Независимости Казахстана было проведено 3 съезда с Международным участием ведущих стран мира. Проблема туберкулеза является актуальной не только для медицины, но и общественных кругов. За динамикой туберкулеза последние 20 лет ведется контроль на уровне Правительства в лице Президента РК.*

*В рамках Госпрограммы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015гг. в части установки вентиляционной системы в 5 бактериологических лабораториях, отвечающих требованиям международного стандарта инфекционного контроля.*

*За последнее 10-летие значительно повысилась эффективность диагностики туберкулеза бактериологическим методом. Так, в областях и регионах республике действуют 315 бактериоскопических лабораторий в сети ПМСП, оснащенных современными микроскопами, 1827 кабинетов сбора мокроты, 1611 кабинетов химизаторов. А в противотуберкулезных учреждениях бактериологические лабо-*

ратории закуплены наиболее современное лабораторное оборудование для раннего выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: VASTEC-Mitgit-960; молекулярно-генетический метод «Hain-test». Данные мероприятия позволили из года в год повышать выявляемость заразной формы туберкулеза. Так, по данным НЦПТ в 2011г. выявляемость повысилась по сравнению с предыдущим годом - с 3,9% в 2010г. до 4,1%, что позволяет соответствовать международным стандартам ВОЗ по своевременному выявлению и диагностике больных туберкулезом и МЛУ ТБ, их качественное лечение. С 2008г. большое внимание уделяется социальной поддержке больным туберкулезом на местах. Так, по республике социальная помощь оказана больным туберкулезом в 2010г. на сумму 216 497,8 тыс. тенге; в 2011г. - 257 827,2 тыс.тенге.

Для улучшения ситуации по туберкулезу в исправительных учреждениях республики, в т.ч. для снижения распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в тубучреждениях КУИС МВД РК создан Совместный приказ Министерства юстиции Республики Казахстан от 28 октября 2009 года № 141 и Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 2 декабря 2009 года № 810 «Об утверждении Правил организации противотуберкулезной помощи лицам, содержащимся в учреждениях уголовно-исполнительной системы Министерства юстиции Республики Казахстан», и с 2009 года при финансовой и технической поддержке проекта «Партнеры во имя здоровья», реализуется пилотный проект DOTS-plus на 230оек в Карагандинской и Павлодарской областях с последующим этапным внедрением на другие тубучреждения пенитенциарной системы. Совместно с органами ДГСЭН противотуберкулезной службой проводятся мероприятия, направленные на выполнение приказа МЗ РК от 17.06.2011г. №404 «О мерах совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан», в части обязательного обследования женщин после родов методом флюорографии в организациях ПМСП, обследования лиц с подозрением на туберкулез.

Благодаря руководящей роли Правительства, политической стабильности и финансовой поддержке Государства по предварительным данным Национального центра проблем туберкулеза РК на конец 2011 г. нам удалось снизить заболеваемость туберкулезом населения республики Казахстан до 86,8 на 100 тыс. населения и смертности до 8,1 на 100 тысяч населения, снижается также абсолютное число больных с наиболее опасными формами туберкулеза, как множественная лекарственная устойчивость – с 1726 в 2010 г. до 1671 человека – в 2011 г. Также отмечается положительная динамика среди детей и подростков, которые являются основным индикатором эпидемиологической ситуации по туберкулезу. По нашим данным уровень заболеваемости среди детей и подростков также имеет тенденцию к снижению по сравнению с прошлыми годами и составил соответственно: среди детей 15,6 в 2011 г. против 18,3 – в 2010 г. и подростков – 92,7 в 2011 г. против 105,4 на 100 тысяч населения – в 2010 г.

Таким образом, целенаправленная и упорная деятельность всей противотуберкулезной службы с координирующей ролью Национального центра проблем туберкулеза при поддержке Государства республики позволят достичь прогнозных показателей по туберкулезу к 2030 году и снизить заболеваемость до 47,2, смертность – до 4,4 на 100 тысяч населения.

