

## ХРОНИКА

**В.И. Козловский**

### **ПЕРВАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ» В КИЕВЕ. ЧАСТЬ II**

Витебский государственный  
медицинский университет

Обобщению опыта работы Украины в этой области была посвящена прошедшая в Киеве 31 мая - 1 июня 2007 г. Первая научно-практическая конференция «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения».

**В.Н.Коваленко** (Государственный фармакологический центр Министерства здравоохранения Украины, Киев). Задачами доклинических исследований являются: определение механизма действия лекарственного средства (ЛС), выявление потенциальных органов-мишеней его токсического действия, разработка рекомендаций относительно безопасной исходной дозы при проведении клинических исследований, определение приблизительного дозового режима для человека, а также параметров мониторинга в клинике. Основная задача токсикологических исследований - показать, что потенциальная токсичность лекарственного средства и побочные реакции, которые могут возникнуть в предполагаемых условиях его применения человеком, оценены с учетом соответствующих патологических состояний.

Доклинические исследования имеют прямое отношение к потребителям (пациентам), рассчитывающим на максимальную безопасность при применении ЛС; производителям, заинтересованным в создании безопасной и высоко конкурентной продукции; ученым, которые проводят исследования в области фармакологии и смежных дисциплин, расширяя научную информацию относительно внедряемых фармакологических средств, а также касаются регулирующих органов, определяющих целесообразность регистрации и вы-

хода ЛС на фармацевтический рынок. Для каждой конкретной группы (новые ЛС, фиксированные комбинации, фармакологические средства с изменениями, требующие новой регистрации, генерики) объем доклинических токсикологических исследований определяется национальной нормативной базой, в основе которой лежат современные международные требования.

Автор подчеркнул, что степень предсказуемости потенциальной безопасности фармакологического средства и экстраполяции результатов доклинических испытаний на человека в значительной степени зависят от дизайна и программы исследований.

**Н.В.Кокшарева** (Институт экогигиены и токсикологии им. Л. И. Медведя, Киев). Современные подходы к оценке токсических свойств ЛС (острая, субхроническая, хроническая токсичность) требуют проведения комплексной программы строгой регламентации и формализации условий, объема и длительности проведения эксперимента (согласно утвержденным Министерством здравоохранения Украины «Методическим рекомендациям», 1998), оценки адекватности и надежности используемых методов и моделей, контроля качества и объективности полученных результатов.

Большое внимание уделяется использованию биологических моделей *in vitro*, что перспективно при скрининге мутагенов/канцерогенов, прогнозировании острой токсичности готовых форм и отдельных компонентов ЛС, консервантов, изделий медицинского назначения и др. Разработана и апробирована экспериментальная модель (*in vitro*) для прогнозирования отдаленного нейротоксического действия, присущего ряду фосфорор-ганических соединений, вместе с тем, следует учитывать, что только комплексное применение методов *in vitro* и *in vivo* позволяет наиболее полно оценить степень опасности того или иного токсиканта. Приоритетной проблемой лекарственной токсикологии является развитие исследований по фармако-

кинетике (биоэквивалентности) ЛС. Заслуживает пристального внимания комбинированное применение ЛС различной химической структуры, использование в качестве дополнительных веществ красителей.

**Е.И.Коняева, А.В.Матвеев, Н.Б.Загребельная** (Крымский государственный медицинский университет, региональное отделение Государственного фармакологического центра Министерства здравоохранения Украины по Автономной республике Крым и Севастополю). Причины, по которым возникает большинство медицинских ошибок, можно разделить на следующие группы: ошибки врачей, ошибки медицинских сестер, ошибки больных (в большинстве обусловлены отсутствием комплаентности).

Среди наиболее частых медицинских ошибок, приведших к возникновению побочных реакций (ПР), отмечали: игнорирование врачом аллергологического анамнеза, незнание различных синонимов одного и того же действующего вещества, незнание перекрестной аллергии, невыполнение требований, изложенных в инструкции для медицинского применения ЛС, назначение комбинированной фармакотерапии без учета негативного взаимодействия ЛС, препаратов с однонаправленной токсичностью и т.д.

