

## *Уважаемые читатели!*

Летней порой хочется думать о вещах приятных. Ласково светит солнце, манит к себе прохлада рек и озер, пустеют города, отдыхая от вечной людской суеты.

Всем нам так необходимы яркие впечатления во время отпуска, общение с семьей и друзьями, на что в рабочие будни катастрофически не хватает времени.

Но в здравоохранении и летом происходит много интересного и важного, о чем необходимо знать.

В июльском номере журнала мы постарались осветить актуальные на сегодняшний день вопросы. В официальном отделе опубликованы постановление Правительства РК о создании фонда социального медицинского страхования, приказ министра здравоохранения и социального развития РК об утверждении Правил формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, последние приказы Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК об изъятии или приостановлении регистрационных удостоверений лекарственных средств и медицинских изделий.

Весьма тревожная ситуация сложилась в сфере оборота лекарственных средств в соседней России. Из материалов рубрики «Безопасность ЛС» вы узнаете, какие фальсифицированные препараты были обнаружены в российских аптеках.

Особого внимания заслуживают публикации казахстанских авторов, исследования которых касаются лекарственных средств, используемых при лечении раковых заболеваний. Это и ценовая политика, и эффективность, и возможные побочные действия лекарств разных производителей.

Украинские авторы (рубрика «Фармацевтическое право») поднимают актуальную для всего мира проблему: употребление детьми и подростками психоактивных веществ в сочетании с некоторыми лекарственными препаратами, вызывающими не только агрессию, но и многие заболевания, в том числе и ВИЧ/СПИД.

В рубрике «Фармацевтическое образование» преподаватели КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова рассказывают о своих достижениях и о подготовке клинических фармацевтов, которые крайне необходимы отечественному здравоохранению.

Напоминаю, что мы всегда с нетерпением ждем новых материалов от наших авторов!

Отдыхайте, набирайтесь сил и здоровья в самый жаркий месяц лета!

*Ф. СУЛЕЕВА,  
заместитель главного редактора*

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

**№7 (182) июль • Издаётся с 2001 г.**

**Учредитель: Министерство здравоохранения и социального развития РК**

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и медицинской техники»**

**WWW.DARI.KZ**

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ  
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
Ф.Э. Сулеева**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

С.М. Адекенов (Казахстан)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Л.Ю. Пак (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)  
И.А. Наркевич (Россия)  
Милан Земличка (Чешская Республика)  
Виталис Бриедис (Литва)  
Б.К. Махатов (Казахстан)  
Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)  
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

Г. Албаева



**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

050004, РК, г. Алматы  
пр. Абылай хана, 63, оф. 315  
тел.: +7 (727) 273 03 73  
факс: +7 (727) 273 55 00  
e-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz);  
[www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ш.А. Байдуллаева  
И.Р. Кулмагамбетов  
У.М. Датхаев  
Р.С. Кузденбаева  
В.Н. Локшин  
Д.М. Сабденалиев  
С.Е. Султанов  
А.У. Тулегенова  
Ж.А. Сатыбалдиева

**ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ**

ТОО «VEDA PRESS»  
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74  
тел.: +7 (727) 266 55 87  
Подписано к печати 29. 07. 2016 г.  
Тираж — 800 экз. Заказ №339.  
Периодичность — 1 раз в месяц

**ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ**

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,  
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж  
от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение журнала:  
тел. +7 (727) 273 03 73

**Подписной индекс: 75888**

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ**..... 4

### **АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ**

*А.К. АЛЬМАДИЕВА, К.Р. БЕКТУР, А.Е. ГУЛЯЕВ, Т.С. НУРГОЖИН.* Оценка эффективности терапии энзалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, прогрессирующим во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел (*краткий обзор доказательств и фармакоэкономическое моделирование*)..... 15

### **ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ**

*Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА, Ю.П. ШУМКОВ, А.С. ХАБИЖАНОВА, С.Б. ИСМАИЛОВ, З.В. ТАХАЕВ, Л.Н. АЛИЕВА, А.Т. ДУШПАНОВА, Е.Т. ИБРАЕВА.* Опыт применения лекарственного препарата «Норвела» при лечении НПВС-индуцированной гастропатии..... 27

*R.M. ABDULLABEKOVA, Y.S. ZHUNUSOV.* Modern antiplatelet drugs in clinical practice..... 33

*К.С. АҚЫШБАЕВА, А.Л. БИСЕКЕНОВА, Р.Т. ЕСЕРГЕНЕВА, А.А. МУСАЕВА, Э.А. КАЗЫБАЕВА, К.С. САРНИЯЗОВА, Б.Қ. МУХАМЕДОВА, А.С. КИЯБАЕВ.* Синдром диабетической стопы: факторы риска и роль нозокомиальных инфекций. .... 37

### **PHARMACEUTICAL EDUCATION**

*A.R. SHOPABAEVA, S.B. SYDYKOV, D.B. DADANBEKOVA.* Concord, standardization and Harmonization of needs of modern medical education..... 41

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО**

*В.А. ШАПОВАЛОВА, В.В. ШАПОВАЛОВ, А.Г. МОВСИСЯН, А.А. ОСИНЦЕВА.* Судебно-фармацевтическое изучение рисков, влияющих на развитие аддиктивной зависимости у молодежи..... 47

### **ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Айкан АКАНОВ: врач, педагог, ученый..... 56

## ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**«О СОЗДАНИИ ФОНДА СОЦИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ»  
ОТ 1 ИЮЛЯ 2016 ГОДА №389**

В соответствии с подпунктом 2) статьи 10 Закона Республики Казахстан от 16 ноября 2015 года «Об обязательном социальном медицинском страховании» Правительство Республики Казахстан ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Создать некоммерческое акционерное общество «Фонд социального медицинского страхования» (далее – фонд) со стопроцентным участием государства в его уставном капитале.

2. Определить основными предметами деятельности фонда аккумуляцию отчислений и взносов, осуществление закупок и оплаты услуг субъектов здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в объемах и на условиях, предусмотренных договором закупок медицинских услуг.

3. Министерству здравоохранения и социально-го развития в установленном законодательством порядке обеспечить формирование уставного капитала фонда в размере 106 050 000 (сто шесть миллионов пятьдесят тысяч) тенге за счет средств республиканского бюджета.

4. Комитету государственного имущества и приватизации Министерства финансов Республики Казахстан совместно с Министерством здравоохранения и социального развития Республики Казахстан в установленном законодательством порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию фонда в органах юстиции и утверждение устава фонда;

2) передачу Министерству здравоохранения и социального развития Республики Казахстан прав владения и пользования государственным пакетом акций фонда;

3) принятие иных мер, вытекающих из настоящего постановления.

5. Утвердить прилагаемые дополнения, которые вносятся в некоторые решения Правительства Республики Казахстан.

6. Настоящее постановление вводится в действие со дня его подписания и подлежит официальному опубликованию.

*Премьер-Министр Республики Казахстан*  
**К. МАСИМОВ**

*Утверждены  
постановлением Правительства  
Республики Казахстан  
от 1 июля 2016 года №389*

**ДОПОЛНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВНОСЯТСЯ В НЕКОТОРЫЕ РЕШЕНИЯ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

1. В постановлении Правительства Республики Казахстан от 12 апреля 1999 года №405 «О видах государственной собственности на государственные пакеты акций и государственные доли участия в организациях» (САПП Республики Казахстан, 1999 г., №13, ст. 124):

в перечне акционерных обществ и хозяйственных товариществ, государственные пакеты акций и доли участия которых остаются в республиканской собственности, утвержденном указанным постановлением:

раздел «г. Астана» дополнить строкой, порядковый номер 21-176, следующего содержания:

«21-176. НАО «Фонд социального медицинского страхования».

2. В постановлении Правительства Республики Казахстан от 27 мая 1999 года №659 «О передаче прав по владению и пользованию государственными

пакетами акций и государственными долями в организациях, находящихся в республиканской собственности»:

в перечне государственных пакетов акций и государственных долей участия в организациях республиканской собственности, право владения и пользования которыми передается отраслевым министерствам и иным государственным органам:

раздел «Министерству здравоохранения и социального развития Республики Казахстан» дополнить строкой, порядковый номер 227-16, следующего содержания:

«227-16. НАО «Фонд социального медицинского страхования».

3. В постановлении Правительства Республики Казахстан от 23 сентября 2014 года №1005 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и

социального развития Республики Казахстан» (САПП Республики Казахстан, 2014 г., №59-60, ст. 551):

в Положении о Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, утвержденном указанным постановлением:

в перечне организаций, находящихся в ведении

Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан и его ведомств:

раздел 4 «Акционерные общества» дополнить строкой, порядковый номер 12, следующего содержания:

«12. Фонд социального медицинского страхования».

---

**ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН «О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ И ДОПОЛНЕНИЙ В ПРИКАЗ  
ИСПОЛНЯЮЩЕГО ОБЯЗАННОСТИ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ОТ 30 ИЮЛЯ 2015 ГОДА №639**

**«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ  
СРЕДСТВА И ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ В РАМКАХ  
ГАРАНТИРОВАННОГО ОБЪЕМА БЕСПЛАТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»  
ОТ 8 ИЮНЯ 2016 ГОДА №485**

Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 21 июня 2016 года, №13809.

В соответствии с подпунктом 112) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Внести в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 30 июля 2015 года №639 «Об утверждении Правил формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под №11887, опубликован в информационно-правовой системе «Әділет» 25 августа 2015 года) следующие изменения и дополнения:

в Правилах формирования цен на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, утвержденных указанным приказом:

пункт 2 изложить в следующей редакции:

«2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

1) ввозная цена – цена, указанная в инвойсе, при ввозе лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Республику Казахстан;

2) отпускная цена (розничная цена в рамках ГОБМП) – цена на отпускаемые лекарственные средства, изделия медицинского назначения, установленная по результатам закупа фармацевтических услуг в пределах одной административно-территориаль-

ной единицы (области, города республиканского значения, столицы);

3) оптовая наценка (надбавка) – наценка на зарегистрированную цену лекарственного препарата, изделия медицинского назначения, включающая расходы и прибыль, связанные с осуществлением оптовой реализации лекарственных средств, изделий медицинского назначения;

4) государственный орган в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники – государственный орган, осуществляющий государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – государственный орган);

5) Государственный реестр лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники – документ учета зарегистрированных и разрешенных к медицинскому применению в Республике Казахстан лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – Государственный реестр);

6) государственная экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – экспертная организация) – организация, осуществляющая производственно-хозяйственную деятельность в области здравоохранения по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств, а также научных исследований в области разработки новых оригинальных лекарственных средств, фармации, фармакологии;

7) внутреннее референтное ценообразование на лекарственные средства – анализ цен на лекарст-

венные средства в разрезе (оптовых, розничных) цен торговых наименований лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования с учетом лекарственной формы, дозировки;

8) внешнее референтное ценообразование на лекарственные средства – анализ цен на лекарственные средства в разрезе (оптовых, розничных) цен торговых наименований лекарственных препаратов в пределах одного МНН с учетом лекарственной формы, дозировки в странах с аналогичным уровнем жизни населения и единого экономического пространства;

9) международная референтная цена – среднее арифметическое значение в разрезе (оптовых, розничных) цен торговых наименований лекарственных препаратов в пределах одного МНН с учетом лекарственной формы, дозировки в странах с аналогичным уровнем жизни населения и единого экономического пространства;

10) уполномоченный орган в области здравоохранения (далее – уполномоченный орган) – государственный орган, осуществляющий руководство в области охраны здоровья граждан, медицинской и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, санитарно-эпидемиологического благополучия населения, обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, контроля за качеством медицинских услуг;

11) оптовая цена – цена лекарственного средства, изделия медицинского назначения по торговому наименованию при оптовой реализации;

12) розничная наценка (надбавка) или наценка (надбавка) за фармацевтическую услугу – наценка на предельную цену лекарственного препарата, изделия медицинского назначения, включающая расходы и прибыль, связанные с осуществлением розничной реализации лекарственных средств, изделий медицинского назначения или фармацевтической услуги;

13) субъекты мониторинга – физические и юридические лица, осуществляющие медицинскую и фармацевтическую деятельность;

14) средняя оптовая цена – среднее арифметическое значение оптовой цены торговых наименований лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного названия лекарственного средства (далее – МНН) с учетом лекарственной формы, дозировки;

15) цена производителя – цена отпуска производителя лекарственного средства и изделия медицинского назначения, включающая все виды производственных затрат, накладных и общеадминистративных расходов;

16) заявитель – разработчик, производитель, владелец регистрационного удостоверения, юридическое лицо, имеющее статус официального представителя производителя, уполномоченные подавать заявление, документы и материалы на проведение государ-

ственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств и изделий медицинского назначения, регистрацию/изменение зарегистрированных цен;

17) зарегистрированная цена – цена на лекарственное средство, изделие медицинского назначения по торговому наименованию с учетом цены производителя, понесенных расходов на проведение оценки безопасности и качества, логистику, таможенных пошлин в случаях, предусмотренных законодательством, утверждаемая уполномоченным органом;

18) предельная цена на лекарственное средство, изделие медицинского назначения в рамках ГОБМП – цена, установленная уполномоченным органом, выше которой не может быть произведен закуп;

19) формулярная комиссия уполномоченного органа – коллегиальный, консультативно-совещательный и экспертный орган, поддерживающий и совершенствующий формулярную систему, рациональное использование лекарственных средств, этическое продвижение лекарственных средств и принимающий участие в формировании и утверждении цен на лекарственные средства в Республике Казахстан (далее – формулярная комиссия);

20) международное непатентованное название лекарственного средства – название лекарственного средства, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.»;

дополнить пунктом 4-1 следующего содержания:

«4-1. Предельная цена определяется по 4 критериям:

- 1) оригинальные лекарственные средства;
- 2) биосимиляры;
- 3) генерики;
- 4) изделия медицинского назначения.»;

пункты 6, 7 изложить в следующей редакции:

«6. Для государственной регистрации цены на лекарственные средства и (или) изделия медицинского назначения заявитель предоставляет в экспертную организацию заявление на регистрацию цен на лекарственные средства по форме согласно приложению 2 (далее – приложение 2) и (или) заявление на регистрацию цен на изделие медицинского назначения по форме согласно приложению 3 (далее – приложение 3) к настоящим Правилам. Представленные в заявлении цены анализируются с учетом референтного ценообразования.

К заявлению прилагаются:

1) доверенность или ее копия (заверенная нотариально), подтверждающая полномочия заявителя представлять интересы производителя лекарственных средств и изделий медицинского назначения при регистрации цены на лекарственные средства и изделия медицинского назначения в рамках ГОБМП;

2) документ, подтверждающий цену производителя в стране происхождения лекарственного средства, изделия медицинского назначения (копия инвойса, счет-фактуры, товарной накладной);

3) документы, подтверждающие зарегистрированные цены в других странах;

4) сопроводительное письмо на имя руководителя экспертной организации с перечнем представленных документов.

Если заявитель предоставил неполный пакет документов и (или) имеются ошибки и неточности, экспертная организация в течение трех рабочих дней направляет заявителю уведомление об устранении замечаний.

При этом срок проведения референтного ценообразования увеличивается на количество рабочих дней, которые заявитель потратил на устранение замечаний, но не более 10 рабочих дней.

Если заявитель не устранил замечания в течение 10 рабочих дней, экспертная организация принимает решение об отказе в проведении референтного ценообразования и уведомляет об этом государственный орган и заявителя в течение трех рабочих дней.

Электронную форму заявления заявитель оформляет на сайте экспертной организации ([www.dar.kz](http://www.dar.kz)).

Срок проведения референтного ценообразования экспертной организацией составляет 30 рабочих дней со дня получения заявления на регистрацию цены лекарственного средства и изделия медицинского назначения.

7. Для проведения внутреннего референтного ценообразования на зарегистрированное лекарственное средство экспертная организация анализирует цены торговых наименований лекарственных препаратов в разрезе одного МНН:

- 1) цену производителя;
- 2) цену, представленную для регистрации в соответствии с приложениями 2, 3 к настоящему Правилам;
- 3) оптовую цену;
- 4) розничную цену;
- 5) ввозную цену;
- 6) закупочную цену;
- 7) предельную цену.»;

пункты 9, 10 изложить в следующей редакции:

«9. Для проведения внешнего референтного ценообразования на лекарственное средство экспертная организация анализирует цены торговых наименований лекарственных средств в разрезе одного МНН:

- 1) цену, представленную для регистрации в соответствии с приложениями 2, 3 к настоящему Правилам;
- 2) цену лекарственного средства в разрезе одного МНН Британского национального лекарственного формуляра или в международных базах цен:

основных референтных странах: Республика Беларусь, Венгрия, Латвия, Чехия;

резервных странах: Австрия, Российская Федерация, Турция, Украина.

Для проведения внешнего референтного ценообразования на изделия медицинского назначения экспертная организация анализирует цены торговых

наименований лекарственных средств с учетом технической характеристики.

10. Зарегистрированная цена на воспроизведенное лекарственное средство (генерик, биосимиляр) не превышает 70% от цены оригинального препарата:

при наличии одного зарегистрированного генерика – на 30% от стоимости оригинального препарата;

при наличии двух, трех зарегистрированных генериков – на 35% от стоимости оригинального препарата;

при наличии четырех и более зарегистрированных генериков – на 40% от стоимости оригинального препарата.

В случае регистрации одного генерика или биосимиляра зарегистрированная цена оригинального препарата снижается на 10%, при регистрации двух генериков или биосимиляров – на 15%, при регистрации трех и более генериков или биосимиляров – на 20% или до зарегистрированной цены генерика или биосимиляра.»;

дополнить пунктом 10-1 следующего содержания:

«10-1. По запросу уполномоченного органа внутреннее референтное ценообразование на лекарственные средства осуществляется по коду анатомо-терапевтической химической классификации (АТХ):

для идентичных – по действующему веществу лекарственных средств в пределах от 1 до 5 уровней АТХ;

для аналогичных – по терапевтическому действию лекарственных средств в пределах от 1 до 4 уровней АТХ.»;

пункт 11 изложить в следующей редакции:

«11. После проведенного сравнительного анализа цен, в случае, если цена заявителя:

1) равна и (или) ниже сравниваемых референтных, то экспертная организация фиксирует цену заявителя и направляет проект в уполномоченный орган для ее регистрации;

2) выше сравниваемых референтных цен, то экспертная организация приглашает заявителя на переговоры для обоснования цены заявителя на государственную регистрацию и ее снижения.

Время согласования с производителями о возможности снижения цены на лекарственное средство и изделие медицинского назначения – не более 10 рабочих дней.»;

пункт 20 изложить в следующей редакции:

«20. При наличии у представленного лекарственного средства доказанной клинической эффективности и преимуществ в сравнении с аналогами устанавливается зарегистрированная цена с учетом рекомендаций членов Формулярной комиссии.

В случае несогласия со стороны производителя или уполномоченного представителя производителя указанного препарата о цене на него уполномоченный орган оставляет за собой право самостоятельно устанавливать на данное лекарственное средство и (или) изделие медицинского назначения цену и отка-

зывает в регистрации цены на лекарственное средство и (или) изделие медицинского назначения.»;

пункт 24 изложить в следующей редакции:

«24. В случае изменения цен производитель или уполномоченный представитель производителя лекарственных средств, изделий медицинского назначения представляет в экспертную организацию заявление на внесение изменений в зарегистрированную цену на лекарственные средства по форме согласно приложению 4 и (или) заявление на внесение изменений в зарегистрированную цену на изделие медицинского назначения по форме согласно приложению 5 к настоящим Правилам. Представленные в заявлении цены анализируются с учетом референтного ценообразования.»;

дополнить пунктом 24-1 следующего содержания:

«24-1. Внесение изменения в зарегистрированную цену на лекарственное средство, изделие медицинского назначения допускается не чаще одного раза в течение шести месяцев.»;

пункты 26, 27 изложить в следующей редакции:

«26. Экспертная организация для формирования цен на лекарственные средства, изделия медицинского назначения осуществляет мониторинг цен с формированием единой базы цен Республики Казахстан на лекарственные средства и изделия медицинского назначения из следующих источников:

заявления на государственную регистрацию цены на лекарственные средства, изделия медицинского назначения от заявителя;

данных референтного ценообразования;

данных о ценах и объемах, представляемых организаторами закупок лекарственных средств, изделий медицинского назначения по истечении 15 рабочих дней после подведения итогов конкурса;

данных субъектов фармацевтической деятельности (производителей, дистрибьюторов, аптек) о ценах на лекарственные средства, изделия медицинского назначения по форме согласно приложению 6 к настоящим Правилам;

данных по результатам проведенных переговоров экспертной организацией и рабочей группой формулярной комиссии уполномоченного органа.

27. Оптовые и розничные наценки к цене на лекарственное средство, изделие медицинского назначения включают расходы и прибыль, связанные с осуществлением их оптовой и розничной реализации в соответствии с Методикой начисления оптовых и розничных (наценка за фармацевтическую услугу) наценок к ценам на лекарственные средства, изделия медицинского назначения согласно приложению 7 к настоящим Правилам:

1) оптовая цена формируется путем надбавки оп-

товой наценки к зарегистрированной цене. Оптовая надбавка составляет не более 15%;

2) отпускная цена (розничная цена) формируется путем надбавки розничной наценки или наценки за фармацевтическую услугу. Розничная наценка (наценка за фармацевтическую услугу) составляет не более 25%.»;

пункт 28 исключить;

приложения 2, 3, 4, 5, 7 изложить в новой редакции согласно приложениям 1, 2, 3, 4, 5 к настоящему приказу.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан обеспечить:

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

2) направление копии настоящего приказа в печатном и электронном виде в течение пяти рабочих дней со дня получения в одном экземпляре на государственном и русском языках в Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр правовой информации» для включения в Эталонный контрольный банк нормативных правовых актов Республики Казахстан;

3) в течение десяти календарных дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан направление на официальное опубликование в периодических печатных изданиях и информационно-правовой системе «Әділет»;

4) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

5) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Департамент юридической службы Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1), 2), 3) и 4) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Цой А.В.

4. Настоящий приказ вводится в действие со дня государственной регистрации, за исключением абзацев пятьдесят девятого, шестидесятого, шестьдесят первого, шестьдесят второго пункта 1, которые вводятся в действие с 1 августа 2016 года.

*Министр  
здравоохранения и социального развития  
Республики Казахстан  
Т. ДУЙСЕНОВА*

## **МЕТОДИКА НАЧИСЛЕНИЯ ОПТОВЫХ И РОЗНИЧНЫХ (НАЦЕНКА ЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ УСЛУГУ) НАЦЕНОК К ЦЕНАМ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

1. Оптовая и розничная (наценка за фармацевтическую услугу) наценка к ценам на лекарственные средства, изделия медицинского назначения взимается субъектами оптовой и розничной реализации на лекарственные средства, изделия медицинского назначения при поставке продукции и предназначена для компенсации расходов, связанных с осуществлением оптовых и розничных операций, и получением прибыли.

2. Оптовые и розничные (наценка за фармацевтическую услугу) наценки к ценам на лекарственные средства, изделия медицинского назначения устанавливаются для организаций оптовой и розничной реализации на лекарственные средства, изделия медицинского назначения на территории Республики Казахстан.

3. Оптовые и розничные (наценка за фармацевтическую услугу) наценки к ценам на лекарственные средства, изделия медицинского назначения устанавливаются

ливаются в процентах, дифференцированных по стоимости, исходя из зарегистрированной цены.

4. Установление предельных оптовых и розничных (наценка за фармацевтическую услугу) наценок на лекарственные средства, изделия медицинского назначения осуществляется по регрессивной шкале и исходя из следующих составляющих: издержек обращения, состоящих из расходов на оплату труда, амортизации основных производственных фондов, расходов на хранение, транспортировку, упаковку продукции, расходов на тару, рекламу, налоги и неналоговые платежи, включаемых в себестоимость, отчислений на социальные нужды, потерь в пределах установленных норм; прибыли, определенной с учетом денежных средств на развитие компании (материально-технической базы (фонд накопления), образование фонда для социальных нужд предприятия (фонд потребления); налогов и неналоговых платежей, выделяемых отдельными элементами в структуре цены.