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| От редколлегии.....  | 2  |
| И.С. Ким Клинические исследования (понятия, проблемы, возможности).....  | 10 |
| В.Б. Сирота Клиническая эффективность препарата «Арглабин».....  | 22 |
| С.Н. Шин Расчет доз для первой фазы клинических испытаний.....   | 33 |
| Г.П. Павелковская Мониторинг клинических наблюдений применения<br>гастроэнтерологии фитопрепаратов ПК «Фирма «Кызылмай».....   | 49 |
| С.Ф.Беркинбаев, А.Т.Маншарипова, Г.М.Имантаева, А.Т.Мусагалиева, Е.К.Бисенбаев,<br>Г.К.Кумисбек, А.К.Сариев, Д.А.Абаимов, М.В.Ширяева, Е.А.Рожкова Исследование<br>биоэквивалентности таблетированной лекарственной формы фозиноприл вива фарм<br>у здоровых испытуемых..... | 54 |
| М.Ю.Еропкин, В.В.Зарубаев Современное состояние разработок новых противовирусных<br>препаратов против гриппа и орви.....   | 68 |
| И.А.Строков Результаты плацебо-контролируемого многоцентрового иссле-<br>дования «Актовегин» по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической<br>полиневропатией.....  | 86 |
| Д.Д. Кусаинова Эффективность салсоколлина в клинической практике.....  | 93 |

**ПРАВИЛА**  
**издания журнала**  
**«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ»**

Журнал публикует статьи фундаментального и прикладного характера. Материалы публикаций должны отражать результаты научных исследований по химии, фармации, медицине.

Издание имеет следующие рубрики:

- Обзорные статьи;
- Оригинальные статьи;
- Реферативные сообщения;
- Сообщения зарубежных ученых.

К оформлению публикаций предъявляются следующие требования:

**1.** К статье прилагаются сопроводительные документы: акт экспертизы; резюме на русском, казахском, английском языках; **2** отзыва ведущих ученых.

**2.** Статья должна быть отпечатана в 2-х экземплярах на одной стороне стандартного листа, с одинарным интервалом между строками, размер шрифта 12, поля сверху, снизу и справа 2 см, слева 4 см и иметь разделы: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, литература. К статье должен прилагаться электронный вариант (USB – накопитель (флеш-карта), CD-, DVD-диск).

**3.** В начале статьи приводятся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, e-mail авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием города, в конце статьи должна быть подпись каждого автора с указанием должности, ученой степени, ученого звания, фамилии, имени, отчества, адреса и телефона.

**4.** Фотографии, рисунки, схемы должны быть контрастными, четкими, озаглавлены и пронумерованы. Комментарии к таблицам (не более 5) должны носить сравнительный характер и не повторять содержания таблиц.

**5.** Статья должна быть тщательно выверена автором. Корректуре автору не высылается, сверка проводится по авторскому оригиналу в формате MS Word 6.0-2000 for Windows.

**6.** Статьи могут представляться на казахском, русском и английском языках.

**7.** Сокращение слов, имен, названий, кроме общепринятых, не допускается. Единицы измерений даются в Международной системе СИ. Аббревиатуры и латинские названия расшифровываются после первого появления в тексте и остаются неизменными.

**8.** Список литературы составляется согласно последовательности цитирования по тексту. В тексте дается ссылка на порядковый номер источника в квадратных скобках. Ссылка на неопубликованные работы не допускается. При ссылках на статьи из журналов указываются Ф.И.О. авторов, название статьи, название журнала, место издания, год, том, номер, страницы; на статьи из сборников - Ф.И.О. авторов, название статьи, название сборника, место и год издания, количество страниц; на монографии - Ф.И.О., название монографии, место издания, название издательства, год издания, количество страниц; на главы из монографий - Ф.И.О. автора главы, название главы, Ф.И.О. автора монографии, название монографии, место издания, год издания, страницы. Количество источников в статье не должно превышать 20, в обзоре литературы – 50 за прошедшие 5-10 лет.

**9.** Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных к печати в другие издания, не допускается.

**10.** Не соответствующие Правилам статьи не публикуются и не возвращаются автору. Редакция оставляет за собой право производить сокращения и редакционные изменения.

Учредитель и издатель:  
АО «Международный научно-  
производственный холдинг  
«Фитохимия»

Тел.: +7 (7212) 43 31 27, 43 31 44.  
Факс: +7 (7212) 43 37 73  
E-mail: [arglabin@phyto.kz](mailto:arglabin@phyto.kz),  
[phytoinform@nursat.kz](mailto:phytoinform@nursat.kz),  
[phyto\\_pio@mail.ru](mailto:phyto_pio@mail.ru)