Проведенный анализ свидетельствует о типичных пробелах в образовании врачей, которые необходимо устранять, используя для этого просветительские мероприятия на всех уровнях подготовки специалистов. Необходимо делать акцент на то, что защита пациента от негативных последствий лечения ЛС является обязательным условием рациональной и эффективной фармакотерапии.

**Е.А.Нагорная** (Государственный фармакологический центр Министерства здравоохранения Украины). Лекарственные осложнения стали не только серьезной медицинской и социальной, но также и большой экономической проблемой. Затраты, связанные с ними, в некоторых

странах составляют до 15-20% бюджета здравоохранения.

В качестве главного критерия, определяющего как допуск ЛС на фармацевтический рынок, так и его успешное практическое применение, выступает показатель риск/польза. Истинная безопасность ЛС может быть исследована только в широкой медицинской практике. Иногда проходит несколько лет до установления связи между приемом ЛС и лекарственным осложнением. Безопасность новых ЛС оценивается поэтапно: сначала в доклинических исследованиях, затем в клинических. Оценка безопасности продолжается и после выхода нового ЛС на рынок в форме сбора и оценки нежелательных реакций в рамках системы фармаконадзора. Одним из возможных видов реагирования на поступающие сообщения о ПР ЛС является внесение в инструкцию по медицинскому применению ЛС дополнительной информации, указывающей на выявленные неблагоприятные лекарственные реакции с перечислением факторов, предрасполагающих к их появлению, и/или групп риска, а также предупреждающей пациентов о необходимости отслеживания появления указанных реакций и информирования специалистов.

**Б.И.Парий** (Научный центр исследования лекарств при Молдавском государственном университете медицины и фармации, Молдова). Отмечена взаимосвязь между аллергическими реакциями и некоторыми физико-химическими свойствами ЛС. Среди ЛС, способных к алергизации, большинство имеют высокую молекулярную массу и точку плавления, превышающую 150°C. ЛС, которые в исходном состоянии представляют аморфные порошки, не способны алергизировать организм, в то время как частота аллергии на кристаллические порошки находится в прямой зависимости от прочности их кристаллической решетки. Как правило, не вызывают аллергические реакции ЛС, хорошо растворимые в воде или в маслах, но при условии, что эти свойства характерны не для их солей, а для основания. Не способны алергизировать организм и соединения,

которые легко диссоциируют и легко образуют ионы.

После изучения коэффициентов корреляции между этими физико-химическими свойствами ЛС и их способности алергизировать человека, сделан вывод, что такого рода ПР обусловлены влиянием на соответствующие структуры организма не отдельных изолированных друг от друга молекул, а их ассоциатами. Таким образом, задача предупреждения аллергии на ЛС сводится не только к десенсибилизации макроорганизма, но и к поиску фармацевтическими фирмами таких соединений, которые в меньшей степени были бы предрасположены к сохранению в биосредах стойких ассоциатов молекул.

**З.А.Айтбаева, Ш.А.Байдуллаева** (Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, Республика Казахстан). В Республике Казахстан зарегистрировано 7444 наименования ЛС, из них 850 приходится на долю антибактериальных препаратов, что составляет 11,4%.

Основную долю представляют антибактериальные препараты производства Индии, 163 наименования. Вторую позицию занимают антибактериальные препараты производства Российской Федерации, Турции и отечественного производства, доля которых составляет от 9 до 11 %. На третьем месте антибактериальные препараты производства Украины, Германии и Словении, на четвертом - стран дальнего зарубежья.

По частоте выявляемых побочных реакций антибактериальные препараты занимают третье место, после психотропных ЛС и противотуберкулезных. По частоте системных поражений, вследствие ПР антибактериальных ЛС за период 2005-2007 гг., доминировали аллергические реакции (72,1%), поражения со стороны центральной нервной системы и пищеварительного тракта - по 8,2%. Зарегистрирован 1 случай со смертельным исходом при применении препарата цефтриаксона, 2 случая синдрома Лайелла - при назначении цефтриаксона и цефтазидима, 5 случаев анафилакти-

ческого шока на бензилпенициллин, стрептомицин. Среди антибактериальных средств по количеству ПР выделяются антибиотики группы цефалоспоринов, пенициллинов и макролидов.