### **РЕГРЕССИВНАЯ ШКАЛА НАЧИСЛЕНИЯ НАЦЕНОК НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Ценовые группы за ед. изм., тенге (мин.-макс.)	Оптовая наценка, %	Розничная наценка или наценка за фармацевтическую услугу, %
до 300	14	24
301-3 000 от 8 июня 2016 года №485	13	23
3001-30 000	12	22
30001-100 000	11	21
свыше 100 000	10	20

#### **ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗСР РК**

### **«ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКУЮ ТЕХНИКУ «СИСТЕМА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ CONTOUR PLUS LINK 2.4», ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – BAUER CONSUMER CARE AG (ШВЕЙЦАРИЯ), РК-МТ-7№014118 ОТ 2 ФЕВРАЛЯ 2015 ГОДА» №248 ОТ 04.07.2016 ГОДА**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе

здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, изъятия или ограничения из об-

ращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационное удостоверение на медицинскую технику «Система для измерения уровня глюкозы в крови Contour Plus Link 2.4, производитель – Bayer Consumer Care AG, Швейцария (PK-MT-7№014118 от 2 февраля 2015 года).

2. Департаменту Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителя на государственную регистрацию медицинской техники (владельца регистрационного удостоверения).

3. Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителя медицинской техники (его представителя на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры по изъятию из обращения указанной меди-

цинской техники и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии указанную медицинскую технику, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцу регистрационного удостоверения или дистрибьютору (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков медицинской техники с последующим его уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Смагулову Б.Б.

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

*Основание:* письмо ИП «Кондыбаева Алтынай Канатовна» от 6 мая 2016 года №63 об отзыве регистрационного удостоверения на медицинскую технику и доверенность компании ASCENSIA DIABETES CARE HOLDINGS AG от 21 марта 2016 года.

*И.о. Председателя*  
**Л. ПАК**

**ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗСР РК**

**«ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ РК-ЛС-5№122150  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ВЕСАНОИД®», КАПСУЛЫ 10 МЛ №100»,  
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ – «КАТАЛЕНТ ГЕРМАНИЯ ЭБЕРБАХ ГМБХ» (ГЕРМАНИЯ),  
ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – ЧЕПЛАХА РМ  
АРЦНАЙМИТТЕЛЬ ГМБХ (ГЕРМАНИЯ)»  
№250 ОТ 04.07.2016 ГОДА**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запре-

та, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержден-

ных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационное удостоверение лекарственного средства согласно приложению к настоящему приказу.

2. Департаменту Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры по изъятию из обращения лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и

сообщить в течение трех календарных дней в Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Смагулову Б.Б.

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

*Основание:* письмо Чеплаха РМ Арцнаймиттель ГмБХ (Германия) об отзыве регистрационного удостоверения по коммерческим причинам.

*И.о. Председателя  
Л. ПАК*

*Приложение  
к приказу и.о. Председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан от 4 июля 2016 года №250*

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	PK-ЛС-5№122150	20.04.2016	Весаноид <sup>®</sup> , капсулы 10 мл №100	Каталент Германия Эбербах ГмБХ (Германия)	ЧЕПЛАХА РМ Арцнаймиттель ГмБХ (Германия)

ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗСР РК №256 ОТ 26.07.2016 ГОДА**ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ В ПРИЛОЖЕНИИ  
К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

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

2. Департаменту Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответству-

ющие мероприятия по изъятию из обращения лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Смагулову Б.Б.

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

*Основание:* письмо АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН», Россия) об отзыве регистрационных удостоверений в связи с решением компании.

*И.о. Председателя  
Л. ПАК*

*Приложение  
к приказу и.о. Председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Республики Казахстан  
от 20 июля 2016 года №256*

## ПЕРЕЧЕНЬ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОТЗЫВУ

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№018724	28.02.2012 г.	Амиодарон-Акри®, таблетки, 200 мг, №30	ОАО «Акрихин» (Россия), упаковщик – ОАО «Акрихин» (Россия)	ОАО «Акрихин» (Россия)
2	РК-ЛС-5№018782	29.02.2012 г.	Акрипамид®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, №30	ОАО «Акрихин» (Россия), упаковщик – ОАО «Акрихин» (Россия)	ОАО «Акрихин» (Россия)
3	РК-ЛС-5№018763	29.02.2012 г.	Акрипамид® ретард, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг, №30	ОАО «Акрихин» (Россия), упаковщик – ОАО «Акрихин» (Россия)	ОАО «Акрихин» (Россия)

### ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗСР РК

#### **«О ПРИОСТАНОВЛЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ «ИНСУФФЛЯТОР PNEUMOSURE ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ» ПРОИЗВОДИТЕЛЯ W.O.M. WORLD OF MEDICINE GMBH, ГЕРМАНИЯ» №266 ОТ 25.07.2016 ГОДА**

В соответствии с подпунктом 1) пункта 3 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Приостановить действие регистрационного удостоверения медицинской техники «Инсуффлятор PneumoSure эндоскопический медицинский», производитель – W.O.M. WORLD OF MEDICINE GmbH (Германия), выданного 30 марта 2015 года за номером РК-МТ-7№014310, до получения результатов экспертизы запрошенных материалов.

2. Департаменту Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы в течении трех календарных дней со дня подписания настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителя на государственную регистрацию медицинской техники, указанной в пункте 1 настоящего приказа.

3. Владельцу регистрационного удостоверения (производителю, его официальным представителям на территории Республики Казахстан) или дистрибьюторам в срок до десяти календарных дней с момента получения данного решения оповестить субъектов, имеющих в наличии медицинскую технику, согласно пункту 1 настоящего приказа, о приостановлении медицинского применения данной медицинской техники.

4. Субъектам, имеющим в наличии приостановленную медицинскую технику, согласно пункту 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с мо-

мента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по месту расположения о принятых мерах относительно выполнения указанного решения.

5. Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан:

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, дистрибьютора, производителя медицинской техники и всех субъектов через средства массовой информации и специализированные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры к выявлению из обращения указанной медицинской техники, согласно пункту 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в уполномоченный орган.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Смагулову Б.Б.

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

*Основание:* информационное письмо РГП на

ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК от 15 июля 2016 года

№1.1.7-16/И-12706.

*И.о. Председателя*  
**Л. ПАК**

**ПРИКАЗ КОМИТЕТА КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЗСР РК**

**«О ПРИОСТАНОВЛЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ «НАБОР EPIDURAL KIT ДЛЯ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ С ИГЛОЙ ТУОХУ, ЭПИДУРАЛЬНЫМ КАТЕТЕРОМ, ШПРИЦЕМ, ПЛОСКИМ ФИЛЬТРОМ И КОННЕКТОРОМ, РАЗМЕРАМИ 160, 180», SURU INTERNATIONAL PVT. LIMITED, ИНДИЯ»  
№267 ОТ 25.07.2016 ГОДА**

В соответствии с подпунктом 1) пункта 3 Правил зачета, приостановления, изъятия или ограничения обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Приостановить действие регистрационного удостоверения изделия медицинского назначения «Набор EPIDURAL KIT для эпидуральной анестезии с иглой Туохи, эпидуральным катетером, шприцем, плоским фильтром и коннектором, размерами 160, 180», производитель – SURU International Pvt. Limited, Индия, выданного 14 июня 2013 года за номером РК-ИМН-5№011453, до получения результатов дополнительной аналитической экспертизы и экспертизы запрошенных материалов.

2. Департаменту Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня подписания настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителя на государственную регистрацию изделия медицинского назначения, указанного в пункте 1 настоящего приказа.

3. Владельцу регистрационного удостоверения (производителю, его официальным представителям на территории Республики Казахстан) или дистрибьюторам в срок до десяти календарных дней с момента получения данного решения оповестить субъектов, имеющих в наличии изделие медицинского назначения, согласно пункту 1 настоящего приказа, о приостановлении медицинского применения данного изделия медицинского назначения.

4. Субъектам, имеющим в наличии приостановленное изделие медицинского назначения, согласно пункту 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета

контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан по месту расположения о принятых мерах относительно выполнения указанного решения.

Территориальным подразделениям Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан:

в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, дистрибьютора, производителя изделия медицинского назначения и всех субъектов через средства массовой информации и специализированные издания;

1) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры к выявлению из обращения указанного изделия медицинского назначения, согласно пункту 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в уполномоченный орган.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Смагулову Б.Б.

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

*Основание:* информационное письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК о побочном действии при применении изделия медицинского назначения от 15 июля 2016 года №1.1.7-16/И-12707.

*И.о. Председателя*  
**Л. ПАК**

АЛЬМАДИЕВА А.К.<sup>1</sup>, БЕКТУР К.Р.<sup>2</sup>, ГУЛЯЕВ А.Е.<sup>2</sup>, НУРГОЖИН Т.С.<sup>2</sup>,

докторант 3 курса, АО «Медицинский университет «Астана»<sup>1</sup>; бакалавр, ассистент исследователя; доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии; доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель Института и лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии, Центр наук о жизни, ЧУ "National Laboratory Astana", Назарбаев Университет, Астана<sup>2</sup>

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЭНЗАЛУТАМИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО- РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ВО ВРЕМЯ ИЛИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ДОЦЕТАКСЕЛ (КРАТКИЙ ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ)

Рак предстательной железы является одной из основных причин смертности среди мужчин. За последние два десятилетия повысилась частота его выявления как за счёт раннего обнаружения заболевания, так и естественного увеличения заболеваемости, причина которой остаётся малопонятной.

## АННОТАЦИЯ

В работе отражена проведенная оценка клинической эффективности, безопасности и эффективности затрат терапии с использованием энзалутамида у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, прогрессирующим при химиотерапии, включающей доцетаксел. При проведении обзора литературы были обнаруже-

ны данные высокой степени доказательности, подтверждающие клиническую и экономическую эффективность применения препарата «Энзалутамид» у пациентов, получавших ранее химиотерапию доцетакселом. Для фармакоэкономического моделирования использовались следующие данные: медиана общей выживаемости, количество смертей в исследуемых группах, уровень ПСА (PSA), костные осложнения и выживаемость без радиографического прогрессирования. Для сравнения использовались две модели стратегий лечения: энзалутамид vs плацебо и абиратерон vs плацебо. На основании данной матрицы была получена Марковская модель развития состояний пациентов. Фармакоэкономический анализ показал, что в Казахстане, с точки зрения плательщика, применение энзалутамида для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию доцетакселом, целесообразно по показателям CER (коэффициент «затраты – эффективность») и LYG (показатель выгоды в виде дополнительных лет жизни).

**Ключевые слова:** метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, энзалутамид, фармакоэкономический анализ, эффективность затрат.

## ВВЕДЕНИЕ

**Эпидемиологические особенности распространения заболеваемости.** Рак предстательной железы (далее – РПЖ) в настоящее время является одной из основных причин смертности среди мужчин. Достоверно известно, что за последние два десятилетия повысилась частота выявления рака простаты (далее – РП). Происходит это как за счёт раннего обнаружения заболевания, так и вследствие естественного увеличения заболеваемости, причина которой остаётся малоизвестной. За рассматриваемый исторически короткий промежуток времени число новых случаев заболевания РП в большинстве развитых стран утроилось. При обзоре 46 национальных онкологических регистров в 39-ти из них выявлены свидетельства увеличения числа случаев рака предстательной железы [1]. Возможно, данное увеличение обусловлено несколькими причинами: старением населения, улучшением диагностической техники, позволяющей выявить опухоли, которые в ином случае могли быть пропущены, повышением осознанности проблемы среди населения. РПЖ является наиболее распространенной формой рака у мужчин в США [2]. Хотя уровень заболеваемости в последние годы стабилизировался, Американское онкологическое общество считает, что около 186 000 мужчин имели диагноз РПЖ в 2008 г. [3]. Около 60% случаев заболевания раком простаты диагностируется у мужчин старше 65 лет [4]. В странах Европейского союза только в 1998 г. было зарегистрировано почти 145 000 случаев и 56 000 смертельных исходов от этого заболевания. Уровни регистрируемой заболеваемости по странам значительно варьируют и, по всей вероятности, возрастают из-за частого проведения и более высокого качества диагностических тестов, также процесса старения населения и, возможно, повышения частоты возникновения этого вида рака [5]. Самый высокий показатель заболеваемости РП среди мужчин отмечен на Американском континенте, далее идут страны Европейского региона. Самый низкий показатель заболеваемости РП зарегистрирован в Юго-Восточной Азии [6]. Рак предстательной железы занимает 4-е место среди злокачественных новообразований у мужчин в России. За последние 13 лет показатель распространённости этого заболевания вырос более чем в два раза. При этом смертность от РП показывает самый высокий рост среди онкологических заболеваний у мужчин [7].

Рост заболеваемости РП также отмечается в Республике Казахстан. Данная патология в структуре онкозаболеваемости среди мужчин находится на 4-м месте. В 2011 году заболеваемость РП составляла 5 случаев на 100 тысяч населения. Смертность составила 2,1 на 100 тысяч населения [8]. Но уже по статистическим данным 2012 года заболеваемость раком предстательной железы увеличилась до 5,3 на 100 тысяч, а смертность оценена в 2,3 на 100 тысяч населения. Таким образом, заболевание может обрести статус масштабной неинфекционной эндемии.

Не смотря на прогресс в диагностике и лечении РП, остаётся много нерешенных и спорных вопросов. Запутанность ситуации обусловлена большей частью вариабельным естественным течением заболевания и его развитием у пациентов, как правило, пожилого возраста со многими конкурирующими причинами смертельного исхода [9,10].

Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости осложняется и тем, что более половины впервые выявленных случаев РПЖ диагностируются на стадии местно-распространенного (III стадия) – 35,3% и метастатического (IV стадия) рака (17,8%). В течение 2 лет у таких пациентов может развиться резистентность к гормональным методам медикаментозного воздействия с прогрессированием до стадии кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Кастрационно-резистентный или кастрационно-рефрактерный РПЖ – заболевание, устойчивое к кастрационной терапии, но сохраняющее чувствительность к гормонам, отвечающее на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогена, эстрогены, кетоконазол и другое). В основе развития КРРПЖ лежит нарушение регуляции андрогенных рецепторов (далее – AR) [11,12].

Что касается терапии данного вида рака, то за последние десять лет препарат из группы таксанов «Доцетаксел» был основным вариантом терапии мКРРПЖ, эффект от лечения которым основан на выживаемости и отражен в результатах рандомизированного исследования III фазы TAX 327. Однако, не смотря на клинические преимущества, связанные со свойством цитотоксического химиотерапевтического агента, пациенты в конечном итоге сталкивались с прогрессированием болезни. До недавнего времени основной проблемой в терапии мКРРПЖ считалось лечение особой группы пациентов, больше не отвечающих на андроген-депривационную терапию, чье заболевание также не поддавалось химиотерапии доцетакселом. Еще один таксановый агент – кабазитаксел – показал дополнительное увеличение выживаемости на 2,4 месяца среди пациентов с мКРРПЖ, которые прогрессировали при применении доцетаксела и были направлены в посттерапевтический период на лечение доцетакселом. Однако у некоторых пациентов прием кабазитаксела вызвал побочные эффекты, которые могут быть связаны со значительной токсичностью, такие как нейтропения, лихорадочная нейтропения, анемия. К примеру, кабазитаксел может не подходить для некоторых популяций пациентов (пожилые люди и пациенты с сопутствующими заболеваниями). В связи с этим абиратерона ацетат и энзалутамид рассматриваются как два наиболее эффективных средства с улучшенными профилями безопасности для лечения пациентов после терапии доцетакселом [13].

Энзалутамид (далее – ENZ) является мощным пероральным ингибитором андрогенных рецепторов, показавшим значительные результаты по общей выживаемости, времени прогрессирования простат-

специфического антигена (ПСА) и выживаемость без радиологического прогрессирования (rPFS). К тому же ENZ не требует дополнительного приема кортикостероидов. Механизм действия препарата является трехэтапным. Он является мощным антагонистом, блокирующим андрогены на уровне AP, что предотвращает транслокацию AP из цитоплазмы в ядро клетки. Внутри ядра препарат ингибирует процессы связывания AP с хромосомной ДНК, что предотвращает дальнейшую транскрипцию генов опухоли [13].

### **СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

Препарат ENZ следует принимать только мужчинам с подтвержденным диагнозом РПЖ, не ответившим на первичное лечение химиотерапией, включающей доцетаксел (DCTX), и/или на хирургическое лечение, имеющих метастазы и диагностически подтвержденный низкий уровень тестостерона. Применять этот лекарственный препарат нужно только по рекомендации лечащего врача, перорально, дозировкой 160 мг (четыре капсулы) в день, то есть ежедневно, до получения клинических результатов эффективности терапии без отклонения от назначений лечащего врача. Капсулы проглатываются целиком, ни в коем случае их нельзя раскрывать и/или разжевывать. Препарат может вызвать побочные явления, такие как астения, лихорадка, скелетно-мышечная боль, боли спины и/или головы, парестезия и другие [14,15].

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Целью исследования является оценка клинической эффективности и безопасности, эффективности затрат терапии энзалутамидом (ENZ) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МКРРПЖ), прогрессирующим во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел (DCTX).

### **МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Стратегия поиска и материалы исследования.** Поскольку данное исследование ограничивалось временными рамками, нами был осуществлен поиск в соответствии со строгими специфическими критериями, позволившими собрать данные о клинической эффективности и эффективности затрат с высоким уровнем доказательности по шкале GRADE (A, B+). Поиск производился в базах данных Ovid MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Национального института рака, США (NCI), ВОЗ (GLOBOCAN).

Нами были использованы исключительно общепризнанные руководства Национального института клинического совершенства (NICE), Американской урологической ассоциации (AUA), разрешение Управления по контролю качества пищевых продуктов и

лекарственных препаратов США (FDA), а также результаты международных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III AFFIRM, III PREVAIL и COU-AA-301.

**Ключевые слова во всех включенных публикациях:** metastatic castration-resistant prostate cancer, efficacy, effectiveness, safety, enzalutamide, docetaxel. Все использованные источники представляют собой полнотекстовые статьи на английском языке, официально опубликованные с января 2013 по ноябрь 2015 гг. Всего в критический анализ результатов клинической эффективности включены 3 статьи.

Данные по экономической эффективности взяты из рекомендаций NICE, были также приняты во внимание экономические модели компании-производителя. Использовались дополнительно 2 статьи, описывающие исследования по экономической эффективности рассматриваемого препарата. Публикации данного раздела отбирались по критериям: англоязычные публикации за последние 3 года, обзоры, фармакоэкономические исследования, рекомендации международных общепризнанных организаций (NICE, FDA), политические обзоры, аннотации статей, недоступных для свободного полнотекстового просмотра, на испанском и английском языках.

### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Извлечение данных и оценка качества производились после тщательного и всестороннего изучения несколькими исследователями. Возможные эффекты и качество данных исследований обсуждались на этапе включения источников литературы в исследование. Там, где качество дизайна отобранных исследований позволяло, были использованы такие клинически значимые показатели, как уровень ПСА (PSA), костные осложнения и выживаемость без радиологического прогрессирования (rPFS), статистические показатели p-value, общая выживаемость (OS), коэффициент риска (HR).

Анализ показателя «затраты – эффективность» проводился с использованием модели Маркова для расчета предположительных затрат на лечение и эффективности терапии пациентов с МКРРПЖ, с включением расходов на основные медицинские манипуляции у пациентов, ранее проходивших химиотерапию доцетакселом. Данный экономический анализ был выполнен в целях максимального отображения клинической практики.

Модель Маркова, разработанная в программе Microsoft Excel 2013, была использована для исследования гипотетической когорты пациентов (n=1000) согласно общепринятой стратегии лечения и для максимально точного конвертирования полученных данных в экономические расчеты затрат и исходов качества жизни. Модель исследования включает в себя три стадии здоровья для каждой стратегии: стабильное развитие болезни (включая побочные эффекты), про-

грессирование болезни и смерть. Длительность одного цикла составляет 3 месяца. В течение одного цикла пациент находится на одной стадии, по завершении ее переходит к следующей стадии (в зависимости от вероятности перехода).

Вероятность перехода от стадии к стадии была определена при изучении ранее опубликованных источников. После того как пациент перешел в другую стадию модели, он не мог вернуться в прежнее состояние. Пациенты, которые переходили в состояние прогрессивного заболевания, прекращали лечение и получали далее только паллиативную помощь. Побочные эффекты (класс 3 и выше) были смоделированы только для состояния стабильной болезни (при условии, что только пациенты, получающие лечение, могут иметь побочный эффект). Побочные эффекты, связанные со скелетно-мышечным аппаратом – SRE's (компрессия спинного мозга, патологический перелом позвоночных костей, облучение кости и костная хирургия), моделировались только для перехода в состояние прогрессивного заболевания (при условии, что SRE's являются симптомами прогрессирования заболевания в костях).

Данное Марковское моделирование проводилось в течение 15 месяцев (продолжительность исследования). В нашем исследовании цикл Маркова длился 3 месяца. В конце каждого цикла с помощью вероятностей перехода между состояниями рассчитывалось количество пациентов (матричный подход), находящихся в одном из них, что позволило оценить расходы и эффективность терапии для каждой исследуемой стратегии лечения. Общее количество циклов составляет 5.

Исследование было проведено для представления ожидаемых затрат на лечение пациентов с МКРРПЖ и адаптированного применения данной модели в существующей системе расчета затрат.

Затраты в данном анализе выражены в тенге (тг.) по курсу на 2015 год, выгоды для здоровья просчитывались в дополнительных годах жизни (LYG). Следует отметить, что были учтены только прямые затраты, выраженные в тенге (тг.) по курсу на 2015 год, так как данное исследование представлено с точки зрения плательщика.

Затраты на лечение оценены на основании приказа МЗСР РК от 27 августа 2015 года №689 «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупу у Единого дистрибьютора на 2016 год», приказа МЗСР РК от 30 июня 2015 года №543 «Об утверждении предельных цен на лекарственные средства, предназначенные для оказания гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на 2015 год», приказа МЗ РК №801 от 26 ноября 2009 года «Об утверждении методики формирования тарифов и планирования затрат на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема

бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 16.06.2014 г.), приказа МЗ РК от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета, тарифов на медицинские расходы, поправочных коэффициентов и коэффициентов затратно-эффективности» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 31.03.2015 г.), приказа МЗ РК от 11 февраля 2014 года №77 «Об утверждении Правил оплаты за оказанные медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, осуществляемые за счет средств республиканского бюджета», приказа МЗ РК №770 от 31 декабря 2013 года «Об утверждении тарификатора медицинских услуг» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 22.04.2014 г.).

Цена на энзалутамид использована на основании рекомендаций компании-производителя. Таким образом, расходы на лечение МКРРПЖ были рассчитаны на основании данных, в соответствии с действующими протоколами и методиками расчета расходов МЗСР РК, а затраты, связанные с прогрессированием болезни – согласно официальной государственной методике расчета тарифов [16]. Будущие затраты и годы жизни были дисконтированы на 3% за каждый год (согласно рекомендациям ВОЗ) [17].

Основной метод фармакоэкономического анализа, примененный в данной работе – расчёт показателя «затраты – эффективность» [18]:

$$CER = Cost/Ef,$$

где

CER – коэффициент «затраты – эффективность»;  
Cost – затраты на медицинскую технологию, в тенге;

Ef – показатель эффективности медицинской технологии.

Дополнительно проведён «инкрементальный анализ», определяющий коэффициент приращения эффективности затрат, рассчитываемый по формуле:

$$ICER = Cost(1) - Cost(2)/Ef(1) - Ef(2),$$

где

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»;

Cost(1), Cost(2) – затраты на анализируемую и стандартную медицинские технологии соответственно, в тенге;

Ef(1), Ef(2) – показатели эффективности, анализируемой и стандартной медицинских технологий соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Анализ доказательств клинической эффективности и безопасности.** В него, в первую очередь, были включены общепризнанные рекомендации NICE и FDA.