**В.В.Безруков, Н.В.Сыкало** (Институт геронтологии АМН Украины). У пожилых людей нередко отмечается неоднотипная реакция на введение минимальных, средних терапевтических и максимальных доз ЛС, увеличивается частота случаев фармакологической индивидуальности, в том числе извращенные реакции, а также отсутствие фармакологического эффекта или максимальный эффект. У пациентов пожилого и старческого возраста при применении ЛС чаще, чем в молодом и зрелом возрасте, возникают побочные реакции и осложнения. Пожилые люди часто страдают не одной, а несколькими болезнями и, естественно, принимают большее количество ЛС. Повышенная чувствительность ко многим ЛС и более частые токсические эффекты в пожилом возрасте обусловлены недостаточностью ферментативных систем микросом печени, ответственных за их превращения. Необходим строгий индивидуальный подход к назначению ЛС.

**И.Г.Березняков, Л.В.Богун** (Харьковская медицинская академия последипломного образования). Приверженность медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией невысока (50-70%), что отрицательно сказывается на контроле артериального давления и на частоте сердечно-сосудистых осложнений АГ. Выявлены причины низкой приверженности больного лечению, наиболее частой из которых является пропуск приема ЛС, вплоть до полного прекращения его приема, и факторы, влияющие на нее, которые могут быть «фармакологическими», связанными с особенностями ЛС, и «личностными», связанными с личностными/поведенческими особенностями пациента или врача. К антигипертензивным препаратам, прием которых сопровождается максимальной приверженностью больных, относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ.

**И.Г.Березняков, Л.В.Богун** отметили, что путями повышения приверженности лечению при инфекционных заболеваниях точность соблюдения больным предписанного режима дозирования антимикробного средства является одной из составляющих эффективности антимикробной терапии.

На приверженность лечению не влияют возраст, пол, семейное положение, образование, доход, социальное положение больного, а также стоимость ЛС или отсутствие необходимости платить за средство. Повышению приверженности больного лечению способствуют уменьшение кратности приема антибиотика, сокращение продолжительности терапии, выбор приемлемой для пациента лекарственной формы, либо упаковки антибиотика, обучение больного, письменные инструкции, разные формы напоминания о времени приема очередной дозы ЛС.

**Л.В.Деримедведь** (Национальный фармацевтический университет, Региональное отделение Государственного фармакологического центра МЗ Украины в Харьковской области). Анализ случаев ПР при сочетанном применении ЛС показал, что в 40% случаев ПР были результатом фармакокинетических взаимодействий на стадии биотрансформации ЛС. Как известно, многие лекарственные соединения служат субстратами для цитохрома P450. Препараты могут индуцировать (индукция всех изоформ цитохрома P450, кроме CYP 2D6) или ингибировать метаболизм других ЛС. Следствием применения индуктора микросомальных ферментов фенобарбитала (входит в состав препаратов Корвалол, Барбовал, Валокордин и др.) будет уменьшение эффективности многих ЛС, а с другой стороны, его отмена сопровождается увеличением концентрации других ЛС и усилением их эффектов. Так, 14% кровотечений при использовании антикоагулянтов связано с отменой ЛС, индуцирующих микросомальные ферменты печени.

Второй тип взаимодействий - ингибирование микросомальных реакций, является одним из основных механизмов, ответственных за большинство опасных

лекарственных взаимодействий. К ингибиторам относятся амиодарон, циметидин, кларитромицин, эритромицин, флуоксетин, галоперидол, изониазид, метронидазол, противогрибковые средства группы азолов и др.