Разрешительный документ FDA (США) на использование препарата ENZ у пациентов с диагно-

зом мКРРПЖ, ранее получавших DCTX [15], основан на одном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 1 199 пациентов с диагнозом мКРРПЖ, получавших ранее DCTX. Пациенты были рандомизированы на группу получающих ENZ 160 мг перорально один раз в день (n=800) или плацебо (n=399). Исследование продолжалось, пока не прогрессировало заболевание или не начиналось новое системное противоопухолевое лечение, или не проявлялись неприемлемые токсичные действия препарата, или происходил уход из исследования. Пациенты должны были продолжать антиандрогенную терапию. Им разрешалось (но не в обязательном порядке) продолжить либо начать прием глюкокортикоидов в течение периода исследования. Всего 48% больных в группе ENZ и 46% в группе плацебо получали глюкокортикоиды.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании стал показатель OS. В предварительном оговоренном промежуточном анализе 520 событий статистически значимое увеличение OS [HR 0,63 (95% ДИ: 0,53, 0,75),  $p < 0,0001$ , лог-ранговый тест] наблюдалось у пациентов в группе ENZ по сравнению с пациентами в группе плацебо. Средний показатель OS составил 18,4 месяца для пациентов, которые получили ENZ, и 13,6 месяца для пациентов, получавших плацебо (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика клинических результатов ключевых мультицентровых РКИ

Конечные точки	COU-AA-301		AFFIRM	
	AA/Pred	Pred/ Placebo	ENZ	Placebo
	(N=797)	(N=398)	(N=800)	(N=399)
Смертность	501	274	344	232
%	63,0	69,0	43,0	58,1
Средняя общей выживаемости	15,8	11,2	17,8	13,3
Hazard Ratio	0,74		0,62	
95% ДИ	(0.58, 0.76)		(0.52, 0.73)	
P-value	<0.0001		<0.0001	

Наиболее распространенным проявлением (по крайней мере, у 5% пациентов) 1-4 класса нежелательных реакций явились: астения или усталость, боли в спине, диарея, боль в суставах, приливы, периферические отеки, костно-мышечные боли, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, мышечная слабость, головокружение, бессонница, инфекции нижних дыхательных путей, компрессия спинного мозга и синдром конского хвоста, гематурия, парестезии, беспокойство и гипертония.

Оценка 3,4 побочных реакций проводилась у 47% пациентов на ENZ и у 53% пациентов, получавших плацебо.

Судороги проявились у 0,9% пациентов на ENZ, ни у одного пациента в группе плацебо их не было.

В клинических испытаниях пациентам, перенесшим приступ судорог, терапия отменялась. Все приступы были исключены. Пациенты, имевшие приступы в анамнезе либо принимавшие лекарства, уменьшающие приступы, или имевшие другие факторы риска для приступов, исключались из клинических испытаний. Безопасность приема ENZ у пациентов с predisposing факторами для проявлений приступов неизвестна.

Препарат ENZ в Великобритании внесен в Национальный список онкопрепаратов, покрываемых Национальной службой здравоохранения в 2015 г. [19]. Рекомендации в Великобритании NICE (далее – Комитет) по клинической эффективности ENZ основаны на анализе полученных результатов в РКИ AFFIRM и COU-AA-301 (таблица 1), в которых сравнивались режимы лечения второй линии мКРРПЖ [20]. Разрешительный Комитет NICE рекомендует применение препарата ENZ в качестве опции для лечения мГРРПЖ у взрослых пациентов с прогрессированием болезни во время или после химиотерапии DCTX. Отмечается, что отсутствуют доказательные данные о клинической эффективности, безопасности и по показателю «затрат – эффективности» последовательного применения ENZ после AA.

Комитет отметил, что в исследовании AFFIRM прием ENZ был связан со статистически значимым улучшением показателя средней общей выживаемости (на 4,5 месяца) по сравнению с плацебо. Также доказана статистически значимая разница показателя качества жизни у пациентов, получавших ENZ, в сравнении с плацебо, которое было оценено с помощью шкалы Функциональной оценки терапии рака простаты (FACT-P). Комитет пришел к выводу, что в сравнении с лучшей поддерживающей терапией ENZ клинически более эффективен при лечении. Отмечается, что показатели выживаемости, согласно результатам исследований, у пациентов на ENZ, получавших один цикл цитотоксической химиотерапии, были выше (HR 0,59), чем у тех, кто получил две или более схемы цитотоксической химиотерапии (HR 0,74). Сделаны выводы, что рекомендации, основанные на доказательствах эффективности для населения в целом, могут быть адресованы пациентам, получившим один цикл цитотоксической химиотерапии. Тем не менее, для пациентов, получивших две или более цитотоксические схемы химиотерапии, Комитет не может рекомендовать применение технологии без наличия данных об общей ожидаемой выживаемости и адекватно рассчитанного ICER для этих пациентов.

В другой публикации [13, с. 205-207] сообщается, что эффективность ENZ была дополнительно показана для всех вторичных конечных точек, в том числе таких показателей, как время до прогрессирования по PSA [8,3 против 3,0 месяцев, HR 0,25,  $p < 0,001$ ] и rPFS [8.3 против 2.9 месяцев, HR 0,40,  $p < 0,001$ ]. Частота же побочных явлений в обоих режимах лечения была примерно одинаковой.

В группе ENZ частота неблагоприятных явлений была ниже или выше 3-й степени (45,3% по сравнению с 53,1% в группе плацебо). Средняя продолжительность времени до первого возникновения побочных НЯ составила 12,6 месяцев в группе ENZ по сравнению с 4,2 месяцев в группе плацебо. В целом отмечалась более высокая частота всех видов усталости, диареи, приливов, костно-мышечной и головной боли в группе ENZ по сравнению с плацебо. Сердечные нарушения были отмечены у 6% пациентов, получавших ENZ, и у 8% пациентов, получавших плацебо (с сердечными нарушениями класса 3 – по 1% и 2% соответственно). Гипертония или повышенное артериальное давление наблюдались у 6,6% пациентов в группе ENZ и у 3,3% в группе плацебо. Также сообщается, что в группе ENZ случаи потери сознания были зарегистрированы у пяти пациентов из 800, тогда как в группе плацебо не выявлено ни одного случая. Так, авторы делают заключение, что исследования по сравнению эффективности ENZ с другими схемами лечения РПЖ на этом не завершены. Преимущества ENZ, связанные с удобством перорального приема независимо от приема пищи, отсутствием требований для приема стероидов или премедикации, дают препарату возможность стать важным дополнением в арсенал терапевтических средств врачей для лечения всех пациентов с МКРПГЖ.

В недавнем исследовании группой авторов [21] сделаны выводы, что эффективность и безопасность ENZ, доказанная результатами AFFIRM, привела к одобрению препарата для применения в США и странах Европы у больных с МКРПГЖ после прогрессирования на фоне DCTX. Данные исследования PREVAIL привели к недавнему одобрению ENZ в США для лечения пациентов, ранее не получавших химиотерапию. Как отмечают авторы, текущие и планируемые исследования помогут в дальнейшем определить параметры оптимального использования ENZ в терапии РПЖ.

### **ВЫВОДЫ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА**

Результаты, опубликованные в найденных статьях по заявленной тематике, подтверждают, что препарат ENZ, являясь инновационным в терапии МКРПГЖ, может быть использован в качестве средства для лечения тяжелых пациентов с диагностически подтвержденным МКРПГЖ, не ответивших на химиотерапию первой линии, включающую доцетаксел. Доказано, не смотря на наличие побочных эффектов, что ENZ более результативен в достижении как первичных, так и вторичных точек эффективности лечения. Доказано также, что ENZ, в сравнении с другими препаратами химиотерапии первой линии, имеет меньшее число случаев нежелательных явлений как в отношении общего состояния пациентов, так и скелетных осложнений (SRE's). Об этом свидетельствуют выводы признанных международных организаций

(FDA, NICE), а также клинические данные, полученные в нескольких мультицентровых РКИ.

### **АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Поскольку исследуемый препарат является новым в лечении МКРПГЖ, поиск источников литературы не дал ожидаемых результатов. Из-за недостаточной известности и изученности ENZ отсутствует достаточное количество обзоров или анализов по экономической эффективности с высоким уровнем доказательности. Данная тема является перспективной в плане дальнейшего изучения. Все данные по включенным исследованиям указаны в списке использованной литературы.

В рекомендациях NICE [20] упоминается о том, что анализ эффективности ENZ в сравнении с лучшей поддерживающей терапией позволил получить ICER £45 898 за QALY в пользу ENZ. По мнению Комитета, ENZ показал статистически более значимую и клинически выраженную выгоду в РКИ AFFIRM. Комитет считает, что ENZ более предпочтителен при лечении пациентов с МКРПГЖ, которые уже получили два или более цикла химиотерапии, но без результата, поскольку препарат продлевает жизнь только на 3 месяца.

В исследовании группы авторов [22] по эффективности лечения МКРПГЖ у пациентов, не ответивших на лечение DCTX, присутствуют три препарата – CBTX, AA и ENZ, не давшие статистически значимых различий в показателях общей выживаемости. Как отмечают авторы, руководящие принципы канадских, американских и европейских обществ урологии рекомендуют лечение любым из этих трех препаратов, потому что все они приносят пользу пациентам, выраженную в показателях общей выживаемости, рентгенологической выживаемости без прогрессирования и качества жизни. В США финансовыми агентами обеспечивается полное покрытие расходов на любой из трех вышеназванных препаратов. Латиноамериканские финансовые агенты не упоминают об их покрытии. Соответственно, препараты не покрываются программой обязательного медицинского страхования или Единого плательщика. Авторы сообщают о том, что стоимость лечения кабазитакселом на 6 циклов составляет 504,000 ARS (аргентинский песо, август 2015 года), что эквивалентно \$54,600 (\$, август 2015 г.). Стоимость лечения абиратероном составляет £5,000 в месяц (\$5,400). Стоимость лечения энзалутамидом в месяц – £6065 (\$6,600).

В другом исследовании канадские авторы [23] сообщают об экономической оценке ENZ в сравнении с лучшей поддерживающей терапией (BSC) абиратероном (AA) и кабазитакселом (CBTX) у пациентов, ранее получавших химиотерапию DCTX.

Самый экономически выгодный показатель ICER, равный \$115 345 за дополнительное QALY, получил ENZ (по сравнению с BSC). Дополнительный клинический эффект ENZ составил 0,291 QALY's, дополнительные расходы – \$33 608. Рекомендации экономи-

Таблица 2 – Расчеты затрат за 1 дозу, день, месяц, цикл

Схемы лечения	Обычная доза	Количество приема в месяц (дни)	Затраты на 1 дозу (тенге)	Затраты в месяц (тенге)	Затраты на цикл (тенге)	Дисконтированные расходы за цикл (тенге)
ENZ	160 мг	30	38 847	1 165 411	3 496 234	3 418 925
AA	1000 мг	30	36 205	1 086 136	3 258 407	0
Pred	10 мг	30	12	369	1 107	0
AA+Pred	100 мг +10 мг	30	36 217	1 086 505	3 259 514	3 187 439

ческого руководства созданы на основе этой оценки и модели, представленной Astellas Pharma Канада, а также реанализа, проведенного канадскими исследователями. Клинические эффекты были основаны на данных о пациентах, полученных по результатам исследования AFFIRM, сравнивающего препарат с плацебо, где BSC представлено в виде плацебо. Авторами были сделаны следующие выводы:

- дополнительные расходы стратегии лечения ENZ составляют \$33 608;
- польза от дополнительного QALY при использовании ENZ составляет 0,306.

Как было оценено в модели производителя, ICER ( $\Delta C/\Delta E$ ) при терапии ENZ составил \$109 667 за QALY (получен дополнительно) в сравнении с результатами при BSC.

При сравнении ENZ с AA получилось, что дополнительные расходы стратегии лечения ENZ составляют \$5 419, а польза от дополнительного QALY при использовании ENZ составляет 0,128.

Как было оценено в модели производителя, ICER ( $\Delta C/\Delta E$ ) при терапии ENZ составил \$42 325 за дополнительно полученный QALY в сравнении с результатами при терапии AA.

При сравнении ENZ с CBTX получилось, что дополнительные расходы стратегии лечения ENZ составляют \$6 782, польза от дополнительного QALY при использовании ENZ составляет 0,157.

Как было оценено в модели производителя, ICER ( $\Delta C/\Delta E$ ) при терапии ENZ составил \$43 105 за дополнительно полученный QALY в сравнении с результатами при терапии CBTX.

### ВЫВОДЫ ОБ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА

Результаты, опубликованные в обнаруженных публикациях по экономической оценке, подтверждают, что препарат ENZ является экономически выгодным при лечении пациентов с мКРРПЖ, не ответивших на терапию доцетакселом. В сравнении с лучшей поддерживающей терапией величина ICER при терапии ENZ составила \$109 667, в сравнении с результатами при терапии AA эта величина оказалась равной \$42 325 за дополнительно полученный QALY, а в сравнении с результатами при терапии CBTX составила \$43 105 за дополнительно полученный QALY. Польза от дополнительного QALY при терапии ENZ в сравнении с BSC, AA и CBTX составила 0,306, 0,128 и 0,157 соответственно.

NICE также подтверждает, что терапия ENZ является экономически более предпочтительной в отношении пациентов с мКРРПЖ, уже получивших (без улучшения состояния) два или более цикла химиотерапии, потому что препарат продлевает жизнь на 3 месяца.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения анализа показателя «затрат – эффективность» использовались данные по расходам на лечение мКРРПЖ (таблица 2).

Также использовались данные по затратам на лечение осложнений и побочных эффектов (таблица 3).

Таблица 3 – Расчет затрат на лечение осложнений в зависимости от препарата

№	Побочные эффекты	ENZ, тенге	AA, тенге
1	Астения/Asthenia	21,39	17,56
2	Отеки/Oedema	0,00	17,56
3	Боль в спине/Back Pain	45,69	45,86
4	Боли в суставах/Arthralgia	24,30	32,20
5	Боль/Pain	5,83	4,88
6	Боли в костях/Bone pain	20,41	42,93
7	Боль в конечности/Pain in extremity	20,41	18,54
8	Диарея/Diarrhoea	8,75	4,88
9	Гипертензия/Hypertension	1839,56	971,83
10	Анемия/Anaemia	159661,38	107448,63
11	Лейкопения/Leukopenia	3628,67	0,00
12	Нейтропения/Neutropenia	10886,00	1821,16
13	Фебрильная нейтропения/Febrile neutropenia	0,00	0,00
14	Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	2114,95	2919,01
15	Гипокалиемия/Hypokalaemia	8,75	29,27
16	Тошнота/Nausea	11,66	12,68
17	Рвота/Vomiting	8,75	13,66
18	Лихорадка/Fatigue	53,46	64,40
19	Потеря сознания/Seizure	4,86	0,00
20	Одышка/Dyspnoea	5,83	9,76
21	Легочные эмболы/Pulmonary embolism	787,39	0,00
22	Дегидратация/Dehydration	5,83	0,00
ИТОГО		179 164	113 475

В анализ были также включены расходы на лечение скелетных осложнений (SRE's) (таблица 4).

Таблица 4 – Расчет затрат на лечение костных осложнений в зависимости от препарата

Костные осложнения	cost/1case (tg) +inflation	ENZ	AA
Компрессия спинного мозга	201 028	21 510	21 510
Облучение кости	199 792	82 514	82 514
Хирургические вмешательства на кость	173 859	6 780	6 780
Патологический перелом	135 609	8 543	8 543
	<b>1 SRE cost</b>	<b>119 348</b>	<b>119 348</b>

Также были рассчитаны расходы на паллиативную помощь за каждый случай (таблица 5). Данные основывались на клинических протоколах, утвержденных Приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 августа 2015 года №689.

Так были рассчитаны затраты на паллиативную помощь в день, месяц и цикл, составившие 1 772, 53 164 и 180 353 тенге соответственно.

В будущем, при проведении исследования затрат для определенного временного цикла, необходимо учитывать возможность несоответствия полученных данных с реальными результатами, которые будут получены по истечении определенного времени. Для решения данной проблемы принято использовать коэффициент дисконтирования, который, согласно рекомендациям ВОЗ, составляет 3% (таблицы 6,7).

Таблица 6 – Расчет затрат на стратегию лечения ENZ

Циклы	Коэффициент	Затраты на препараты, тенге	Затраты на лечение побочных эффектов, тенге	Затраты на лечение костных осложнений, тенге	Затраты на паллиативную помощь, тенге
		3 496 234	179 164	119 348	180 353
1	0,9925558	3 470 207	177 830	118 460	179 010
2	0,9851671	3 444 375	176 506	117 578	177 678
3	0,9778333	3 418 734	175 192	116 702	176 355
4	0,9705542	3 393 284	173 888	115 834	175 042
5	0,9633292	3 368 024	172 594	114 971	173 739
<b>total discounted costs</b>		17 094 625	876 011	583 545	881 824
<b>discounted costs per cycle</b>		3 418 925	175 202	116 709	176 365

Таблица 7 – Расчет затрат на стратегию лечения AA

Циклы	Коэффициент	Затраты на препараты, тенге	Затраты на лечение побочных эффектов, тенге	Затраты на лечение костных осложнений, тенге	Затраты на паллиативную помощь, тенге
		3 259 514	113 475	119 348	180 353
1	0,9925558	3 235 249	112 630	118 460	179 010
2	0,9851671	3 211 166	111 792	117 578	177 678
3	0,9778333	3 187 261	110 959	116 702	176 355
4	0,9705542	3 163 535	110 133	115 834	175 042
5	0,9633292	3 139 985	109 314	114 971	173 739
<b>total discounted costs</b>		15 937 196	554 828	583 545	881 824
<b>discounted costs per cycle</b>		3 187 439	110 966	116 709	176 365

Таблица 5 – Расчет затрат на паллиативную помощь

Препарат	Ежедневная стоимость (тенге)	Доза (мг/день)	Затраты, тнг/мг
Sulfasalazine	135,4	2000	0,0677
Methotrexate	12,3188	1,15	10,712
Hydroxy-chloroquine	n/a	n/a	no
Prednisolone	12,3	10	1,23
Leflunomide	n/a	n/a	no
Ciclosporin	1361,61	225	6,0516
Azathioprine	n/a	n/a	no
Penicillamine	214,86	500	0,42972
Gold	n/a	n/a	no
Etoricoxib	200,69	90	2,229888889
Celecoxib	n/a	n/a	no
Diclofenac Sodium	23,22	150	0,1548
Ibuprofen	0,1188	12	0,0099
Naproxen	n/a	n/a	no
Omeprazole (PPI)	26,48	20	1,324
Tramadol	32,04	100	0,3204

Данные для схемы лечения абиратероном приведены в таблице 7.

Для моделирования использовались следующие данные: медиана общей выживаемости, количество смертей в исследуемых группах, уровень ПСА (PSA), костные осложнения (SRE's) и выживаемость без радиографического прогрессирования (rPFS). Сравнивались две модели лечебной стратегии: ENZ vs пла-



- биодоступность амоксициллина 94%
- разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста

# ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксициллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг

Возраст	Масса тела	Режим дозирования
Дети 3 месяца - 2 года	5 - 12 кг	125/31,25 мг 2 раза в сутки
Дети 2 - 7 лет	13 - 25 кг	125,31,25 мг 3 раза в сутки
Дети 7 - 12 лет	25 - 37 кг	250,62,5 мг 3 раза в сутки
Взрослые и дети	более 40 кг	500/125 мг 3 раза в сутки

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Таблетки диспергируемые. **СОСТАВ:** *Активные вещества:* амоксициллина тригидрат - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 875 мг, калия клавуланат - 31,25 мг, 62,5 мг, 125 мг, 125 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Абсолютная биодоступность амоксициллина достигает 94%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2 часа после приема амоксициллина. Связывание с белками сыворотки крови составляет приблизительно 17-20%. Амоксициллин проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах проникает в грудное молоко. Амоксициллин метаболизируется в печени, большей частью выводится через почки и небольшое количество выводится с желчью. Период полувыведения из сыворотки крови у пациентов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 1 час. Абсолютная биодоступность клавулановой кислоты составляет приблизительно 60%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови клавулановой кислоты отмечается через 1-2 часа после приема. Связывание с белками плазмы крови составляет 22%. Клавулановая кислота проникает через плацентарный барьер. Достоверных данных о проникновении в грудное молоко нет. Клавуланат метаболизируется в печени (50-70%) и около 40% выводится через почки. **Фармакодинамика.** Флемоклав Солютаб® - антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Входящая в состав препарата клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз и расширяет спектр его действия. **Флемоклав® проявляет активность в отношении:** аэробных грамположительных бактерий; анаэробных грамположительных бактерий; аэробных грамотрицательных бактерий; анаэробных грамотрицательных бактерий. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** *Внутрь.* До еды. Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом воды, или растворяют ее в половине стакана воды, минимум 30 мл. Тщательно размешивать перед употреблением. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней. Взрослым и детям с массой тела более 40 кг препарат назначают по 0,5 г/125 мг 3 раза в сутки. При тяжелых, рецидивирующих и хронических инфекциях эти дозы можно удваивать. Для детей в возрасте от 3-х месяцев до 2-х лет (с массой тела примерно 5-12 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,25 мг 2 раза/сутки. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет (с массой тела 13-37 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте от 2 до 7 лет (масса тела 13-25 кг) и 250/62,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте 7-12 лет (масса тела 25-37 кг). При тяжелых инфекциях дозу можно удваивать. Максимальная суточная доза составляет 60 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, крапивница, экзантема. *Редко:* лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, холестатическая желтуха, гепатит. Ангионевротический отек, васкулит, удлинение протромбинового времени, интерстициальный нефрит. **Единичные случаи:** анафилактический шок, псевдомембранозный колит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, эндометрит, цервицит; перитонит, энтероколит, брюшной тиф, холангит, холецистит; рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз), дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезность, менингит, сепсис, профилактика эндокардита. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам. Гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам, таким, как пенициллины и цефалоспорины. Желтуха или дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе. Инфекционный мононуклеоз, лифлейкоз. Беременность и период лактации. Противопоказан детям до 3 месяцев. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Антациды, глюкозамин, слабительные лекарственные средства, аминокликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию Флемоклава®. Бактерицидные антибиотики оказывают синергичное действие; бактериостатические лекарственные средства - антагонистическое. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту. **АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРА):** Представительство Компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, ПФЦ «Нурлы Тау» здание 4В, офис 20. Тел.: +7 (727) 311 1390. Факс: +7 (727) 311 1389.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

KAZ/FLV/08.2014/2000/FirmaDevika/882

PK-ЛС-5-№010210 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010209 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010208 от 16.10.2012г.; Разрешение №4152 от 25.06.2013г. до 16.10.2017г.

Таблица 8 – Матрица вероятностей перехода в различные состояния при мКРРПЖ

Препарат	Циклы	Количество пациентов в начале	Количество пациентов без прогрессирования болезни	Количество пациентов с прогрессированием болезни	Умершие	Контроль
Энзалутамид	1	1000	620	294	86	1000
	2	620	384	182	53	620
	3	384	238	113	33	384
	4	238	148	70	20	238
	5	148	92	43	13	148
Абиратерон	1	1000	550	324	126	1000
	2	550	303	178	69	550
	3	303	166	98	38	303
	4	166	92	54	21	166
	5	92	50	30	12	92

цебо и АА vs плацебо. На основании данной матрицы была получена Марковская модель развития состояний пациентов при мКРРПЖ (таблица 8).

Из данных таблицы 8 прослеживаются возможные переходы из одного состояния (вертикальный столбец) и из цикла в цикл (горизонтальная строка). К примеру, к концу первого цикла, вероятнее всего, у 60% пациентов состояние останется без прогрессирования. Показатели группы контроля (плацебо) используются для сравнения эффектов и не являются состоянием для перехода. Мы решили не использовать рисунок для отображения модели, поскольку в данном анализе используются пять терапевтических циклов, и, соответственно, модель на рисунке будет громоздкой и неудобной для чтения. Табличное отображение в данном случае можно считать наиболее приемлемым.