При длительном применении ряда ЛС (дифенгидрамин, фенобарбитал, включая комбинированные средства Беллатаминал, Валокордин, Теофедрин и др., фенотиазинны хлорпромазин, прометазин и др., котримоксазол) под влиянием изоферментов системы цитохрома P450 могут образовываться так называемые эпоксиды и азотосодержащие оксиды, обладающие способностью повреждать клеточные мембраны, структурные и мембранные белки, нарушать синтез нуклеиновых кислот.

**С.Б.Донская** (Центр детской онкогематологии). Безусловным требованием к любому из препаратов основного (противоопухолевого) перечня и средствам сопроводительной терапии есть адекватное соотношение их эффективности и токсичности, поскольку само по себе выполнение терапевтического протокола чревато риском острой лекарственной токсичности (вплоть до летального исхода) и развития фатальных осложнений. Так, даже при выполнении лечебного протокола исключительно с использованием стандартизованных оригинальных средств и генериков производства Евросоюза и США риск летальности достигает от 5 до 10%. К сожалению, имеется немало примеров того, как при использовании цитостатических средств, которые были зарегистрированы в Украине, но не прошли соответствующую сертификацию по правилам Евросоюза (GMP и GCP) значительно повышался уровень токсических осложнений, приводивших к их отмене и, следовательно, к снижению конечной терапевтической эффективности протокола. Отмечены такие же негативные примеры использования антибиотиков, не имеющих соответствующих GMP и GCP.

**С.М.Дроговоз** (Национальный фармацевтический университет, Харьков). Сравнительный анализ более 50 широко

применяемых лекарственных средств показал, что объем, профессиональный уровень, достоверность информации в широко применяемых справочниках на территории СНГ (справочники М.Д.Машковского, РЛС, Видаль, Компендиум) неодинаковы, не соответствуют требованиям современной фармакотерапии. Большую сложность в этой проблеме составляет резко увеличивающееся количество торговых марок лекарственных средств за последние годы (около 400 тыс.). Создание современного унифицированного справочника о побочных действиях ЛС, соответствующего требованиям доказательной медицины и фармации, является актуальным.

**Г.Х.Жансарина** (Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, Республика Казахстан). Даже кратковременный прием этих НПВС может приводить к развитию ПР, которые, в целом, встречаются в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. При лечении нестероидными противовоспалительными средствами у 30-40% больных отмечаются диспепсические расстройства, у 10-20% - эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% - кровотечения и перфорации. К серьезным ПР относятся также нефротоксичность, гематотоксичность, гепатотоксичность, аллергические реакции.

**И.И.Ермакович, В.А.Чернышов** (Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, Харьков). Изучили влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме. Сделан вывод о целесообразности назначения комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии при выраженном повышении суммарного риска.

*Поступила 19.07.2007г*

\*\*\*\*\*

**Н.Ю.Калмыкова**

## **О РАБОТЕ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «НАЦИОНАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА»**

Витебский государственный медицинский университет

28 февраля 2008 года на базе УО «Витебский государственный медицинский университет» состоялась Республиканская научно-практическая конференция «Национальная лекарственная политика».

Конференция начала свою работу в 8<sup>00</sup> открытием стендовой сессии и производителей выставки лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения (ИМН).

В 9<sup>00</sup> в актовом зале университета с приветственным словом к делегатам и гостям конференции обратился зам. председателя оргкомитета, ректор УО «Витебский государственный медицинский университет», д.м.н В.П. Дейкало. С докладом «Национальная лекарственная политика» выступила начальник управления фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь Л.А. Реутская.

На конференции обсуждались перспективы развития отечественного фармацевтического производства и создания лекарственных средств в Республике Беларусь, их регистрации, обеспечения эффективности, безопасности и качества, ассортиментной политики аптечных организаций. Рассматривались проблемы кадрового обеспечения фармацевтической отрасли, особенности потребительского поведения на фармацевтическом рынке Республики Беларусь и особенности функционирования аптечных организаций негосударственной формы собственности. Представлены инновационные методики лекарственной терапии отдельных заболеваний, а также обзор рынка новых лекарственных средств. Всего было заслушано 23 доклада.