Таблица 9 – Сумма всех затрат для расчета коэффициента ICER

Препарат	Циклы	Затраты, тенге	Дополнительные дни жизни, LDG
Энзалутамид	1	3 613 714 041	228,5
	2	2 240 502 706	141,7
	3	1 389 111 677	87,8
	4	942 346 314	54,5
	5	533 974 529	33,8
Сумма всех затрат		8 719 649 267	546,2
За каждого пациента		8 719 649	109,2 (средняя)
CER		15 963 409	
Абиратерон	1	3 343 426 174	218,5
	2	1 838 884 396	120,2
	3	1 011 386 418	66,1
	4	556 262 530	36,4
	5	305 944 391	20,0
Сумма всех затрат		7 055 903 908	461,12
За каждого пациента		7 055 904	92,2 (средняя)
CER		15 301 722	

Кумулятивные результаты исследования, основанные на стимуляции гипотетической когорты (n=1000) за 15-месячный период, показали, что терапия с

ENZ улучшает показатели здоровья у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших лечение доцетакселом. Результаты в проведенном исследовании не выявили выраженных различий между затратами на стратегию лечения с ENZ или АА. Безусловно, расходы, связанные с ENZ, будут немного выше, о чем свидетельствуют и международные данные (как указано выше, в анализе доказательств экономической эффективности). Однако небольшая разница в цене выгодно окупается при использовании показателя LYG (в нашем случае измерен не годами, а днями, и составляет почти 3,5 месяца), что свидетельствует о гармонизации с международными данными, подтверждающими удлинение продолжительности жизни пациентов с мКРРПЖ в среднем на три месяца (90 дней).

Согласно данным таблицы 9, показатель CER в случае применения ENZ составил 15 963 409 тг., что на 661 687,12 тг (4,3%) больше, чем аналогичный показатель в случае применения АА. Рассчитанный показатель ICER оказался равным 19 548 413 тг., что составляет примерно \$63 717 с учетом курса USD на ноябрь 2015 г., что является ниже показателя «порога готовности платить», рекомендованного ВОЗ, в 1,13 раза (ВВП на душу населения\*3, согласно данным МВФ за 2014 год это \$24020\*3=\$72 060)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследователи в данном обзоре достигли поставленной цели, проведя анализ наиболее достоверных источников литературы и основываясь на принципах доказательной медицины. Были обнаружены данные высокой степени доказательности, подтверждающие клиническую и экономическую эффективность применения препарата «Энзалутамид» у пациентов с мКРРПЖ, получавших ранее химиотерапию препаратом «Доцетаксел». Безопасность препарата также подтверждается выводами в достоверных источниках, выражаясь в меньшем количестве проявлений побочных эффектов. Тем не менее, необходимость в проведении исследований по данному направлению есть, особенно в Казахстане, поскольку нужно иметь свои данные о переносимости препарата пациентами, проживающими на территории РК.

Выгодность подтверждена показателями коэффициента эффективности дополнительных затрат и дополнительными годами жизни. В Канаде, Великобритании и США расходы на энзалутамид покрываются национальными фондами и/или фондами обязательного медицинского страхования, что только подчеркивает достоинство инновационного препарата, используемого в лечении онкобольных мКРРПЖ.

Фармакоэкономический анализ, проведенный в настоящем исследовании, показал, что, с точки зрения плательщика, применение энзалутамида для лечения пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших химиотерапию доцетакселом, в Казахстане целесообразно по показателям CER и LYG. Препарат обладает доказанной клинической эффективностью, безопасностью, увеличивает продолжительность жизни, повышает ее качество у пациентов с мКРРПЖ. В соответствии с международными рекомендациями, энзалутамид имеет ряд преимуществ, связанных с удобством перорального приема независимо от приема пищи, отсутствием требований для приема стероидов или премедикации, делающих препарат важным дополнением в арсенал врачей для лечения всех пациентов с мКРРПЖ.

**Сокращения:** AP – андрогенные рецепторы, AA – абиратерона ацетат, BSC – лучшая поддерживающая терапия, ENZ – энзалутамид, ICER – коэффициент эффективности дополнительных затрат, мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, мГРРПЖ – метастатический гормон-рефрактерный рак предстательной железы, НЯ – нежелательные явления (побочные эффекты), ПСА – простат-специфический антиген, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, РПЖ – рак предстательной железы, РП – рак простаты, OS – общая выживаемость, HR – отношение рисков, NICE – Национальный институт клинического совершенства.

## SUMMARY

ALMADIEVA A.K.<sup>1</sup>, BEKTUR K.R.<sup>2</sup>,  
GULYAEV A.E.<sup>2</sup>, NURGOZHIN T.S.<sup>2</sup>,

3-year doctoral training, "Medical University "Astana"; the bachelor, assistant to researcher; MD, Professor, Leading

researcher, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology; MD, Professor, Chief Scientific Officer, Head of the Institute and Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Center of Life Science, "National Laboratory Astana", Nazarbayev University, Astana<sup>2</sup>

## EFFECTIVENESS OF THERAPY A DRUG ENZALUTAMID IN PATIENTS WITH METASTATIC A CASTRATE RESISTANT PROSTATIC CANCER, WHICH PROGRESSES DURING OR AFTER CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL

(BRIEF OVERVIEW THE EVIDENCE AND PHARMACOECONOMIC MODELING)

The study reflects conducted evaluation of the clinical efficacy, safety and cost-effectiveness of therapy using enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed during chemotherapy which includes docetaxel. During the literature review the data of a high evidence degree supporting the clinical and cost-effectiveness of the drug "Enzalutamide" in patients previously treated with docetaxel chemotherapy were found. The following data was used for pharmacoeconomic modeling: median overall survival, the number of deaths in the study groups, the level of PSA, bone complications and radiographic progression-free survival. For comparison two models of treatment strategies were used: enzalutamide vs placebo and placebo vs abiraterone. Markov model of patients conditions development was obtained on the basis of a given matrix. Pharmacoeconomic analysis demonstrated that in Kazakhstan, from the standpoint of the payer, the use of enzalutamide for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with chemotherapy with docetaxel, is advisable for the indexes CER (cost – effectiveness ratio) and LYG (life years gained; index of profitability in the form of additional years of life).

**Key words:** metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, enzalutamid, pharmacoeconomic analysis, cost efficiency.

### Литература:

1. Zaridze D.G., Boyle P., Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 2004; 63: 223-30.
2. US Prevalence Counts, Invasive Cancers Only, January 1, 2005, Using Different Tumor Inclusion Criteria. In *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. Edited by: Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
3. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2008*.
4. National Cancer Institute: *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Stat Fact Sheets: Prostate*. Bethesda: National Cancer Institute; 2011.
5. Schersten T., et al. Prostate cancer screening: evidence synthesis and update (INAHTA Joint Project). Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department Basque Government (Osteba), 1999.
6. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г., Всемирная организация здравоохранения, 2013 г.
7. [Электронный ресурс]: <https://zytiga.ru/home/resources/17-press/34-bolnim-rakom-mogit-pomoch.html>.

8. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). – Алматы, 2012 г.
9. Adoffsson J. Health-related quality of life assessments in patients with advanced cancer of the prostate. – *Pharmacoeconomics*, 2003; 21 (4): 241-7.3.
10. Anderson J. Quality of life aspects of treatment options for localized and locally advanced prostate cancer. – *Eur Urol.*, 2001; 40 Suppl. 2: 24-30.
11. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. – *Практическая онкология*. Т.13, №3. – 2012. – стр.156-165.
12. Маркова А.С. Кастрационно-резистентный РПЖ: актуальные вопросы диагностики и лечения. – *Урология сегодня*. – 2011. – №5 (15).
13. Saad F. Evidence for the efficacy of ENZ in postchemotherapy metastatic castrate-resistant prostate cancer. – *Ther Adv Urol.* (2013) 5(4) 201–210 DOI: 10.1177/ 1756287213490054.
14. U.S. National Library of Medicine. [Electronic resource]: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a612033.html>.
15. FDA approval for Enzalutamide. [Electronic resource]: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm317997.htm>.
16. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11 «Об утверждении для медицинских организаций, финансируемых из республиканского бюджета, тарифов на медицинские, коммунальные и прочие расходы, поправочных коэффициентов, коэффициентов затратоемкости и стоимости медицинских услуг для стационарной и стационарозамещающей помощи» (с изменениями от 13.02.2013 г.).
17. World Health Organization (2003). *Making Choices in Health: WHO guide to cost-effectiveness analysis/* edited by T.Tan-Torres Edejer, et.al. WHO Press. Geneva.
18. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B. at al. *Cost-effectiveness in health and medicine*, 1996, NY, Oxford University Press.
19. Список препаратов, покрываемых Национальной службой здравоохранения Великобритании (NHS England). [Электронный ресурс]: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/11/ncdf-list-nov-15.pdf>.
20. NICE «Энзалутамид для лечения гормон-рецидивирующего рака простаты, первично леченного доцетаксел содержащей терапией». – Клиническое руководство Национального института клинического совершенства, Великобритания, июль 2014 г. [Электронный ресурс]: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag457>.
21. Merseburger A., Haas G. and Klot C. An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer. – *Ther Adv Urol* 2015. – Vol. 7(1). – 9–21 DOI: 10.1177/1756287214555336.
22. Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. Cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer not responding to docetaxel. [Electronic resource]: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=5733>.
23. pCODR Final Economic Guidance Report – Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer pERC Meeting: June 20, 2013; Early Conversion: July 23, 2013© 2013 pCODR|PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. [Electronic resource]: <http://www.pcodr.ca>.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### В российской аптеке обнаружен поддельный «Авастин»

Производитель оригинального препарата «Авастин» (бевацизумаб) – швейцарская компания Roche Ltd – заявила, что в мурманских аптеках продается фальсификат. В компании о нем узнали благодаря внимательной пациентке. Она обнаружила, что препарат, который производится только в Швейцарии, по данным сертификата произведен в Германии.

При этом стоило лекарство не 80 тысяч рублей, как в московских аптеках, а гораздо дешевле – 58 тысяч рублей. Как сообщают мурманские СМИ, производитель препарата утверждает, что документы на лекарство поддельные. Прокуратура и Росздравнадзор проводят проверки в аптеках Мурманска.

До сих пор поддельный «Авастин» обнаруживался за рубежом, чаще всего в США. Об этом неоднократно сообщала компания Genentech – дочерняя компания La Roche Ltd, выпускающая этот противораковый препарат. Еще в 2012 году был выявлен механизм, который позволял «замести следы» преступникам: препарат производился в Египте, торговая фирма из Швейцарии покупала его, а заказывала компания из Дании. Доставляли же его в Америку. По другой схеме на американский рынок поддельный препарат попадал с помощью канадской компании, которая доставляла его из Великобритании, а туда он попадал от производителя из Турции.

При этом сообщалось, что препарат не содержит вредных веществ, но и никакого лечебного действия не оказывает, это пустышка. Результаты экспертизы мурманского препарата пока нет.

В Roche Ltd знают о том, что лекарства, производимые компанией, часто подделывают. На ее сайте сообщается, что «подтверждены случаи обращения фальсифицированных препаратов с незаконным использованием торговой марки Рош на территории РФ». Фальсификации подверглись отдельные серии препаратов «Герцептин», «Вальцит» и другие.

[ivrach.com](http://ivrach.com)



КАЙБУЛЛАЕВА Д.А.<sup>1</sup>, ШУМКОВ Ю.П.<sup>2</sup>, ХАБИЖАНОВА А.С.<sup>1</sup>, ИСМАИЛОВ С.Б.<sup>3</sup>,  
ТАХАЕВ З.В.<sup>1</sup>, АЛИЕВА Л.Н.<sup>4</sup>, ДУШПАНОВА А.Т.<sup>5</sup>, ИБРАЕВА Е.Т.<sup>1</sup>,

кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы<sup>1</sup>; кандидат медицинских наук, врач гастроэнтеролог, АО «Железнодорожные госпитали медицины катастроф»<sup>2</sup>; заведующая отделением эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней<sup>1</sup>; кандидат биологических наук, биостатистик Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, г. Алматы<sup>3</sup>; кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ кардиологии и внутренних болезней<sup>1</sup>; преподаватель кафедры пропедевтики и внутренних болезней, Международный Казахско-Турецкий университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан<sup>4</sup>; доктор PhD, старший преподаватель кафедры биомедстатистики и доказательной медицины, КазНУ им. аль-Фараби<sup>5</sup>; врач кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней<sup>1</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «НОРВЕЛА»

### ПРИ ЛЕЧЕНИИ НПВС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Нестероидные противовоспалительные препараты используются в целях профилактики и при лечении воспалительных заболеваний, артритов, лихорадки, ишемических цереброваскулярных заболеваний. Обладают хорошим противовоспалительным, обезболивающим и антитромбоцитарным эффектом.



#### АННОТАЦИЯ

Эупатилин (Норвела) увеличивает синтез простагландинов и обладает антиоксидантным эффектом, что способствует повышению защитной функции слизистой оболочки желудка в отношении профилактики и лечения желудочно-кишечных осложнений, связанных с хроническим приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**Ключевые слова:** НПВС-ассоциированная гастропатия, гастропротекция, эрозии желудка, НПВП.

#### ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств во всем мире. Их используют для профилактики и при лечении воспалительных заболеваний, артритов, лихорадки, ишемических цереброваскулярных заболеваний. Обладают хорошим противовоспалительным, обезболивающим, антитромбоцитарным эффектом. В последние годы, как известно из литературных источников,

используются для профилактики колоректального рака [1,2].

Одним из факторов, поддерживающих целостность слизистой гастродуоденальной зоны, является синтез простагландинов. Функция НПВП связана с ингибированием циклооксигеназы (COX) – фермента, ответственного за синтез простагландина. В связи с чем наиболее распространенными побочными эффектами НПВП являются нарушения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [3]. Помимо таких осложнений верхних отделов ЖКТ, как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно повреждение слизистой тонкого и толстого отделов кишечника, приводящее к кровотечениям, перфорациям, стриктурам и хроническим нарушениям (железодефицитная анемия и хроническая потеря белка) [4].

К стратегии защиты слизистой оболочки желудка у пациентов, принимающих НПВП регулярно, относится замена простагландинов одновременным введением мизопростолла [5]. Другая стратегия заключается в защите слизистой ЖКТ с помощью ингибиторов протонного насоса (ИПП) или антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов (H<sub>2</sub>RAs), так как низкий внутрижелудочный pH усиливает НПВП-индуцированные повреждения слизистой. Использование циклооксигеназы – ЦОГ2-селективных ингибиторов, по сравнению с обычными неселективными НПВС, является подходом, обеспечивающим снижение гастроинтестинальных осложнений при хроническом приеме НПВП [6].

Эупатилин (Eupatilin) является флавоноидом с антиоксидантной активностью, получаемым из полыни Asiatica. Эупатилин обладает противовоспалительным и антиоксидативным эффектом, однако основным механизмом действия обусловлен цитопротективным влиянием на поврежденную слизистую оболочку за счет модуляции ангиогенеза в слизистой желудка [7,8] и ингибирования ERK 1/2 активации [6,9].

Имеются данные о противоопухолевой активности в отношении некоторых видов рака, включая рак желудка, за счет ингибирования экспрессии VEGF, ARNT и STAT3 под влиянием гипоксии [10].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность гастропротективной терапии лекарственным препаратом «Эупатилин» (Норвела) у пациентов с НПВС-индуцированной гастропатологией.

### ЗАДАЧИ

1. Изучить клиничко-демографическую характеристику пациентов с НПВС-индуцированной гастропатией.
2. Оценить эффективность гастропротективной терапии лекарственным препаратом «Эупатилин» (Норвела).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субъектами не интервенционного исследования стали амбулаторные и стационарные больные, нахо-

дившиеся на лечении в НИИ кардиологии и внутренних болезней, а также в Учебно-клиническом центре ФАО «Железнодорожные госпитали медицины катастроф» (г. Алматы).

*Критерии включения:* пациенты от 18 лет и старше, длительно получающие НПВС (≥5 дней в неделю), с эндоскопически верифицированными эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ.

*Критерии исключения:* тяжелая почечная/печеночная патология, злокачественное заболевание ЖКТ в анамнезе, пищевод Баррета, обострение хронического панкреатита, эзофагита, декомпенсированная сердечно-сосудистая или цереброваскулярная патология, декомпенсированный сахарный диабет, прием гастропротекторов (ИПП, H<sub>2</sub>-блокаторы, препараты висмута, прокинетики, антациды) в течение 4 недель до эндоскопии, возраст – до 18 и старше 75 лет, беременность и период лактации.

*Первичные точки:* оценка эффективности (клинической, то есть анализ качества жизни по опроснику, эндоскопической и гистологической).

*Вторичные точки:* безопасность и переносимость препарата.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После полного обследования в исследование были включены пациенты, давшие согласие на него.

Эффективность терапии оценивалась на основании динамики клинических (жалобы), эндоскопических и гистологических показателей.

Наличие и тяжесть симптомов (от минимальных до выраженных) оценивались по опроснику качества жизни. Также оценивалось бессимптомное течение, поскольку именно отсутствие жалоб и латентное течение характерно для НПВС-индуцированной патологии желудочно-кишечного тракта. Симптомами повреждения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки были следующие: диспепсия, изжога, регургитация или боль в эпигастрии.

Качество жизни оценивалось по 5-бальной шкале: 1 – практически никогда, 2 – реже 1 раза в месяц, 3 – до нескольких раз в месяц, 4 – до нескольких раз в неделю, 5 – 1 или несколько раз в неделю.

Эндоскопические признаки наличия и тяжести эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка/двенадцатиперстной кишки оценивались по модифицированной шкале Lanza (таблица 1).

Таблица 1 – Эндоскопическая классификация по шкале Lanza для оценки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Баллы	Эндоскопическая картина
0	Отсутствие повреждений
1	Покраснение и гиперемия слизистой
2	Одна или две эрозии или геморрагические очаги
3	3-10 эрозий или геморрагические очаги
4	Более 10 эрозий или геморрагические очаги, или язва

При гистологическом исследовании использована Система определения степени и стадии гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Для этого производится забор биопсийного материала в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей: стадии и степени хронического гастрита.

Выраженность степени воспаления слизистой оболочки оценивается суммарной воспалительной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками, с интегративной оценкой выраженности изменений в различных отделах желудка.

Оценка производится в баллах по известной визуально-аналоговой шкале: 0 – инфильтрация отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая. Итоговый балл (G0-G3) представляет собой сумму баллов нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации (теоретически от 0 до 6) и, будучи внесенным в таблицу отдельно для антрального отдела и тела желудка, указывает на степень хронического гастрита. Степень 0 означает отсутствие инфильтрации во всех биоптатах, степень 4 – резко выраженную инфильтрацию во всех биоптатах.

Под стадией хронического гастрита понимают выраженность утраты железистых структур, характерных для того или иного отдела желудка. Полуколичественно и суммарно в баллах по визуально-аналоговой шкале оценивается замещение желудочных желез соединительной тканью, а также замещение пилорических желез антрального отдела на железы кишечного типа и замещение главных желез в фундальном отделе на железы пилорического или кишечного типа (атрофия и метаплазия). Итоговый балл (S0-S3), проставленный в таблице отдельно для антрального отдела и слизистой оболочки тела желудка, указывает на стадию хронического гастрита. Стадия 0 означает отсутствие гистологической картины атрофии и метаплазии, стадия 4 является отражением гистологической картины атрофии желудочных желез и кишечной метаплазии во всех биоптатах из антрального отдела и тела желудка [11]

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Первоначально была использована описательная статистика. Для качественных признаков проводился частотный анализ, для количественных показателей высчитывались среднее арифметическое, стандартное отклонение, ошибка среднего, определялось соответствие выборки нормальному распределению. Для определения соответствия распределения нормальному использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. При значении  $p$  выше 0,05 выборка расценивалась как соответствующая нормальному распределению.

Если данные имели количественный характер, то для независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни, для парных признаков – критерий зна-

ковых рангов Уилкоксона. Если данные являлись качественными, то применялся критерий  $\chi^2$ . За приемлемый уровень значимости было принято значение 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследовано 68 пациентов, в исследование включены 40 пациентов: 18 (45%) мужчин и 22 (55%) женщины. Распределение по возрасту представлено в таблице 2, при этом в возрасте до 60 лет было 18 (45%) пациентов, в возрастной группе 60 лет и старше – 22 (55%) пациента.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту

Возрастная группа (лет)	Абс.	%
30-39	1	2,5
40-49	9	22,5
50-59	11	27,5
60-69	16	40,0
70-79	3	7,5
Итого	40	100

Нозологическими заболеваниями, по поводу которых пациенты получали НПВС, были артериальная гипертония в 5 (12,5%) случаях, ревматические болезни (системная красная волчанка, ревматоидный артрит или деформирующий остеоартроз) в 8 (20%) случаях, ишемическая болезнь сердца диагностирована у 7 (17,5%) больных. В 2 (5%) случаях повреждение слизистой желудка было вызвано приемом НПВС при острой респираторной вирусной инфекции. У 18 больных встречалось коморбидное состояние, а именно сочетание артериальной гипертонии с ревматическими болезнями – у 5 (12,5%) человек, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония – у 12 (30%) человек; у одного (2,5%) пациента – ишемическая болезнь сердца и деформирующий остеоартроз.

Среди пациентов, принимающих НПВС, практически все отмечали прием салицилатов (производных ацетилсалициловой кислоты) – в 35 (87,5%) случаях, производных фенилуксусной кислоты (диклофенак) – в 10 (25%) случаях, производных сульфонида (нимесулид или целекоксиб) – в 6 (15%) случаях. При этом монотерапия различными препаратами: в 18 (45%) случаях – НПВС, в 2 (5%) – клопидогреля. Треть пациентов (12 человек, 30%) получала комбинацию различных НПВС или же НПВС с другими группами препаратов – клопидогрелем, системными стероидами или низкомолекулярными гепаринами (таблица 3).

Прием высоких доз НПВС отмечен в половине случаев, то есть у 20 пациентов.

Из дополнительных факторов риска развития гастропатии выявлены: наличие *H.pilory* – у 23 (57,5%) человек, анамнез желудочно-кишечных осложнений –

у 11 (27,%), наличие вредных привычек (курение) – у 16 (40%), алкоголь – у 9 (22,5%) больных.

Таблица 3 – Демографические и анамнестические данные пациентов

Факторы	Абс.	%
Пол: женщины	22	55
Основная патология:		
ишемическая болезнь сердца (ИБС)	7	17,5
артериальная гипертония (АГ)	5	12,5
ревматические болезни	8	20
ОРВИ	2	5
АГ+ревматические болезни	5	12,5
ИБС+АГ	12	30
ИБС+ревматические болезни	1	2,5
Наличие <i>H. pylori</i>	23	57,5
Анамнез желудочно-кишечных осложнений (язвы, кровотечения, прободения)	11	27,5
Субъективные симптомы	37	92,5
Вредные привычки:		
курение	16	40
алкоголь	9	22,5
Тип НПВС:		
Салицилаты	35	87,5
Селективные СОХ-2 ингибиторы	6	15
Диклофенак	10	25
Средняя длительность приема НПВС:		
совместный прием с другим НПВС	12	30
кортикостероидами	3	7,5
клопидогрелем	7	12,5
низкомолекулярными гепаринами	2	5
Высокие дозы НПВС	20	50

Все пациенты, вошедшие в исследование, получали препарат «Норвела» в стандартной дозировке согласно инструкции (3 раза в день в течение 2 недель). Эффективность терапии оценивалась через 3 недели (на 21-22 день от начала терапии).

Практически все больные (37 человек, 92,5%) при детальном опросе предъявляли те или иные жалобы различной степени выраженности, из них боль в эпигастрии отмечена лишь в 10 (25%) случаях.

Динамика качества жизни, оцененная в баллах от 0 до 5, представлена на рисунке 1. Критерий знаковых рангов Уилкоксона наиболее значимо показал динамику чаще всего встречаемого симптома диспепсии (дискомфорт в верхних отделах живота), которую отметили в половине случаев до начала терапии и в трети (27,5%) – после лечения ( $p=0,008$ ). Динамика других симптомов была также статистически достоверна: для изжоги  $p=0,001$ , регургитации  $p=0,020$ , боли в эпигастрии  $p=0,004$ , тошноты  $p=0,018$ .

При проведении аналитической статистики выявлены следующие закономерности:

1. Методом распределения  $\chi^2$  показана зависимость выраженности тошноты от приема высоких доз НПВС (у 55% больных, принимающих высокие дозы НПВС, в сравнении с 10% больных, не принимающих высокие дозы,  $p=0,007$ ), а также у некурящих пациентов (50% некурящих против 6,3% курящих,  $p=0,011$ ).

Изжога была более частым симптомом у курящих пациентов (62,5% курящих против 6,9% некурящих,  $p=0,20$ ).

2. Методом Манна-Уитни выявлено влияние следующих факторов риска на степень повреждения слизистой (количество баллов по шкале Lanza): прием высоких доз ( $p=0,044$ ), комбинированный прием НПВС ( $p=0,022$ ), наличие Хеликобактер пилори ( $p=0,012$ ).

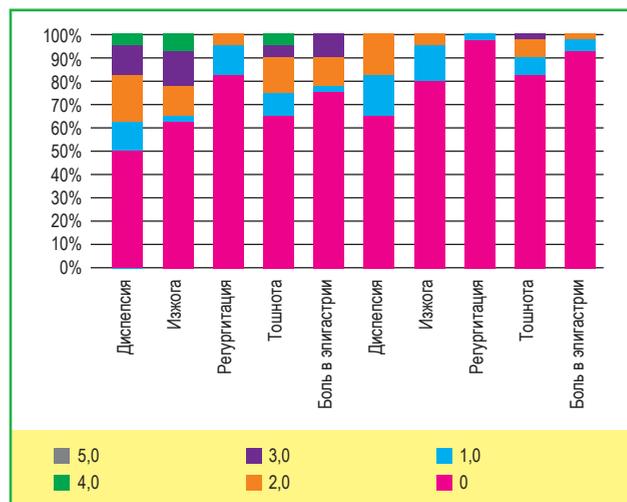


Рисунок 1 – Динамика качества жизни до и после лечения

Оценка эндоскопических повреждений также показала достоверно значимую динамику. Так, на фоне терапии отмечено уменьшение язвенных поражений двенадцатиперстной кишки (критерий Мак-Немара,  $p=0,016$ ). Также отмечено уменьшение количества баллов по оценочной шкале Lanza, критерий знаковых рангов Уилкоксона показал  $p=0,0009$ .

Таблица 4 – Динамика эндоскопической картины (по шкале Lanza)

Повреждения слизистой верхних отделов ЖКТ	До лечения		После лечения		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Язва двенадцатиперстной кишки	7	17,5	-		$p=0,016a^*$
Степень повреждения по шкале Lanza					$p=0,0009^{**}$
0	0		5	12,5	
1	1	2,5	28	70,0	
2	13	32,5	7	17,5	
3	26	65,0	-		
4	-		-		
5	-		-		

Примечание: \* – критерий Мак-Немара, \*\* – критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Анализ динамики гистологических параметров показал достоверное улучшение как воспалительных изменений слизистой желудка ( $p=0,0001$ ), так и стадии атрофии функциональных желез ( $p=0,0008$ ) по критерию Уилкоксона (таблица 5).

Таблица 5 – Гистологические изменения до и после лечения

	Стадия (stage)		Степень (grade)		Стадия (stage)		Степень (grade)	
	До лечения				После лечения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0	1	2,5	0		4	10	13	32,5
1	6	15	6		26	65	21	52,5
2	14	35	17		10	25	6	15,0
3	19	47,5	16		-		-	
4	-		1		-		-	
p (критерий знаковых рангов Уилкоксона)					0,0001		0,0008	

### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном не интервенционном исследовании изучено гастропротективное действие лекарственного препарата «Норвела» при длительном (более 5 дней) применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Всего в исследование было включено 40 пациентов, средний возраст которых составил 57,88±9,8 лет. Подавляющее большинство больных (87,5%) отметило прием салицилатов (кардиомагния или тромбоасса), в половине случаев – прием высоких доз препаратов, а в трети случаев – комбинацию различных НПВС (салицилатов и диклофенака) или же НПВС с другими группами препаратов (клопидогрелем, системными стероидами или низкомолекулярными гепаринами). Другими факторами риска развития гастропатии были: наличие *H. pylori* инфекции – у 23 (57,5%), отягощенный анамнез по желудочно-кишечным осложнениям – у 11 (27,5%), вредные привычки, а именно курение – у 16 больных (40%), алкоголь – у 9 больных (22,5%).

Не смотря на малосимптомное течение болезни, 37 больных (92,5%) предъявляли те или иные жалобы различной степени выраженности, при этом боль в эпигастрии отмечена лишь у 10 (25%) из них. При оценке клинической эффективности терапии критерий знаковых рангов Уилкоксона показал динамику качества жизни, наиболее значимо – симптома диспепсии ( $p=0,08$ ). Анализ влияния факторов риска на предъявляемые жалобы выявил следующее: симптом тошноты был более выражен при приеме высоких доз НПВС ( $\chi^2$ ,  $p=0,020$ ) и у некурящих пациентов ( $\chi^2$ ,  $p=0,011$ ). Изжога была более частым симптомом у курящих пациентов ( $\chi^2$ ,  $p=0,20$ ). Также на степень повреждения слизистой влияли такие факторы риска, как прием высоких доз ЛС ( $p=0,044$ ), комбинированный прием НПВС ( $p=0,022$ ), наличие Хеликобактер пилори ( $p=0,012$ , метод Манна-Уитни).

Также была доказана эндоскопическая и гистологическая эффективность. Так, на фоне терапии отмечено уменьшение язвенных поражений двенадцатиперстной кишки ( $p=0,016$ , критерий Мак-Немара), а также эрозивных повреждений желудка, с уменьшением количества баллов по шкале Lanza ( $p=0,0009$ ,

критерий Уилкоксона). Гистологически отмечено уменьшение как степени воспаления слизистой желудка ( $p=0,0001$ ), так и стадии атрофии ( $p=0,0008$ , критерий Уилкоксона).

Таким образом, гастропротектор растительного происхождения «Норвела» (Эупатилин) достоверно уменьшает гастроинтестинальные симптомы и эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные приемом НПВС.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Спонсором данного исследования выступило представительство компании «Сэлтфар СА» в Казахстане.

### ТҮЙІНДЕМЕ

КАЙБУЛЛАЕВА Д.А.<sup>1</sup>, ШУМКОВ Ю.П.<sup>2</sup>,  
ХАБИЖАНОВА А.С.<sup>1</sup>, ИСМАИЛОВ С.Б.<sup>3</sup>,  
ТАХАЕВ З.В.<sup>1</sup>, АЛИЕВА Л.Н.<sup>4</sup>,  
ДУШПАНОВА А.Т.<sup>5</sup>, ИБРАЕВА Е.Т.<sup>1</sup>,

*медицина ғылыми кандидаты, доцент м.о, Кардиология және ішкі аурулар институты, гастроэнтерология және гепатология бөлімі, Алматы қ.¹; медицина ғылыми кандидаты, гастроэнтеролог дәрігері, «Алматы медицинасының темір жол ауруханалар» АҚ²; Кардиология және ішкі аурулар институты, эндоскопия бөлімінің бастығы¹; биология ғылымдарының кандидаты, Онкология және радиология Қазақ ғылыми-зерттеу институтының биостатистигі, Алматы қ.³; медицина ғылыми кандидаты, Кардиология және ішкі аурулар институты, аға ғылыми қызметкер¹; Қ.А Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түркі университеті, Профдефвтка және ішкі аурулар кафедрасы, оқытушы⁴; доктор PhD, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, статистика және дәлелді медицина кафедрасы, аға оқытушысы, Алматы қ.⁵; Кардиология және ішкі аурулар институты, кардиолог дәрігері¹*

### СЕҚҚЗ-ДЕМЕУЛЕНГЕН ГАСТРОПАТИЯЛАРДА «НОРВЕЛ» ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖРИБЕСІ

Эупатилин (Норвела) простогландиндердің синтезін арттырады және антиоксиданттық қасиетке ие. Бұл асқазанның сілеймелі қабатының стероидты емес қабынуға қарсы препараттарды (СЕҚҚП) созылмалы қабылдаумен байланысты асқазан-ішектік асқынуларды алдын-алу мен емдеумен байланысты қорғаныштық қабілетін жоғарылатады.

**Түйін сөздер:** СЕҚҚП гастропатия, гастропротекция, асқазан эрозиясы.

### SUMMARY

KAYBULLAEVA D.A.<sup>1</sup>, SHUMKOV YU.P.<sup>2</sup>,  
HKABIZHANOVA A.S.<sup>1</sup>, ISMAILOV S.B.<sup>3</sup>,  
TAKHAEV Z.V.<sup>1</sup>, ALIYEVA L.N.<sup>4</sup>,  
DUSHPANOVA A.T.<sup>5</sup>, IBRAEVA E.T.<sup>1</sup>,

PhD, Acting Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology, Research Institute of cardiology and of internal diseases, Almaty city<sup>1</sup>; Candidate of medical science, gastroenterologist, JSC "Railway hospitals of disaster medicine"<sup>2</sup>; Head of the Department of endoscopy Research Institute of Cardiology and of internal diseases<sup>1</sup>, candidate of biological sciences, Biostatistics, Kazakh Research Institute of oncology and radiology Almaty city<sup>3</sup>; Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Research Institute of cardiology and of internal diseases<sup>1</sup>; Lecturer of the Department of Propedeutics and of internal diseases, Yasawi's International Kazakh-Turkish University, Turkestan city<sup>4</sup>; PhD, Senior Lecturer of the Department of Biomedical Statistics and evidence-based medicine, Al-Farabi's Kazakh National University<sup>5</sup>; cardiologist, Research Institute of cardiology and of internal diseases, Almaty city<sup>1</sup>

## THE EXPERIENCE IN THE USE OF THE DRUG DA-9601 ("NORVELA") IN THE TREATMENT OF NSAID-INDUCED GASTROPATHY

The effect of proton-pump inhibitors or misoprostol for prevention and treatment of gastrointestinal complications associated with chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is widely known. DA-9601 (Trade name "Norvela") increases the prostaglandin synthesis and has an antioxidant effect, which contributes to the improvement in protective function of gastric mucosa. The aim of this study was to determine the effectiveness of gastro-protective therapy with DA-9601 ("Norvela") among patients with NSAID-induced gastropathy.

**Key words:** NSAID-induced gastropathy, gastroprotection, gastric erosion.

### Литература:

1. S.Ch. Park, H.J. Chun, Ch.D. Kang. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. // World J Gastroenterol. – 2011. – №17(42). – P. 4647-4653.
2. H. Yajima, J. Yamao, H. Fukui et al. Up-to-date information on gastric mucosal lesions from long-term NSAID therapy in orthopedic outpatients: a study using logistic regression analysis. // J OrthopSci. – 2007. – №12. – P. 341-346.
3. M.C. Allison, A.G. Howatson, C.J. Torrance. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. // N Engl J Med. – 1992. – №327. – P. 749-754.
4. P.J. Fortun, C.J. Hawkey. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. // CurrOpinGastroenterol. – 2007. – № 23. – P. 134-141.
5. F.E. Silverstein, D.Y. Graham, J.R. Senior. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Ann Intern Med. – 1995. – №123. – P. 241-249.
6. K.N. Lee, O.Y. Lee, M.G. Choi. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Injury in Healthy Volunteers-A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing DA-9601 with Misoprostol. // J Korean Med Sci. – 2011. – № 26. – P. 1074-1080.
7. O.Y. Lee, D.H. Kang, D.H. Lee. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastrointestinal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment. // Arch. Pharm. Res. – 2014. – №37. – P. 1308-1316.
8. S.B. Ryoo, H.K. Oh, S.A. Yu, et al. The Effects of Eupatilin (Stillen) on Motility of Human Lower Gastrointestinal Tracts. // Korean J PhysiolPharmacol. – 2014. – Vol. 18. – P. 383-390.
9. J.M. Park, M. Han, J.S. Lee. Nrf2-mediated mucoprotective and anti-inflammatory actions of Artemisia extracts led to attenuate stress related mucosal damages. // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2015. – Vol. 56. – №2. – P. 132-142.
10. J.H. Cheong, S.Y. Hong, Y. Zhenget al. Eupatilin Inhibits Gastric Cancer Cell Growth by Blocking STAT3-Mediated VEGF Expression. // J Gastric Cancer. – 2011. – №11(1). – P. 16-22.
11. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: Планида, 2011, 52 с.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### На российском фармрынке появился фальсифицированный «Креон»

Росздравнадзор обнаружил фальсифицированное пищеварительное ферментное средство и сообщает о том, что его необходимо изъять и уничтожить. Это «Креон» – второй препарат в ТОП-20 самых популярных лекарств из списка жизненно важных ЛС.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения сообщает о том, что на рынке фармпрепаратов выявлено фальсифицированное лекарство «Креон 25000, капсулы кишечнорастворимые 25000 ЕД, 20 шт., флаконы (1), пачки картонные» серии 49476. На упаковках указан производитель – «Эббот Продактс ГмбХ» (Германия).

Отличительные признаки подделки указаны в письме Росздравнадзора (фотодоказательства на сайте ведомства). Фальсификат был обнаружен в Ростове-на-Дону, однако федеральный Росздравнадзор предлагает фарморганизациям и медучреждениям всех регионов проверить все серии этого лекарственного препарата.

doctorpiter.ru



## MODERN ANTIPLATELET DRUGS IN CLINICAL PRACTICE

**Currently in our country are presented and used in practical public health services modern and has a nice history of the use of antithrombotic drugs: acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, ticagrelor, prasugrel [1-4]. All drugs registered in Kazakhstan, from the standpoint of evidence-based medicine have a high level of evidence.**

### ABSTRACT

In the article discusses the possibilities and evidence base of the use of antithrombotic drugs in common clinical practice. Presents information about the basic clinical trials of the effectiveness of antithrombotic in the treatment and secondary prevention of the consequences of atherothrombosis.

**Key words:** antithrombotic therapy, coronary heart disease, acute coronary syndrome.

Diseases of the circulatory system are one of the most pressing problems for both global and regional health services. BSK are a major cause of mortality in many economically developed countries, is not an exception and our country [1]. In the structure of total mortality of the Republic of Kazakhstan are the leading cause of diseases of the circulatory system (22.3%), the most common – ischemic heart disease, vascular brain injury, which annually kill about 30 thousand people. Growth of primary morbidity of diseases of the circulatory system is almost 15% (2010 – 2086,7 per 100 thousand population, 2014 – 2394,7) [1-2]. In the structure of mortality from circulatory diseases 34% are patients with coronary artery disease, of whom over 30% are people of ac-

tive working age [1]. In addition, long duration of the diseases of the circulatory system is a heavy burden on the economy of our state, causing significant financial losses associated with diagnosis, treatment and rehabilitation, including social and labour patients.

One of the most important conditions for overcoming the current situation is the widespread implementation and use in clinical practice of modern methods of diagnosis and treatment, including drug therapy. Rational use of drugs involves the appointment of patients with BSK drugs with proven efficacy, high safety profile and compliance therapy [3,4,6]. Consequently high effectiveness of antiplatelet therapy in patients with BSK can provide, using the practice of drugs with proven efficacy and safety, registered in the Republic of Kazakhstan and registered at the international and national guidelines and recommendations [5]. Currently in our country are presented and used in practical public health services modern and has a nice history of the use of antithrombotic drugs: acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel, ticagrelor, prasugrel [1-4]. All drugs registered in Kazakhstan, from the standpoint of evidence-based medicine have a high level of evidence ([www.dari.kz](http://www.dari.kz)). Consider the basic drugs with antiplatelet mechanism of action that we use in cardiology practice. Acetylsalicylic acid (ASA) today is the most studied drug with antiplatelet effects, has an extensive evidence base. Ask is used in medical practice for over a hundred years, and as an antithrombotic drug used since the eighties of the last century [6-7]. The mechanism of antiaggregatory action ask's irreversible inhibition of COX-1, resulting in blocked synthesis of thromboxane A2 and inhibits the aggregation of platelets. Antiaggregatory effect is most pronounced in platelets, as they are not able to re-synthesize COX. It is believed that the ASC has other mechanisms of suppression of platelet aggregation, that broadens the area of its application in various vascular diseases [4,6,9,10]. In the event of a diagnosis of ACS to all patients without contraindications (bleeding, confirmed Allergy to ASA), you need to assign the ASA load a dose in the range from 165 to 325 mg [1,8,9]. Ask after 15 minutes suppresses the synthesis of thromboxane A2, decrease of platelet aggregation is determined

after 60 minutes. The antiplatelet effect of ASA persists for the entire life span of platelets, because it irreversibly inhibits cyclooxygenase. As already indicated, the evidence base is the most extensive of ask. So in 2002 published the results of the largest meta-analysis Antithrombotic Trialists Collaboration 287 randomized clinical trials, covering about 200,000 patients with occlusive vascular disease [10,11].

The results of the meta-analysis demonstrate the benefits of ASA in patients with high risk of cardiovascular complications. It is shown that the use of high doses of ASA (500-1500 mg) has no advantage in therapeutic efficacy in comparison with medium (160-325 mg) and low (75-150 mg) doses and is quite often accompanied by side effects from the gastrointestinal tract. The use of ask for the purpose of secondary prevention reduces vascular death by 15% and nonfatal vascular complications by 30% [9,11].

The active use of ASA in the treatment of acute coronary syndrome started in the end of the last century according to the materials of the results of several placebo-controlled studies: in the Centre of veterans in the United States in 1983 [12], studies Cairns et al. in 1985 [13] and the RISC study in 1990 [14], organized in Sweden. The differences in design of each of the studies different dosages of the drug globally did not affect the results of all studies, namely, the appointment of ASA in unstable angina reduced the risk of events such as death and more than 50%.

Thus, acetylsalicylic acid is an essential component of secondary prevention of patients after acute vascular accident (acute myocardial infarction and acute stroke) [4-5,16].

The next generation of antithrombotic drugs are thienopyridine (tiklopidin, clopidogrel, prasugrel).

Clopidogrel is widely used in clinical practice. Rightfully clopidogrel can be called the most prominent representative of second-generation antithrombotic drugs who carried out a "revolution" in the field of antithrombotic therapy. Clopidogrel is a prodrug, an active metabolite which is an inhibitor of platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel "SR 26334" selectively inhibits binding of ADP to P2Y<sub>12</sub>-receptor of platelets and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein complex IIb/IIIa, leading to platelet aggregation suppression. Due to the irreversible binding, platelets remain unresponsive to stimulation of the ADP for the remaining period of his life (approximately 7-10 days) and recovery of normal platelet function occurs at a rate corresponding with the refresh rate of platelets [6-8]. Clopidogrel can prevent the development of atherothrombosis in all localizations of atherosclerotic vascular lesions, in particular lesions in the cerebral, coronary or peripheral arteries [15]. Basic research in the study of clopidogrel can be considered as a multicenter randomized comparative study CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996), which in comparative aspect was studied clopidogrel and ASA in pa-

tients with atherosclerotic manifestations [18]. The aim of this study was to determine the dose of clopidogrel for secondary prevention of ischemic events in patients with vascular manifestations of atherosclerosis. It was shown the advantage of monotherapy with clopidogrel prior to treatment ask to achieve a positive clinical outcome. The benefits of clopidogrel before the ASA was particularly evident among patients in whom the risk of thrombotic complications traditionally considered the most high. Thus, the reduction in the relative risk of all cardiovascular events was 23.8% in patients with atherosclerotic lesion of lower limb arteries, 31.2% of patients undergoing surgery percutaneous coronary intervention, 21% of patients with diabetes [18]. Group of clopidogrel and ASA did not differ in frequency of bleeding complications, neutropenia and thrombocytopenia, however, cases of rash and diarrhea was twice when taking clopidogrel based. On the results of this study it was possible to determine the optimal dose of 75 mg 1 time per day, as the most effective and safe.

In 2001 was published the results of a study CURE (the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial), which were randomized more than 12,000 patients with ACS without ST-segment elevation. It was found that the combined purpose of clopidogrel with ASA for 3-12 months, allows to reduce the cumulative risk of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke by 20% compared with ASA monotherapy. Differences between the groups in terms of frequency of outcomes began to appear after 2 hours from the start of treatment, which involves the use of a single loading dose of clopidogrel 300 mg, because it is known that the use of a standard dose of 75 mg/day optimal antiplatelet effect of clopidogrel is achieved only after several days [19]. Having a strong antiplatelet action of clopidogrel increases the risk of bleeding. The incidence of bleeding in CURE was higher in patients treated with ASA at doses exceeding 100 mg per day. So if you need prolonged combination therapy ASA and clopidogrel in a daily dose 75 mg optimal dose of aspirin should not exceed 100 mg [19].

The results of the study PCI-CURE (n=2658) reaffirmed the unconditional benefits of combined antiplatelet therapy with clopidogrel and ASA in patients undergoing vascular angioplasty [20]. Angioplasty was performed on average after 10 days from the inclusion in the study. All patients received clopidogrel for 4 weeks after angioplasty, and then back to therapy according to randomization. The combined incidence of cardiovascular death, myocardial infarction and need for urgent angioplasty at 30 days follow-up was 4.5% in the combination therapy group compared to 6.4% in group ASC, in line with the relative risk reduction 30%, p=0.03. Reduction in the relative risk of death and myocardial infarction during 12 months of observation in the combination therapy group was 25%, p=0,047.

Summarizing research on the clinical use of clopidogrel, it can be argued that treatment with clopidogrel

in combination with ASA reduces the risk of cardiovascular complications in patients subjected to invasive interventions, and improves outcomes of patients with ACS without ST rises regardless of the performance interventions on the coronary arteries. While clopidogrel should be appointed for 9-12 months and possibly longer.

Based on these data, the American heart Association in 2002 he was made a conclusion about expediency of use of combination ASA+clopidogrel all patients with acute coronary syndrome without ST elevation: as those who have planned angioplasty with or without conducting interventions on the coronary arteries. The recommended duration of the appointment of clopidogrel is from 1 to 9 months [21].

Thus, clopidogrel is a highly effective antithrombotic drug with a high safety profile.

Ticagrelor, in contrast to thienopyridines is active drug representative of a chemical class of cyclopentenopyridine, which is a selective and reversible antagonist P2Y<sub>12</sub> receptor for adenosine diphosphate (ADP) and can prevent ADP-mediated activation and aggregation of platelets. Ticagrelor active ingestion and reversibly interacts with P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor of platelets. Ticagrelor does not interact with the binding site of the ADP, but its interaction with P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor of platelets prevents the transduction of signals [6,8,17].

In patients with stable course of ischemic heart disease on the background of acetylsalicylic acid ticagrelor begins to act quickly, as evidenced by the results of determining the average value of inhibition of platelet aggregation (IAT): in 0.5 h after administration of ticagrelor in a load dose of 180 mg the average value of IAT is about 41%, the maximum value of IAT 89% is achieved 2-4 hours after dosing and maintained for 2-8 h in 90% of patients the final value of IAT for more than 70% is achieved through 2 h. after administration of the drug. When planning coronary artery bypass grafting (CABG), the risk of bleeding increases if ticagrelor cease to apply in less than 96 hours prior to the procedure. The transition from clopidogrel to ticagrelor leads to an increase in the absolute value of the IAT at 26.4%, and the change of therapy with ticagrelor to clopidogrel leads to a decrease in the absolute value of the IAT at 24.5%. You can change the therapy from clopidogrel to ticagrelor without interruption of antiplatelet effect [22].

In a large randomized study PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes) was involved 18,624 patients who in the last 24 hours developed symptoms of unstable angina, myocardial infarction without ST-segment elevation or myocardial infarction with ST-segment elevation and who were treated conservatively or by percutaneous coronary intervention (PCI) or CABG. In this study on the background of daily therapy with acetylsalicylic acid ticagrelor 90 mg 2 times/day was compared with clopidogrel 75 mg/day in terms of effectiveness in preventing the development of a combined endpoint of cardiovascular death, myocardial infar-

tion or stroke due to the influence on the frequency of cardiovascular deaths and myocardial infarctions. Loading dose was 300 mg of clopidogrel (600 mg dose was also allowed when performing PCI) or 180 mg ticagrelor [17,23].

Effect of ticagrelor was evident early (30-day absolute risk reduction /SAR/ 0.6% and a decrease in the relative risk /COP/ 12%), with the ongoing effect of therapy within 12 months, leading to SAR 1.9% and COP 16% during the year. Ticagrelor reduces the relative risk of the combined end point (the combination of cardiovascular death, heart attack and stroke) in patients with unstable angina, myocardial infarction without ST-segment elevation and myocardial infarction with ST-segment elevation by 16% (hazard ratio /ER/ 0.84; 95% confidence interval /CI/ 0.77-0.92; p=0.0003), cardiovascular death by 21% (RR 0.79; 95% CI, 0.69-0.91; p=0.0013), myocardial infarction by 16% (RR 0.84; 95% CI, 0.75-0.95; p=0.0045) [17,23].

The effectiveness of the drug ticagrelor are shown in different subgroups of patients, regardless of body mass, sex, a history of diabetes mellitus, transient ischemic attacks, or rehemorrhage stroke, revascularization, concomitant therapy (including heparin, inhibitors of the glycoprotein IIb/IIIa receptor, the final diagnosis (myocardial infarction without ST-segment elevation, myocardial infarction with ST-segment elevation and unstable angina) and treatment planned at randomisation (invasive or conservative).

Additional analysis suggests a possible connection with the dose of acetylsalicylic acid; this was reflected in the fact that the reduced effectiveness was observed with the drug ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid at higher doses. The recommended dose of acetylsalicylic acid for continuous use in combination with the drug ticagrelor – 75-150 mg.

The cumulative criterion of the combined efficiency and safety (death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or a lot of bleeding to determine the PLATO study) confirmed that for 12 months after acute coronary syndrome positive effect of ticagrelor is not neutralised cases of large bleeding (COP 8%, SAR 1.4%, RR 0.92; p=0.0257) [23].

In the Republic of Kazakhstan registered and used the main antiplatelet drugs, namely aspirin, clopidogrel, ticagrelor. These drugs are actively and widely used in urgent cardiology practice: as part of dual antiplatelet therapy, when conducting invasive procedures (PCI, angioplasty, bypass surgery) to load the dosages and in the complex therapy of coronary heart disease.

All of these drugs described above are an important component of rational therapy of ischemic heart disease and its extreme manifestations of acute coronary syndrome. Therapy with antiplatelet agents is an essential part of the treatment of patients with BSK. According to a large international randomized trials, antiplatelet agents have a significant impact on the frequency, the prognosis and outcome of vascular accidents, improve the

quality of life of patients and significantly increase life expectancy.

Thus, currently, the most preferable from the point of view of efficacy and safety of drugs are thienopyridine as monotherapy or in combination with other drugs as they are potent inhibitors of platelet aggregation and therefore effective modern antithrombotics used in clinical practice.

### РЕЗЮМЕ

**АБДУЛЛАБЕКОВА Р.М., ЖУНУСОВ Е.С.,**

*доктор фармацевтических наук, профессор;  
докторант, Карагандинский государственный  
медицинский университет*

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье рассматриваются возможности и доказательная база применения антитромботических препаратов в клинической практике. Представлена информация об основных клинических испытаниях эффективности антитромботических препаратов в лечении и вторичной профилактике последствий атеротромбоза.

**Ключевые слова:** антитромботическая терапия, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

### Literature:

1. Абсеитова С.Р. Острый коронарный синдром: современные аспекты диагностики и лечения. – Астана. – 2014. – с. 204.
2. Фармацевтическое обозрение Казахстана, 18.01.2016.
3. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007. – №2. – С. 36-41.
4. Драпкина О.М., Каименов А.В., Ивашкин В.Т. Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, №7. – С.124-130.
5. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т.4, №3. – С. 111-128.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. / Под ред. В.К. Лепехина. – М.: Эксмо, 2009, 482 с.
7. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. // Consilium Medicum. – 2001. – Т.3, №10. – С. 472.
8. Чазов Е.И., Карпова Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Литтерра, 2014, с. 28-36.
9. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечение острых коронарных синдромов. // Фарматека. – 2003. – №312. – С. 94-97.
10. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. // Nature Reviews. – 2003. – №2. – P. 15.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction? And stroke in high-risk patients. // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
12. Levi M., de Jonge E., van der Poll T. et al. Disseminated intravascular coagulation. // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 695-705.
13. Cairns J.A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 313. – P. 1369-1375.
14. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P.827-830.
15. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. // N. Eng. J. Med. – 2005, March 24. – Vol. 352. – №12. – P. 1179-1189.
16. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 354-471.
17. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9711). – P. 283-293.
18. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). // Lancet. – 1996. – 348. – P. 1329-39.
19. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. // N. Engl. J. Med. – 2001. – 345. – P. 494-502.
20. S. Mehta, S. Yusuf, R. Peters et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-33.
21. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.
22. De Luca G. Adjunctive antithrombotic therapy during primary percutaneous intervention // Eur.Heart J.– 2008. – Vol.115. – P. J2-J14.
23. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 672-684.

**АКЫШБАЕВА К.С.<sup>1</sup>, БИСЕКЕНОВА А.Л.<sup>1</sup>, ЕСЕРГЕНЕВА Р.Т.<sup>1</sup>, МУСАЕВА А.А.<sup>1</sup>,  
КАЗЫБАЕВА Э.А.<sup>2</sup>, САРНИЯЗОВА К.С.<sup>1</sup>, МУХАМЕДОВА Б.Қ.<sup>1</sup>, КИЯБАЕВ А.С.<sup>1</sup>,**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; ассистент кафедры хирургических болезней №1; преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>, врач Кожно-венерологического диспансера Алматинский области<sup>2</sup>, студенты 2 курса факультета общей медицины Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова<sup>1</sup>*

## **СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ:**

### **ФАКТОРЫ РИСКА И РОЛЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

**Распространенность СДС среди больных СД составляет 4-10%. СДС в большинстве случаев ведет к инвалидизации пациентов. Так, риск ампутации у больных СД в 20-40 раз выше, чем у пациентов без СД, и составляет 50-70% всех ампутаций нижних конечностей не травматического характера.**



#### **АННОТАЦИЯ**

Синдром диабетической стопы – одно из самых опасных поздних осложнений сахарного диабета. Повсеместное применение антибактериальных препаратов привело к изменению микрофлоры СДС. Установлено преобладание возбудителей нозокомиальных инфекций в микрофлоре при СДС.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, микрофлора, нозокомиальные инфекции, СД 2 типа.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Синдром диабетической стопы (СДС) впервые был определен как самостоятельное осложнение СД в докладе «Сахарный диабет» исследовательской группы ВОЗ (Женева, 1987 г). Ведущими факторами, приводящими к поражению стоп при СД, являются периферическая нейропатия, атеросклероз сосудов нижних конечностей, ангиопатия [1,2]. Наиболее часто у больных СД отмечается присутствие двух или более факторов, что позволяет отнести их к группе высокого риска СДС [3,4]. Вторичная инфекция при СДС является основной причиной ампутации ног [5,6]. Не-

адекватная антибиотикотерапия приводит к изменению спектра сообщества бактериальной флоры при СДС со снижением некоторых видов при одновременном повышении других [7], снижению чувствительности к широко применяемым препаратам и неэффективности терапии [8,9,10]. Актуальной проблемой в клиниках при госпитализации пациентов с СДС становятся нозокомиальные инфекции, где способствующими факторами являются широкое использование инвазивных диагностических и лечебных мероприятий (катетеризация магистральных сосудов, длительная инфузионная терапия), высокая концентрация больных с тяжелыми заболеваниями и сниженной иммунологической защитой, частое нерациональное применение антибактериальных препаратов и цитостатиков.

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В связи с вышеизложенным целью работы явилось определение взаимосвязи факторов риска СДС от степени по Вагнеру и значимость возбудителей нозокомиальных инфекций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу обследования вошли 35 пациентов с СДС, находившиеся на стационарном лечении в отделении костно-гнойной хирургии Городской клинической больницы №4 г. Алматы. От всех пациентов получено информированное согласие на обследование. Проводили антропометрические измерения с определением индекса массы тела – ИМТ (кг/м<sup>2</sup>). Глубину распространения гнойно-некротических поражений оценивали в соответствии с классификацией Вагнера, с выделением 5 стадий:

- нулевая стадия – группа риска развития СДС;
- первая стадия – развитие диабетической стопы;
- вторая стадия – формирование глубокой язвы с вовлечением в процесс кожи стопы, подкожно-жировой клетчатки, мышечной ткани, сухожилий;
- третья стадия – формирование глубокой язвы с поражением костной ткани стопы;
- четвертая стадия – ограниченная гангрена;
- пятая стадия – обширная гангрена.

Материалом для микробиологического исследования служило отделяемое гнойно-некротических очагов больных СДС. Микрофлора охарактеризована классическими микробиологическими методами с использованием дифференциально-диагностических питательных сред (МПА, ЖСА, КА, среда Сабуро, среда Эндо). Видовая идентификация выделенных культур проводилась стандартизованными микробиологическими методами, с использованием автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMeireux).

Способность к биопленкообразованию проводили следующим образом: чистую культуру микроорганизмов высевали на мясо-пептонный бульон и инкубировали 24 часа при 37° С. Выросшую культуру помещали в лунки микропланшета (с покровным стеклом), заполненные 4 мл мясо-пептонного бульона, и ставили на инкубацию при 28° С на 24 часа в термостат. На следующие сутки в лунки микропланшета наливали 4 мл генцианвиолета и выдерживали при комнатной температуре 45 минут. Затем краситель трижды смывали дистиллированной водой. Наличие прозрачной непрокрашенной зоны на покровном стекле свидетельствовало о способности микроорганизмов образовывать биопленку.

Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам определяли методами диффузии в агар с помощью стандартных дисков и на автоматическом анализаторе VITEK 2 Compact.

Использовали методы вариационной статистики с определением среднеарифметической (M), средней ошибок (m), критерия Фишера (t). Результаты считали достоверными при p < 0,05.

При оценке и сравнении относительных величин, когда P=100% или 0, применяли поправку по Вандер-Вардену [11].

Для оценки прогностической значимости при одноклассном анализе использовали показатель отно-

сительного риска (OR), вычисляемый как отношение частоты развития данного фактора при наличии анализируемого состояния к частоте и его отсутствию [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения взаимосвязи факторов риска со степенью СДС проведено сравнительное исследование группы пациентов с СДС 0-3 (n=23) и 4-5 степенями (n=12). Анализ клинико-лабораторных параметров в зависимости от степени поражения показал, что СД 2 типа с одинаковой частотой преобладал в обеих группах (95,4% и 93,0 [80,25....100%]), сопоставимы были показатели встречаемости ангиопатии (86,4% и 93,0 [80,25....100], полинейропатии (81,8% и 84,6%), пиелонефрита (31,8% и 30,77%), ИМТ (26,5 и 26,7).

Сопоставимые данные установлены при анализе среднего возраста (65,5 и 66,6 лет). Однако средняя продолжительность СД, СДС была значимо выше у больных с 4-5 степенью (13,5 против 9,65 лет и 2,5 против 1,2 мес. соответственно). Частота факторов риска представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели СДС в зависимости от степени Вагнера

Показатели	Всего		Больные СДС со степенью 0-3		Больные СДС со степенью 4-5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Атеросклероз, всего:	10	28,6	4	18,2	6	46,15
без окклюзии	7	20,0	3	13,6	3	23,08
облитерирующий	3	8,6	1	4,55	3	23,1
Артериальная гипертония:	15	42,9	9	40,9	6	46,2
1 степень	0	0,00	0	0,00	-	-
2 степень	5	14,3	4	18,2	1	7,7
3 степень	10	28,6	5	22,7	5	38,5
ИБС	10	28,6	5	22,7	4	30,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,9		26,5		26,7	

Примечание: \* – по Вандер-Вардену.

Из всех анализируемых данных следует отметить значимость в развитии 4-5 степени СДС атеросклероза (18,2% против 46,15%, OR=2,5), артериальной гипертонии (46,2% против 40,9%, OR=1,2), глюкозурии (76,9% против 50,0%, OR=1,5), ИБС (30,8% против 22,7%, OR=1,3). Незначительное влияние оказывает ИМТ >25 (OR=0,9).

Таблица 2 – Частота и относительный риск развития СДС

Факторы риска	Больные со степенью 0-3 (n=23)		Больные со степенью 4-5 (n=12)		Вероятность относительного риска (OR)
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Атеросклероз	4	17,9	6	50,0	2,9
ИБС	4	17,4	4	33,3	1,9
ИМТ >25	11	47,8	5	41,7	0,9

Примечание: OR – относительный риск.

До настоящего времени роль колонизации и инфицирования патогенами (бионагрузка на рану) при СДС остается неясной. Нами выявлено преобладание полимикробных ассоциаций в гнойном отделяемом из мягких тканей очагов поражения у всех больных. Всего было выделено 38 изолятов из 10 образцов тканей: в среднем, 3,8 изолята на каждый случай, что значительно превышает показатели других авторов [7]. Изучение микробной бионагрузки в зависимости от стадии СДС по Вагнеру показало наибольшую степень при 4 стадии – 4,0 и 5 стадии – 4,0 изолята против 3,0 при 0 степени тяжести процесса. Эти результаты свидетельствуют, что степень колонизации микробами хронических ран напрямую зависит от клинической тяжести СДС, позволяя нам определить прогностическую значимость бионагрузки для исхода СДС. Исследование бактериальных изолятов из язв пациентов, госпитализированных с СДС, показало преобладание грамположительных бактерий, чаще в ассоциации с грамотрицательными аэробами и анаэробами.

Проведение микробиологического анализа на автоматическом баканализаторе Vitek 2 System у больных СДС позволило получить более широкий спектр возбудителей, в основном, нозокомиальных инфекций. При анализе микробиологических данных установили, что у большей половины (у 15 из 26) пациентов выделены возбудители нозокомиальных инфекций *Citrobacter braaki*, *Acinetobacter baumannii*, *Stephanoascus ciferii*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Cryptococcus laurentii*.

По современным представлениям вид *Acinetobacter baumannii* входит в род *Acinetobacter*, семейство *Moraxellaceae*, порядок *Pseudomonadales*. *Acinetobacter baumannii* в большинстве случаев вызывает заболевания у тяжелобольных иммуноскомпрометированных пациентов, являясь возбудителем внутрибольничных инфекций с растущей резистентностью к антибактериальным препаратам [12,13,14]. *Acinetobacter baumannii*, наряду с *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, относится к трём самым часто определяемым и наиболее опасным возбудителям нозокомиальных инфекций. Во внутрибольничных условиях вспышки инфекций, вызываемые *Acinetobacter baumannii*, в 60% случаев наблюдаются во «взрослых» отделениях реанимации и интенсивной терапии [15].

*Sphingomonas paucimobilis* (граммотрицательные бациллы) рассматривается как возбудители, вызывающие бактериемию/сепсис, вызванные контаминированными растворами. Это, например, дистиллированная вода, гемодиализная жидкость и стерильные растворы лекарственных средств. *S. paucimobilis* является более важным патогеном, чем считалось ранее. *Citrobacter braaki* входит в семейство энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*) и является одной из самых частых причин внутрибольничных ангиогенных инфекций и инфекций мочевыводящих путей.

*Stephanoascus ciferii*, род *Candida*. В литературе описано лишь несколько клинических случаев, вызванных данным патогеном [16,17,17].

Ниже приводим клинический случай инфекции СДС, вызванной *Stephanoascus ciferii*. Данный вид гриба при СДС впервые выделен в Казахстане.

Больная Б., диагноз «Сухая гангрена ногтевой фаланги 1 пальца правой стопы с некрозом мягких тканей подошвенной поверхности». Диабетическая стопа справа. Вагнер – 5. СД – тип 2, длительность СД – 20 лет, СДС – 6 мес., ангиопатия, полинейропатия, облитерирующий атеросклероз, АГ 2 ст., ИБС, ИМТ 24,0, гипергликемия.

Пораженный участок представляет собой инфицированную рану с гнойным отделяемым белесоватого цвета. Рана охватывает место ампутации первого пальца, переходя на подошвенную поверхность стопы проксимальнее 2-го и 3-го пальцев (рисунок 1). Определение чувствительности выделенного *Stephanoascus ciferii* к антифунгальным препаратам показало, что более сильными антигрибковым действием обладают лекарственные препараты «Вориконазол» (МИК $\leq$ 0,12) и «Флуцитозин» (МИК $\leq$ 1). Определена выраженная способность *Stephanoascus ciferii* к образованию биопленки (БО). Эти свойства определяют высокий уровень патогенности выделенного *Stephanoascus ciferii* и фактор хронизации процесса, что совпадает с данными исследований других авторов [19].



Рисунок 1 – Очаг поражения на подошвенной поверхности стопы, отделяемое в виде белесоватой пленки (биопленка), место ампутации первого пальца

Таким образом, микрофлора очагов поражения при СДС характеризуется не только представителями *Staphylococcus spp.*, но вариантами редких групп бактерий и грибов, в частности, рода *Cryptococcus*, *Stephanoascus*, *Acinetobacter*, играющих значимую роль при нозокомиальных инфекциях. Присоединение внутрибольничных индуцированных инфекций

является катализатором ухудшения как общего состояния больного, так и основного патологического процесса с высоким риском ампутации. Проведенное нами исследование вносит определенный вклад в данную область, так как на настоящий момент литературных источников по индуцированной инфекции диабетической стопы крайне мало. Наиболее перспективным при СДС является персонализированный подход к назначению антимикробных препаратов.

### SUMMARY

**AKYSHBAYEVA K.S.<sup>1</sup>, BISEKENOVA A.L.<sup>1</sup>,  
ESERGENEVA R.T.<sup>1</sup>, MUSSAEVA A.A.<sup>1</sup>,  
KAZYBAYEVA E.A.<sup>2</sup>, SARNIYAZOVA K.S.<sup>1</sup>,  
MUHAMEDOVA B.K.<sup>1</sup>, KIYABAYEV A.S.<sup>1</sup>,  
MD, Professor of Department of Microbiology,  
Virology and Immunology<sup>1</sup>; Associate Professor  
of Department of Microbiology, Virology and**

*Immunology<sup>1</sup>; assistant of Department of surgical diseases №1; lecturer of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Asfendiyarov's Kazakh National Medical University<sup>1</sup>, Doctor, Dermatology Venereology Dispensary of Almaty region<sup>2</sup>; 2nd year students of General Medicine of the Faculty, Asfendiyarov's Kazakh National Medical University<sup>1</sup>*

## DIABETIC FOOT ULCERS: RISK FACTORS AND THE ROLE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

The diabetic foot syndrome is one of the terrible late complications of diabetes. The broad universal application of antibacterial preparations has led to changes in wound microflora. There was prevalence of nosocomial infections pathogens in DFU microflora.

**Keys words:** Diabetic Foot Ulcers, microflora, nosocomial infections.

### Литература:

1. Musa H., Ahmed M.: Associated risk factors and management of chronic diabetic foot ulcers exceeding 6 months' duration. *Diabet Foot Ankle* 2012, 3:1 – 6.
2. Korzon-Burakowska A., Dziemidok P.: Diabetic foot – the need for comprehensive multidisciplinary approach. *Ann Agric Environ Med* 2011, 18:314-317.
3. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005, 352:408-409.
4. Peters E.J., Lavery L.A. International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2001;24:1442-7.
5. Kiani J., Moghimbeigi A., Azizkhani H.: The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013, 16:17-19.
6. Monami M., Vivarelli M., Desideri C.: Pulse Pressure and Prediction of Incident Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:897-899.
7. Price LB., Liu CM., Melendez JH, et al. Community analysis of chronic wound bacteria using 16S rRNA gene-based pyrosequencing: impact of diabetes and antibiotics on chronic wound microbiota. *PLoS One* 2009;4:e6462.
8. Kandemir O., Akbay E., Sahin E., Milcan A., Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect* 2007; 54:439-45.
9. Richard JL., Sotto A., Jourdan N., et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab* 2008; 34:363-9.
10. Слесивцев Ю.А. Петрова В.В., Чуликов О.В., Егоренков М.В. Оптимизация антибиотикотерапии при синдроме диабетической стопы. // Опыт и перспективы системной энзимотерапии. – 2003. – №2. – С. 111-113.
11. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях: Медицина, Москва, 1968, 419 с.
12. Dubert M. Guerrero, Federico Perez, Nicholas G. Conger, Joseph S. Solomkin, Mark D. Adams, Philip N. Rather, Robert A. Bonomo. *Acinetobacter baumannii*-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Recognizing a Broadening Spectrum of Disease. // *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Feb; 11(1): 49-57.
13. Dijkshoorn L. Nemeč A. Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:939-951. [PubMed].
14. Charnot-Katsikas A., Dorafshar AH. Aycock JK., et al. Two cases of necrotizing fasciitis due to *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2009;47:258-263.
15. Sunenshine RH. Wright MO. Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:97-103.
16. Gomes Ados R, Cabana Â, Osório Lda G, Santin R, Schuch ID, Serra EF, Nascente PS, Meireles MC. First isolation of the *Stephanoascus ciferrii* in feline otitis in Brazil. *Braz J Microbiol*. 2014 Oct 9;45(3):1101-3. eCollection 2014.
17. García-Martos P., Ruiz-Aragón J., García-Agudo L., Saldarreja A., Lozano MC., Marín P. Aislamiento de *Candida ciferrii* en un paciente inmunodeficiente. *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:85-86.
18. Gunsilius E., Lass-Flöri C., Kähler CM., Gastl G., Petzer AL. *Candida ciferrii*, a new fluconazole-resistant yeast causing systemic mycosis in immunocompromised patients. *Ann Hematol*. 2001;80:178-179.
19. James GA., Swogger E., Wolcott R., Pulcini ED., Secor P., Sestrich J., et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16:37-44.

SHOPABAEVA A.R., SYDYKOV S.B., DADANBEKOVA D.B.,

*Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the module "Pharmacist-manager"; master students, Asfendiyarov's Kazakh National medical university*

# CONCORD, STANDARDIZATION AND HARMONIZATION OF NEEDS OF MODERN MEDICAL EDUCATION

**In the Plan of the Nation – 100 Concrete Steps to Implement Five Institutional Reforms – of President Nursultan Nazarbayev five reforms are laid that must execute radical changes in the society and the state. The document – Step 82. Creation of a joint committee on the quality of medical services at the Ministry of Health and Social Development. The main purpose is introduction of high standards of medical care (treatment protocols, training, provision of medicines, quality control and availability).**

**(From the document "100 Concrete Steps to Implement the Five Institutional Reforms" of the President of the Republic of Kazakhstan Nursultan Nazarbayev.)**



## ABSTRACT

The objectives of the reform of the pharmaceutical policy pursued today in Kazakhstan is the introduction of international best practices in various aspects of the industry – both in the training of professionals, and in the drug supply system, improving the efficiency of the treatment of diseases and the optimization of expenditure allocated for the purchase of medicines.

**Key words:** medicine, pharmacy, patient, pharmaceutical care, pharmacovigilance, pharmaco-economic studies, the safety and availability.

To solve the problems the country needs highly qualified personnel, able to work in modern conditions, when the country became a full member of the World Trade Organization (WTO). In this situation, Kazakhstan has an opportunity to access operative information, the creation of conditions to improve the quality in the field of circulation of medicines, medical devices and medical equipment, as the result of the expansion of the presence of advanced technology, services and investments in the domestic market, the introduction of international quality standards. In connection with the expansion of import a

consumer will be able to gain access to a wide range of goods and lower prices. To solve the problems in the current conditions of informatization of professionals technologies specialists of a new formation are necessary for successful work in the sphere of circulation of medicines, medical devices and medical equipment, there is a question of optimizing the range of specialties and positions.

In October 2015, Almaty hosted the I Congress "Continuing Medical Education/Continuing Professional Development in the Republic of Kazakhstan", it was an event, which has long awaited the medical community of Kazakhstan and other countries-members of the Euro-Asian Economic Union. As participants of the Congress stressed the main problems, that exist in Kazakhstan's medicine today: dissatisfaction of the people with the quality of public health care and violation of ethical rules in working with patients. The main problems that exist in Kazakhstan, is preparation of graduates, quality of training does not meet the requirements of "Salamatty Kazakhstan" (2011-2015) program indicators. Adopted in the Government of the Republic of Kazakhstan in the current year "Densaulyk Program" refers to the trinity of science, education and practical health care in the preparation of specialists [1].

Of course, this requires a number of conditions: the effective work of clinical databases and pharmaceutical companies, universities integration of practical knowledge, implementation of technologies practice adopted in the world, qualified professionals invitation from abroad. Health care of Kazakhstan is in need of well-trained doctors and pharmacists-education system must be changed. Currently MHSD in Kazakhstan is working to establish a commission on the quality of training, the purpose is to improve the quality of all types of education. The Associations which in the future should unite into the union that will serve as an additional MHSD body will work in the commission. Its mission is to influence the formation of educational standards. Besides, for example, in KazNMU them. Asfendiyarov S.D. the state programs "Bolashak" (preparation of international level specialists abroad), on academic mobility of professors and students as well as the program "Visiting Professor" for professionals from foreign countries. All these measures are aimed at improving the quality of training of scientific-pedagogical, engineering and medical personnel.

At the Congress, the recommendations were adopted, where continuing medical education (CME)/Continuing Professional Development (CPD) are combined and the Executive Body appoints Kazakh Medical University of Continuing Education, and regional representatives should be organized at medical organizations of education and science. It should be recommended to use wider international standards of independent accredited agencies of the RK and consider the problem of licensing of activities in the field of CME/CPD. Besides, it is necessary to establish a code of ethics of medicines and medical equipment manufacturers as an analogue of the International Code of Pharmaceutical Manufacturers, introduce the expertise of educational programs and teaching materials of

CME/CPD by ethical committees of universities. It is necessary to identify common competencies for each specialty, having determined professional standards, education standards, practice, certification and registration of professionals, as well as determine standards inter-professional education. It is noted that there is a need to harmonize the list of specialties in Healthcare of EAEC countries.

We have carried out extensive work on the study of relevant experience of foreign countries on the preparation of a specialist of a new formation – clinical pharmacist and adaptation of the best property for the implementation into the domestic medical and pharmaceutical industry.

According to the recommendations of the Working Group on Quality Assurance of the Regional Office for Europe WHO (1991), the activity on monitoring and ensuring of the quality of medical aid should be based on four pillars: security, availability, and optimal medical care patient's satisfaction.

The experience of foreign and domestic practices of improving the quality of services, including health care shows that for the implementation of the quality of health care policy it is necessary to create management system of quality of medical and pharmaceutical care. As a result of empirical studies of public opinion research on the quality of pharmaceutical care degree of satisfaction with pharmacy visitors has been analyzed in pharmacies, as well as the negative components were identified, affecting the quality of pharmaceutical care to the population. Most visitors of drugstores are mainly satisfied with the quality of service, but, even so, a fairly large proportion of respondents noted a violation of professional ethics in the work of pharmacy workers. The most frequent situation is the conflict between a pharmacy employee and a visitor and criticism of the doctor's appointment [2,3].

World practice shows that in modern conditions the safety, efficacy and cost-effectiveness of drug treatment can be achieved by combining the efforts of doctors and clinical pharmacists.

The development of the pharmaceutical industry, the introduction to the world market a huge number of new drugs and their dosage forms, the emergence and development of "self-responsibility" concept gave rise to a number of problems encountered pharmacists and physicians around the world. Despite the fact that at present in the pharmaceutical market there is approximately 40 000 registered medicines, for various reasons, physicians can not actively use such a wide range. The number of new drugs and their forms repeatedly exceeded the amounts that were at the beginning of the XXI century, this figure continues to increase. At the same time, the practice shows that a real arsenal of the practitioner is rarely exceeds 100 drugs.

In the context of the widest range of medicines, the number of issues are relevant. Which drug to choose? How to improve efficiency and optimize treatment costs, improve the quality of life of the patient? How to reduce the risk of adverse effects of pharmacotherapy? Medicine is not only a means for the treatment, but it can do

much harm. And it is well-known in the countries where there are statistics records of medical errors.

Among the different types of medical errors, special attention was drawn to the unacceptably high number of the so-called forecast errors, the risk of which could be provided in advance. This primarily refers to the cases related to incorrect use of drugs ("medication errors"). In 2000 44,000-98,000 of American citizens died, in 2006 about 200,000 died. 70% of the US physicians serving "Medicare" (Medicare of pensioners) program didn't pass the exam on drug therapy for elderly, 88% of medical prescriptions contained one or more errors, 22% of prescriptions contained potentially dangerous for the patient's life. This problem also applies to many other countries in the world.

Kazakhstan has developed its own a mechanism for automated collection of information about the poor quality of rendered medical services, the new system was promised to be launch in the country in the second half of 2012, however, this work is still continuing. According to data records, which are held by non-governmental organizations of the republic, most of the patients complain that when doctors require hospitalization they demand fee for a guaranteed amount of medical care. Most of the complaints were directed against the surgeon, dentist, obstetricians and gynecologists, therapists, pediatricians and emergency physicians. In 2011, the MOH of the RK got 2,500 complaints from the patients, 29% were found justified. Materials 393 inspections of medical institutions in 2011 were sent to the Department of the eternal fails, the courts, the financial police and the prosecutor's office. 15 criminal proceedings were initiated. Unified accounting system of medical errors in the country was planned to be introduced in 2009, but this problem hasn't been solved yet.

Self-treatment is another significant problem. It is due to the fact that in today's market the OTC drugs are widely represented (OTC – products).

The World Health Organization (WHO) gives its own definition of the problem, calling each person to fight for their own health – a responsible self-treatment is a reasonable use by patients of medicines sold in the open market, for the prevention and treatment of slight disorders, which do not require professional medical help. In addition, the second meeting of the Advisory Group of the World Health Organization (WHO) and the International Pharmaceutical Federation the concept of "pharmaceutical care" was adopted – the responsibility of the pharmacist to the patient for a particular treatment outcome. WHO drug recommendations propose the introduction of a "responsible self-treatment" system into the National Drug Policy in the states with the appropriate legal, methodological and financial support.

In Kazakhstan, a few years ago, the mission of "responsible self-treatment" was defined: improvement of the health and quality of life of the population of the Republic of Kazakhstan, the purpose of which was to change the normal behavior of the citizens at self-treatment in the direction of a conscious responsible attitude towards their health, by increasing the level of medical education of a

diverse population. The regulatory list of the drugs without prescription were created for this purpose. The country developed and approved the Rules for inclusion of medicines to prescription or non-prescription medicines sale (order №551 from October 21, 2009), determined in the process of state registration of medicines in the Republic. The new version of this document "On approval of the Rules of classification of drugs to prescription sale" came in the form of the Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated April 28, 2015 №288. In accordance with this document, the expert organization at the stage of the specialized of pharmacological expertise of a drug assesses: pharmacological compatibility of components: the origin and the specific activity: methods of application and profile side effects; pharmacological properties (pharmacokinetics, pharmacodynamics); the adequacy of doses according to pharmacokinetic parameters; the analysis of the recommended dose, dosing mode, taking into account the pharmacokinetic properties and the risk of overdose; the degree of risk of abuse and addiction, as well as the maximum permissible content of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors medicines; research results of toxicity, effects on reproductive function, embryotoxicity, teratogenicity, mutagenicity, carcinogenicity; safety and efficacy of the drug. According to the results of pharmacological examination of the drug the conclusion is made on referring to the prescription or non-prescription medicines and submitted to the state agency for approval instructions on medical use of the drug with an indication of the conditions of release. These actions confirm the fact how the requirements in the implementation of medicines are increased.

Other regulations in Kazakhstan define and regulate in legal acts the ethical standards of conduct of pharmacists, distributors, manufacturers, including the advertising of medicinal products. Manufacturers of OTC – drugs are responsible for the manufacture of medicinal products that meet a high standard of safety, quality and efficiency and following all official instructions on the packaging and supply the drugs of related information. The manufacture of medical products and/or distributor shall be responsible for providing the pharmacists necessary reliable information which they need to work with the people. Responsibility for the fact that all the statements used in advertising have scientific evidence, correspond to national regulatory documents, standards of quality production and it does not lead to an incorrect use of medicinal products. Responsibility for the fact that the used marketing methods will promote the use of drugs with all the necessary caution; the manufacturer shall not take any measures in order to encourage people to buy excessive amount of drugs.

The responsibility of pharmacists in providing advisory services to the public is that the pharmacist is obliged to carry out the necessary objective professional advice on conducting of self-treatment and medicines authorized for non-prescription sale; inform the governmental bodies and controlling public authorities and manufacturers of

medicines of all adverse reactions associated with the use of non-prescription medicines sale; he is obliged to prevent self-treatment when he considers it unacceptable; he is obliged to inform the consumer about the correct storage of medicines and about the observance of caution when using or purchasing excessive amounts.

The responsibility of the doctors for the prescribed treatment of the patient was determined: the doctor is obliged to provide objective information about medicines, including OTC – drugs; the need for long-term treatment of chronic patients requires monitoring and clarifying the use of medicines in independent application; it should be taken into account that the patients often go to the doctor after the independent use of drugs: the doctors are obliged to influence the public behavior aimed at responsible self-treatment.

For advanced training, there are training programs for pharmacists on the responsible self-treatment and pharmaceutical care of the population: according to the WHO resolution, "the pharmacist can play a key role in public health care and, in particular, in the field of medicinal products" (10.05.1994 – WHO47.12); the pharmacist due to the professional status, being in direct contact with the consumer, can give advice to the patient on the use of medicines sold to him, thus, the role of the pharmacist in primary health care of population increases. The major share of responsibility for self-treatment lies with the pharmacist, and therefore, there is the need to improve their skills to expand the knowledge of self-treatment and OTC drugs. There are different forms and methods of training to perform this task:

- the training programs for pharmacists on the responsible self-treatment and pharmaceutical health care of the population;
- target levels of medical literacy of population (functional, interactive and critical);
- information campaign in the media and educational programs to the public on responsible self-treatment.

In Kazakhstan, the structure of informing the population about the rational use of medicines, is the created structure of the drug information centers (RK DIC MHSD), consisting of a central office and the opening of its branches in the future in the 14 regional centers and in Astana and Almaty cities. Expected benefits of implementation of the concept of the responsibility of self-treatment for public health care is to improve medical literacy in the matters of self-diagnosis and self-care, it promotes the right decision of the citizens concerning their health; reducing the sickness rate and therefore, reducing of the burden on health care organizations; reducing of the negative aspects of self-treatment; it saves time and money of the patients and the public health care system; and thus, improving of the quality of life of the population.

Besides, currently in KazNMU them. Asfendiyarov S.D., some problems of clinical pharmacy within the framework of obligatory and elective courses were implemented for specialty "Pharmacy". So, at the Bachelor's level the students study basic disciplines – "Fundamentals

of pharmaceutical activity", "Management and economics of pharmacy," elective subjects – "Fundamentals of pharmaceutical Provision of the Population of RK", "Ethical-deontological aspects of communication in the field of pharmaceutical care", "Fundamentals of pharmacoeconomics", "The regulation of the sphere of circulation of medicines, medical devices and medical equipment", "Activities of the medical and pharmaceutical representative of the company", "Regulation of the sphere of circulation medicinal drugs of RK". At the Master's level the students study "Modern aspects of Pharmacology", "Modern aspects of pharmacosurveillance", "Pre-clinical trials of medicinal products", "Social aspects of pharmacy". At the PhD's level: "Bioethics of the Pharmaceutical industry", "Pharmacology and its pharmacological aspects", "Pharmacoeconomic methods of scientific research", "Social Pharmacy".

Thus, in the Republic of Kazakhstan there are good prerequisites for the successful implementation of "responsible self-treatment" concept: an adequate overall level of public education, the presence in the society of a certain readiness to accept this concept, a greater attention of the government to personnel training and re-training of health care staff and pharmacists, and the sufficient level of administrative resources.

Analysis of international experience shows that the full care of the patient is impossible in the absence of unity and cooperation in an established chain "doctor-pharmacist-patient". The development of this kind of relationship has been possible within such discipline as "clinical pharmacy".

Clinical pharmacy is a scientific and practical direction within which pharmacists, based on knowledge of the clinical symptoms of diseases, being able to interpret the results of the patient examinations, directions and principles of drug therapy and being a major source of information on the safety, effectiveness, and economic aspects of the use of medicines, enhance the quality of preventive and treatment measures. In many countries, a pharmacist, increasingly interacting with a doctor, takes a more active part in the treatment process, assuming a bit of responsibility for the quality and the best results of therapy.

Clinical Pharmacy carries a philosophy of pharmaceutical care – innovative approach of constant highly qualified advising of physicians and patients on the rational use of drugs, their proper storage conditions, the choice of dosage forms, the cost of the course therapy. This concept promoted by the World Health Organization in collaboration with the International Pharmaceutical Organization. The guidelines "Development of pharmacy practice. Focus on the patient" (2006) is intended to inform doctors and pharmacists the need to work together in the care of a patient. In this case the focus of the pharmacist is on the importance of monitoring of treatment of patients, in order to assess the adequacy of the use of drugs, prevention of adverse effects and occurrence of diseases associated with applied drug therapy.

Clinical Pharmacy, as defined by the European Association of Clinical Pharmacy (European Society of Clinical

cal Pharmacy) is a rational and appropriate use of medicines and the use of company products and medical devices by the public and individuals. The committee on the pharmaceutical supervision is the structure that provides the necessary measures in order to optimize the provision of medical care to the population, it is necessary to work together to develop a database of quality indicators and indicators of drug safety profile. Such a system allows to track the correct movement of drugs, the correctness of medication scheme for each patient, and the extent to which the treatment was effective and whether the therapeutic goal has been achieved. The operation of such a database requires an enormous work involved in the creation of relevant protocols and documents, gathering information about medical record and therapeutic decisions. This approach is particularly informative in chronic nosologies, since it allows to display the effectiveness of therapy in time. The problem of undesirable drugs interaction which can have even the lethal effect is especially actual. Statistics shows that about of 5% of all hospitalization cases are connected with the manifestation of this interaction, and its prevention is a very important task.

Another serious issue is the availability and efficacy of medicines. It has been observed that even drugs with the proven efficacy may not have the intended influence due to pharmacogenetic aspects. In this context, the position of clinical pharmacist, who will help ensure the appropriate use of medicines is particularly important.

Currently, in many foreign countries Health care Ministries pay special attention to the study of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of drugs, as well as the peculiarity of their interaction. Now the active work is being held on in the development and approval of standard protocols of pharmaceutical care.

Currently, since 2006, Kazakhstan started to implement reforms that will bring the activities of all parts of the pharmaceutical industry to the international standards. So, now the requirements of Good Manufacturing Practice (Good Manufacturing Practice – GMP) for both domestic and foreign manufacturers are being implemented, implementation of good distribution practice is continued (Good Distribution Practice – GDP), and the implementation of Good Pharmacy Practice (Good Pharmacy Practice – GPP) is on the agenda. There are other achievements of Kazakhstan in the direction of harmonization of the pharmaceutical industry with the international standards, which ultimately pursues the main goal – to ensure the proper level of health care in Kazakhstan. Only close cooperation between doctors, pharmacists and scientists will be able to influence positively the quality of medical aid. There is a number of other aspects of pharmacists activities which is connected both with the production, certification and standardization and other issues in the field of drug circulation, medical products and medical equipment.

The mechanisms that may contribute to the development of clinical pharmacy in Kazakhstan are the promotion of pharmaceutical care, assistance to government agencies, the creation of a profile association. Clinical

pharmacists can play an important role in the system of pharmacopoevone and clinical research as well as other pharmaceutical segments.

In modern conditions education is a national priority, which strategic development is related to the introduction of new disciplines at the university and training of highly qualified specialists in accordance with the labor market requirements.

At the conference "Clinical Pharmacy: international experience and peculiarities of development in Health Care in Kazakhstan" in the framework of international scientific-practical conference "85 years of KazNMU: achievements and prospects" (December 2-4, 2015) scientific-practical and educational activities were carried out. The purpose of the conference was to identify, discuss and develop the main directions of implementation of the specialty "Clinical pharmacy" and harmonization of pharmaceutical education of KazNMU them. Asfendiyarov S.D. with leading world universities.

The following issues were the focus of attention at the conference:

- Current state and prospects of development of the specialty "Clinical pharmacy";
- Integration of education, science and practice in pharmacy;
- National security in the aspect of quality of pharmaceutical education;
- Training and retraining of personnel for the pharmaceutical industry;
- Topical issues of education and science within framework of contemporary practice;
- Introduction of the Kazakhstan national drug formulary and others into the educational process, etc.

The conference was attended by employees of the world – leading universities: the Ukraine, Russia, Moldova, the USA, Great Britain, Poland, New Zealand, Thailand, Kyrgyzstan and Kazakhstan, including representatives of the pharmacy practice from Astana, Karaganda, Semey, Almaty, as well as the professors and students of the Institute of Pharmacy.

Thus, during the Round table "The prospectives of implementation of educational program about the Kazakh National Drug Formulary in the medical educational institutions" for the teachers of medical educational institutions and practical healthcare staff the problems of implementation into the educational system of the knowledge about the formulary system skills of work with the Kazakh National Drug Formulary were discussed. Workshop "The role of pharmacists in improving the rational use of antibiotics", organized by KazNMU visiting-professor, President of the European coalition for rational and safe use of medicines CORSUM, MD – professor Chebotarenko N.A. was devoted to antimicrobial resistance (AMR) – the growing threat of our time. Speakers – Stephen A. Lerner, MD, professor of medicine (infectious diseases), of Wayne State University, School of Medicine Detroit, Michigan, the vice-president of the International Union of Microbiological Societies, USA; David Woods,

MPharm FPS (NZ) FRPharmS (UK) Associate Professor of Department of Pharmacy of the University of Otago, editorial director of the Formulary of New Zealand; Ewa Polezhak, Head of the Department of Applied Pharmacy of Medical University of Lublin, Poland, and others.

Directly at the International scientific-practical conference "Clinical Pharmacy: international experience and peculiarities of development in health care in Kazakhstan" it was stressed in all speeches that in the last decades the concept of the rational and safe use of medicines and along with it – formulary system, pharmacosurveillance, pharmacoconomics studies have developed all over the world are implemented into practice wider. In this regard, the role of experts, implementing this concept in practical health care – clinical pharmacists and clinical pharmacologist – is increasing. Thus, currently the way of making clinical pharmacy from defining the role and place of clinical pharmacist in the national health care system of Kazakhstan till his practical activities is teething.

### CONCLUSION

Clinical pharmacy is an integrated science that combines pharmaceutical and clinical aspects of pharmacology, which contributes to the creation of the theoretical and methodological basis for the rational use of drugs in clinical practice. It is clinical pharmacy can allow to optimize the medical treatment that pursues the main objective – improving the health of the nation. The conference of such a high level indicates that clinical pharmacy in our country is actively developing, as well as the fact is stressed that the domestic health care system is on the right way. A clinical pharmacist is an indispensable element of the future of medicine. In this connection it is necessary to include a new profession – clinical pharmacist – into the state RK Classifier and introduce the corresponding positions in the medical and pharmaceutical institutions, as well as create the appropriate regulatory-methodological base.

### ТҮЙІНДЕМЕ

**ШОПАБАЕВА А.Р., СЫДЫКОВ С.Б.,  
ДАДАНБЕКОВА Д.Б.,**

*С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеттің магистранты;  
«Фармацевт-менеджер» модуль жетекшісі, доцент,  
фармацевтикалық ғылымдарының кандидаты*

### Literature:

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы. Астана. – 2015.
2. Клиническая фармация: учебно-методический практикум: учебное пособие для студентов спец. 7.110201 «Фармация» и 7.110202 «Технология парфюмерно-косметических средств» вузов III-IV уровней аккред. / И.А. Зупанец, И.С. Чекман, С.Б. Попов и др.; под ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекмана. – 2-е изд., испр. и доп. — Харьков: Золотые страницы, 2010. – 152 с.
3. Клочкова Е.А. Изучение общественного мнения о качестве оказания фармацевтической помощи в аптеках. – Медицина и здравоохранение. Москва – 2014. – №9-6. – С. 1370
4. Яворский А.Н. Медицинские ошибки, связанные с применением лекарств: зарубежный опыт решения проблемы. Проблемы экспертизы в медицине. Ижевск – 2008 – том 08 – №31-32-3-4.
5. Источник: <http://www.uchi.kz/novye-zadachi-programmy-bolashak>.

## ЗАМАНАУИ МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ БЕРУДІҢ ҚАЖЕТТІЛІКТЕРІН ОДАҚТАСТЫРУ, СТАНДАРТТАУ ЖӘНЕ ҮЙЛЕСТІРУ

Қазақстанда бүгінгі күнде жүргізілетін фармацевтикалық саясатты реформалау – бұл саланың әр түрлі тараптарына: мамандарды дайындау жүйесіне де, дәрілік қамсыздандыру жүйесіне де – ауыруды емдеу тереңдігінің тиімділігін арттыру мен дәрілік заттарды сатып алуға бөлінетін қаражат шығындарын оңтайландыру үшін алдыңғы қатарлы халықаралық тәжірибені енгізу. Клиникалық фармацевті дайындауға қажеттілік туындайды.

**Түйін сөздер:** дәрілік қамсыздандыру, фармация, емделуші, фармацевтикалық қамқорлық, фармакобақылау, фармакоэкономикалық зерттеулер, қауіпсіздік, қол жетімділік.

### РЕЗЮМЕ

**ШОПАБАЕВА А.Р., СЫДЫКОВ С.Б.,  
ДАДАНБЕКОВА Д.Б.,**

*кандидат фармацевтических наук, доцент,  
руководитель модуля «Фармацевт-менеджер»;  
магистранты, Казахский Национальный  
медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова*

## СОДРУЖЕСТВО, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ГАРМОНИЗАЦИЯ ПОТРЕБНОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На сегодняшний день в Казахстане реформа фармацевтической политики основана на внедрении передового международного опыта в систему медицинского обеспечения и профессиональной подготовки для повышения эффективности лечения болезней, а так же на экономии средств, выделяемых на закуп лекарственных препаратов. Поэтому есть необходимость в подготовке клинических фармацевтов.

**Ключевые слова:** медикаменты, аптека, пациент, фармацевтическая помощь, фармаконадзор, фармакоэкономические исследования, безопасность и доступность.

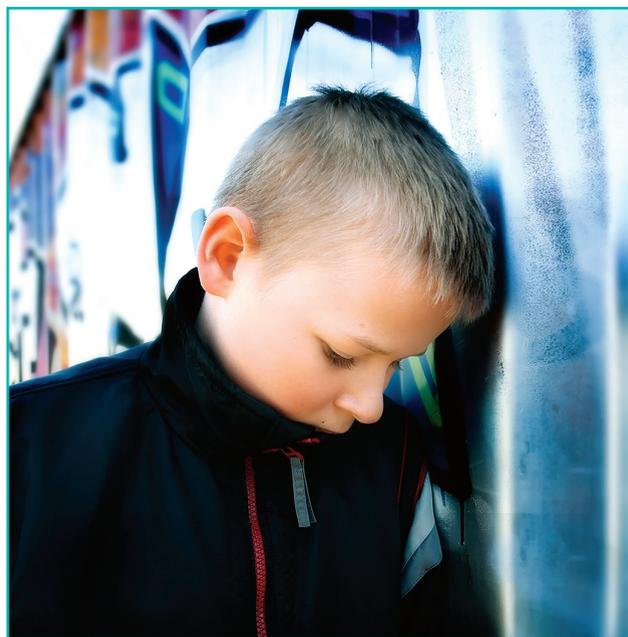
**ШАПОВАЛОВА В.А.<sup>1</sup>, ШАПОВАЛОВ В.В.<sup>2</sup>, МОВСИСЯН А.Г.<sup>1</sup>, ОСИНЦЕВА А.А.<sup>1</sup>,**

*доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования<sup>1</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор, начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации<sup>2</sup>, диссертанты кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования<sup>1</sup>*

## **СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ АДДИКТИВНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У МОЛОДЕЖИ**

Иногда необходимо избавиться от угнетенности, «сбросить» с себя усталость, отвлечься от неприятных размышлений, заставив себя по иному посмотреть на событие, создать необходимую мотивацию.

Актуальность же изучения аддиктивного поведения связана с эпидемией развития химической зависимости, охватившей многие слои населения и ведущей к росту СПИДа и других болезней, особенно среди подростков.



### **АННОТАЦИЯ**

Установлена прямая зависимость между отравлением алкоголем и возрастом пациента. Определены причинно-следственные связи между ростом алкогольной зависимости, возрастными и гендерными факторами. С позиции судебной фармации проведены исследования случаев отравления психоактивным веществом алкоголем среди несовершеннолетних пациентов путем изучения историй болезни. Изучены составляющие аддиктивного статуса, которые влияют на здоровый образ жизни, а также риски, оказывающие воздействие на развитие аддиктивной зависимости у молодежи.

**Ключевые слова:** судебная фармация, риски, аддиктивная зависимость, психоактивное вещество, алкоголь, здоровый образ жизни, молодежь.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Сегодня вопросы здорового образа жизни, сохранения генофонда нации, улучшения условий труда, учебы, быта, отдыха, решение экологических проблем, повышение доступности медицинской помощи и фармацевтического обеспечения для любых категорий населения находятся в центре внимания любого государства. В этом плане формирование здорового образа жизни у молодежи является актуальной государственной ме-

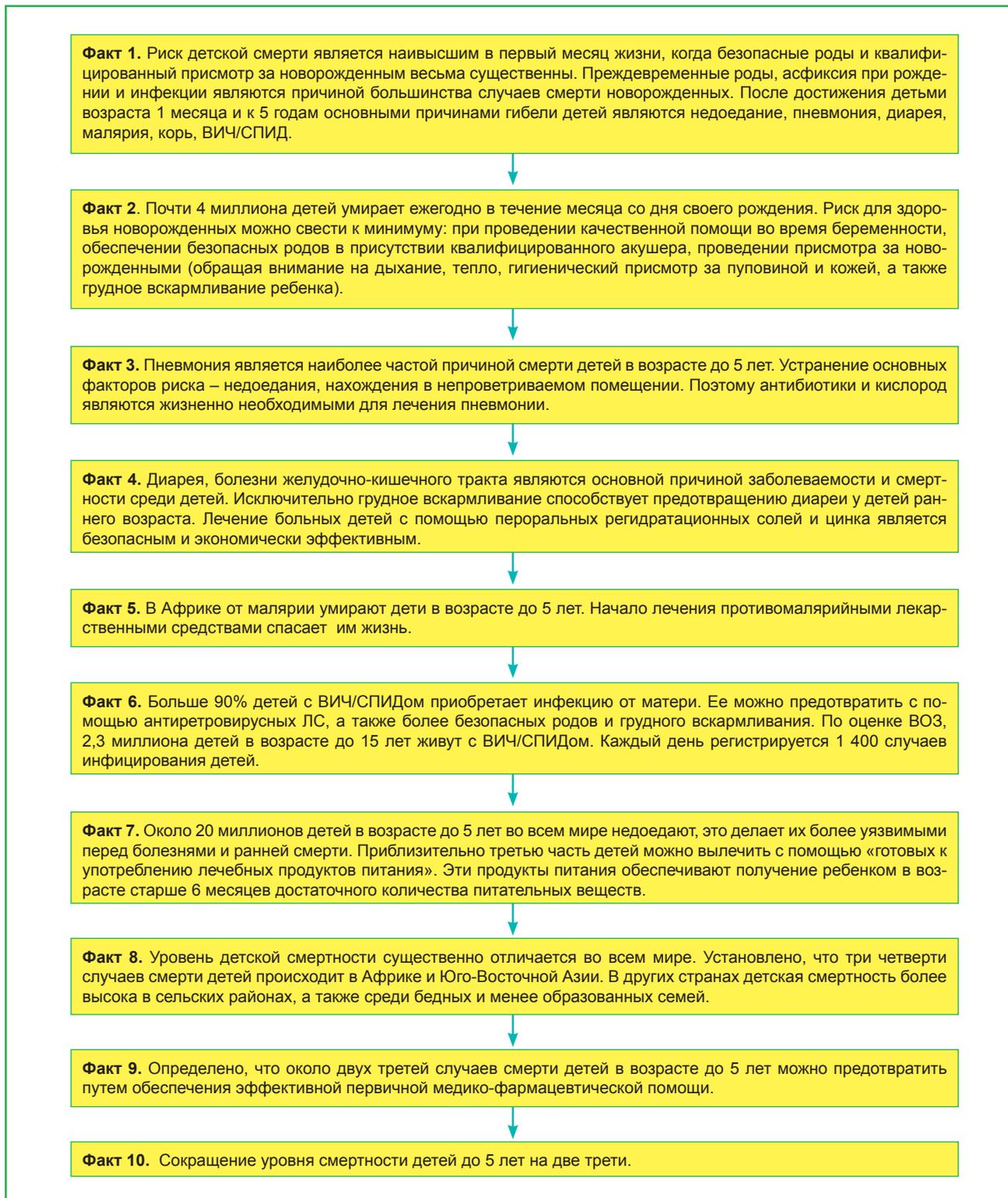


Рисунок 1 – Факты детской заболеваемости, смертности и доступности ЛС

дико-фармацевтической и социально-экономической задачей, которую необходимо решать на всех уровнях – международном, национальном, региональном. Результаты исследования показали, что состояние здоровья человека определяют различные факторы (социальные, экономические, экологические и другие). Если эти факторы условно принять за 100%, то 20% зависит

от наследственности, еще 20% – от экологии, 10% – от состояния системы здравоохранения государства и 50% – от образа жизни человека [2, 14, 15, 27, 28]. Установлено, что первичными факторами в профилактике здорового образа жизни являются рациональное питание, активные формы отдыха, благодаря которым снижаются негативные последствия от злоупотребления



Рисунок 2 – Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков»

психоактивными веществами (ПАВ). Это алкоголь, никотин, наркотические средства, психотропные вещества, модифицированные прекурсоры, а также их сочетанное употребление [1,16,27,28]. Результаты обзора литературы показали, что проблема нерационального и немедицинского употребления ПАВ, незаконного их оборота, правонарушений, совершенных под воздействием ПАВ, были отражены в научных работах Д.С. Волоха, Н.С. Пономаренко, И.М. Трахтенберга, З.Н. Мнушко, М.Л. Сятыни, В.В. Трохимчука, В.А. Загория, Н.А. Ветютневой, Р.С. Корытнюка, А.П. Гудзенко, П.В. Волошина, И.К. Сосина, В.Ю. Шепитько, Ю.И. Губского, В.П. Черных, В.М. Толочко, В.А. Шаповаловой, В.В. Шаповалова [10-13].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С позиции судебной фармации изучить риски, влияющие на развитие аддиктивной зависимости у молодежи, исследовать случаи отравления ПАВ алкоголем, выявить составляющие аддиктивного статуса, влияющие на здоровый образ жизни молодежи.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования стали данные научной литературы (проанализировано более 80 источников, из них 50 иностранных), интернет-ресурсы (30), законодательные, нормативные правовые, инструктивно-методические документы (25), примеры из судебной фармации (20) с использованием нормативного правового, документального, системного, судебного-фармацевтического и графического анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Организация объединенных наций (ООН) уделяет огромное внимание вопросам сохранения здоровья населения, профилактики заболеваемости, укрепле-

ния семьи [4,6,8]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках компании «детским лекарствам – детский размер» [2] фиксирует факты детской заболеваемости, смертности, а также доступности лекарственных средств (ЛС) (рисунок 1).

Результаты исследования показали, что при решении основных задач европейской стратегии «Здоровье и развитие детей и подростков» [5] выделены определенные направления (рисунок 2).

В настоящее время комплексным инструментом в государственной политике выступает фармацевтическое и медицинское право и судебная фармация, которые предоставляют информацию для семей о проблемах наркотизации среди молодежи и необходимости повышения уровня правовой культуры и правосознания [9,17].

Кроме того, в основе судебно-фармацевтических исследований лежит изучение причин и обстоятельств, вызывающих наркотизацию среди различных слоев населения, выявление причинно-следственных связей нелегального оборота ПАВ и наркопреступности, распространение аддиктивной заболеваемости (алкогольная, наркотическая, никотиновая зависимость и коморбидные с ними ВИЧ/СПИД, гепатиты, панкреатиты, туберкулез и другое) [18,24,28].

Среди исследований в данном направлении необходимо отметить наиболее значимые:

- «Судебно-фармацевтическое изучение последствий злоупотребления курительными смесями (спайсы), в состав которых входят психоактивные вещества» [26];
- «Судебная и доказательная фармация: режим контроля лекарственных средств для фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома» [20];
- «Судебно-фармацевтическое изучение особенностей злоупотребления психоактивными веществами среди наркобольшных женщин» [21];

- «Фармацевтическое право: нормативно-правовая характеристика пищевых продуктов» [23];
- «Судебная и доказательная фармация: режим контроля лекарственных средств для фармакокоррекции аддиктивной зависимости несовершеннолетних» [19];

• «Судебно-фармацевтический мониторинг правонарушений, совершенных несовершеннолетними» [22].

На следующем этапе работы был проведен судебно-фармацевтический анализ случаев отравления ПАВ алкоголем на основании изучения историй болезни среди пациентов в возрасте до 18 лет (231 история болезни). При распределении по гендерному признаку всех случаев отравления ПАВ алкоголем установлено, что 63% случаев наблюдается среди пациентов мужского пола, а 37% – женского пола.

Распределение выявленных случаев отравления ПАВ алкоголем по гендерному признаку с дальнейшим определением среднего показателя отравлений для каждого возраста пациента позволило выделить возрастные градации отравлений и злоупотребления ПАВ алкоголем у молодежи (рисунок 3).

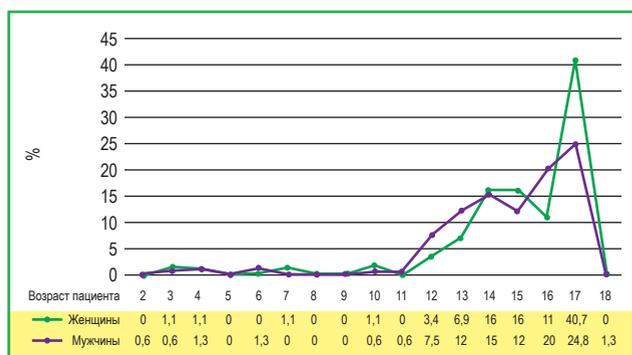


Рисунок 3 – Распределение отравлений ПАВ алкоголем по возрастному и гендерному факторам

На рисунке 3 видно, что среди пациентов в возрасте до 11 лет наблюдаются незначительные показатели отравления ПАВ алкоголем, что, по-видимому, можно объяснить не злоупотреблением алкоголя с целью опьянения и наркотизации, а случайным отравлением алкогольными напитками или ЛС (в состав которых входит этиловый спирт) из-за небрежности со стороны родителей. Однако с 12 лет наблюдается увеличение удельного веса отравлений ПАВ алкоголем как среди мальчиков, так и среди девочек. Причем, в обеих гендерных группах пик отравлений ПАВ алкоголем приходится на критический возраст – 17 лет.

Параллельно было проведено изучение правонарушений среди молодежи, связанных с незаконным оборотом ПАВ. По данным Министерства внутренних дел Украины, сегодня различные возрастные группы молодежи совершают правонарушения, которые раньше совершали взрослые. Каждое 8-9 преступление совершается лицом, не достигшим 18-лет-

него возраста. Количество правонарушений (преступлений) среди молодежи опережает общий их рост, а количество несовершеннолетних правонарушителей за последние 5 лет увеличилось на 19% [20].

Показано, что правонарушения находятся в прямой зависимости от причинно-следственных связей с заболеваемостью несовершеннолетних (например, это сотрясение мозга, переломы конечностей, черепно-мозговые травмы, боли разного генеза, возбуждение, отсутствие сна и другое), а также злоупотреблением ПАВ [25]. Определено, что в структуре совершения преступлений различными возрастными группами молодежи наблюдаются правонарушения, связанные с насилием, убийством из корыстных побуждений, изнасилованием и прочим. В таблице 1 приведены основные виды правонарушений среди молодежи.

Таблица 1 – Судебно-фармацевтический анализ правонарушений среди молодежи

№ п/п	Вид правонарушения	Статистические данные, %	Возраст
1	Насильственные правонарушения	58,50	от 14 до 35 лет
2	Кражи, грабежи, разбои, хулиганство	76,00	
3	Тяжкие телесные повреждения (убийства, изнасилование и т.д.)	90,00	
4	Убийства из корыстных побуждений (проникновение в жилье и другое помещение)	73,00	

Результаты исследования показали, что тяжесть применяемого насилия во время правонарушения коррелируется психическим состоянием несовершеннолетнего и стереотипами его поведения. Так, 56,80% несовершеннолетних во время совершения правонарушений находились в состоянии алкогольного опьянения, 5,10% – наркотического опьянения, 1,70% – под действием ПАВ [3].

Полученные данные указывают на существование причинно-следственной связи между употреблением ПАВ различных классификационно-правовых групп (КПГ) и совершением правонарушений. Также вызывает обеспокоенность факт, что несовершеннолетними совершаются такие особо тяжкие правонарушения, как нанесение телесных повреждений различной степени тяжести и совершение убийства под воздействием ПАВ алкоголя (таблица 2).

Таблица 2 – Основные способы убийства

№ п/п	Способ убийства
1	Удары бытовыми предметами хозяйственного потребления, которые по своим техническим характеристикам могут убить человека (топор, молоток, арматура, камни и прочее).
2	Удары ножами.
3	Смерть путем асфиксии, при этом в большинстве случаев используются ремни, шнуры от электроприборов.
4	Удары руками и ногами.

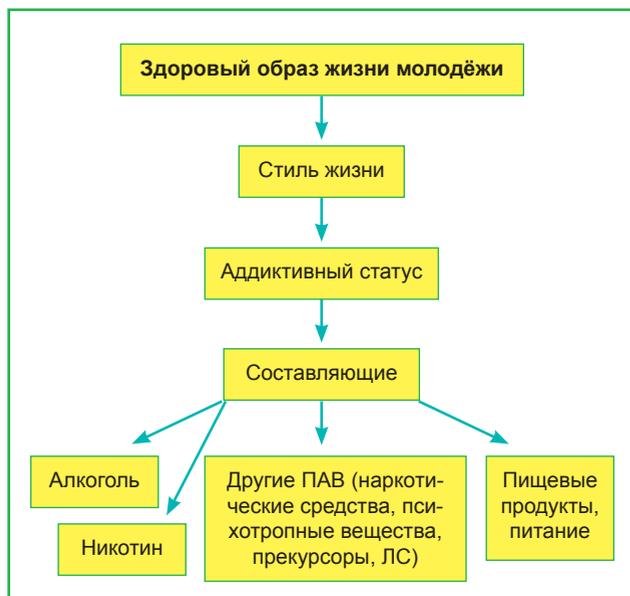


Рисунок 5 – Составляющие аддитивного статуса, которые влияют на здоровый образ жизни молодежи

Следует отметить, что среди предметов посягательства во время совершения корыстного правонарушения несовершеннолетними преобладают деньги, ценности, изделия из золота, цветных или черных

металлов, бытовые предметы, личные вещи потерпевших [22].

Приведенные факты подтверждают существование причинно-следственных связей между злоупотреблением ПАВ, формированием аддитивной зависимости и совершением правонарушений молодежью 16-17 лет [22].

По результатам проведенных исследований выделены факторы первичной профилактики в формировании здорового образа жизни молодежи, а также изучены составляющие аддитивного статуса, которые влияют на него (рисунок 5).

Результаты исследования показали, что здоровый образ жизни – это активная деятельность людей, направленная на сохранение и улучшение здоровья, оздоровление организма, борьбу с вредными привычками, факторами риска для здоровья, формирование позитивной психологической установки на сохранение, укрепление и приумножение не только собственного здоровья, но и здоровья окружающих.

Одной из важных составляющих осуществления безопасной и персонализированной фармакокоррекции заболеваний (в соответствии со сборником инструкций «Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр») [т. 2, ВОЗ, Женева, 1995, с. 21]

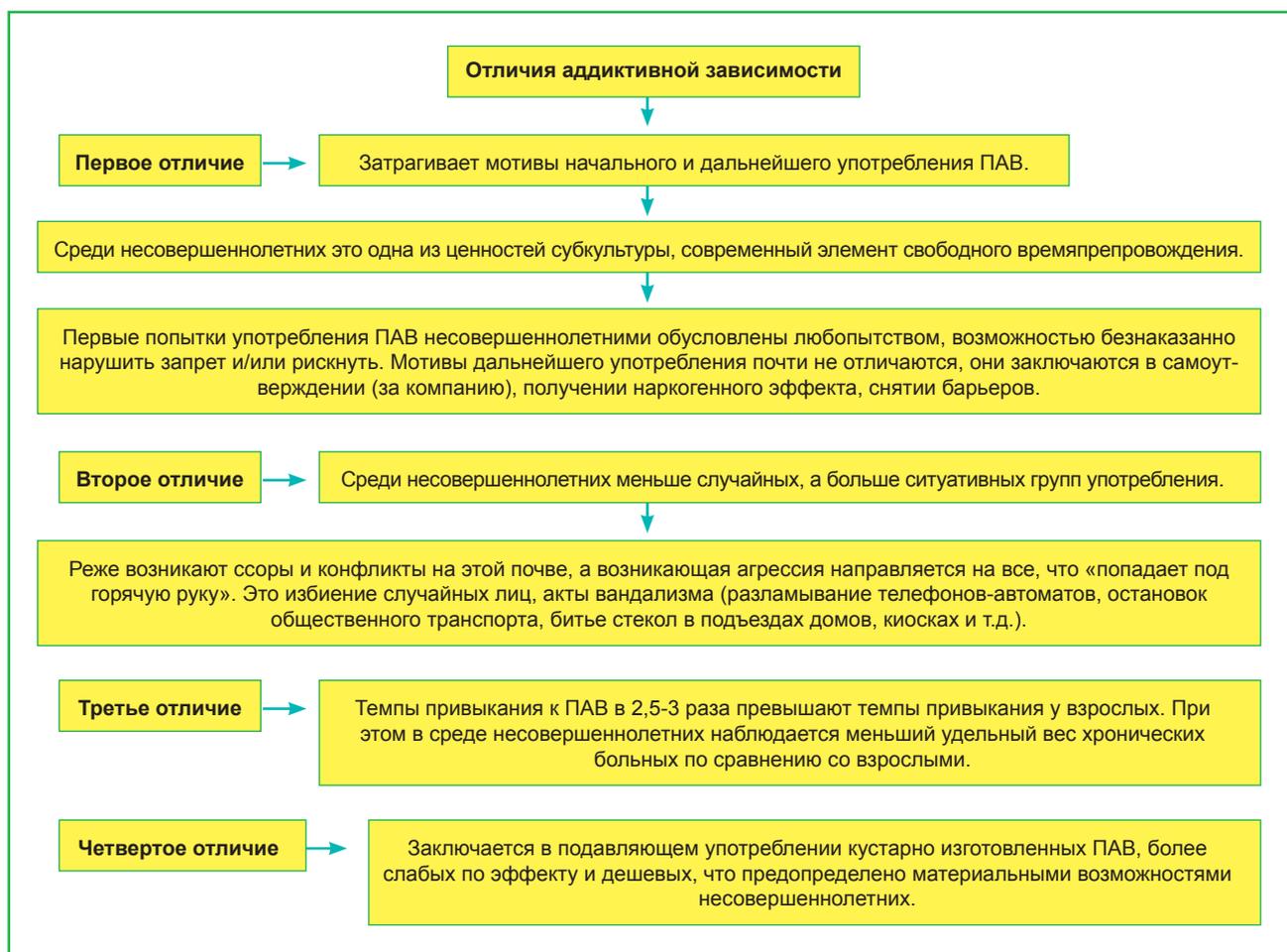


Рисунок 6 – Основные отличия аддитивной зависимости у несовершеннолетних

у пациентов разного возраста является назначение необходимых ЛС разных КППГ и номенклатурно-правовых групп (НППГ) в соответствующей дозе. Поэтому особое внимание специалистам медицины и фармации следует обращать на правильность применения и дозирования ЛС с психоактивными свойствами, в состав которых входят:

- наркотические средства;
- психотропные вещества;
- прекурсоры;
- ядовитые и сильнодействующие вещества.

Следует отметить, что нерациональное употребление психоактивных ЛС, особенно безрецептурной НППГ, в рамках самолечения приводит к возникновению новых видов аддиктивной зависимости, характеризующихся более тяжелыми побочными эффектами, чем классические ее виды. К примеру, опиоидная, каннабиноидная зависимость.

Новые виды аддиктивной зависимости могут возникать в результате нерационального употребления психоактивных лекарственных средств, в несоответствии их дозы. Например, аддитивная зависимость в результате злоупотребления антидепрессантами (кокасиловая зависимость) или в результате злоупотребления продуктами модификации ПАВ, которые входят в состав ЛС. Это и аддиктивная зависимость в результате злоупотребления продуктами модификации эфедрин [17,22].

При этом следует заметить, что развитие аддиктивной зависимости вследствие нерационального назначения (употребления) психоактивных ЛС характеризуется сначала их злоупотреблением в несоответственных дозах, а затем продуктами модификации ПАВ.

Одним из примеров развития аддиктивной зависимости в результате нерационального употребления психоактивных ЛС является употребление кодеиносодержащих ЛС. Употребление ПАВ решительно вошло в культуру отдыха молодежи, растет количество несовершеннолетних, для которых употребление ПАВ становится смыслом жизни. Однако не все молодые люди переходят от одной стадии наркотизации к другой. Установлено, что одной из основных причин, способствующих распространению наркотизации, является доступность ПАВ разных КППГ как по судебно-фармацевтическому, так и по экономическому критериям [20].

Следует отметить, что при злоупотреблении ПАВ у молодежи наблюдается ряд отличий в формировании аддиктивной зависимости (рисунок 6) [19].

Наиболее доступными ПАВ для несовершеннолетних являются алкогольные напитки и ЛС, которые обладают психоактивными свойствами. Первая проба алкоголя происходит у несовершеннолетних в возрасте 9 лет, при этом степень злоупотребления этим ПАВ имеет эпизодический характер.

С возрастом частота приема алкогольных напитков увеличивается: до 17-18 лет у 9,4% от всего чис-

ла молодежи наблюдается уже сформированная зависимость от алкоголя.

Среди несовершеннолетних в возрасте 12 лет выявлено сочетанное злоупотребление ЛС, имеющих психоактивные свойства, с целью усиления эйфоризирующего эффекта алкоголя. Частота приема ЛС с психоактивными свойствами с возрастом увеличивается. При этом регулярное употребление ЛС с психоактивными свойствами у несовершеннолетних наблюдается в 3,2% случаев. Это дает возможность констатировать, что среди несовершеннолетних наблюдается развитие аддиктивной зависимости от немедицинского употребления ЛС с психоактивными свойствами, а также сочетанного употребления указанных ЛС с алкогольными напитками с целью усиления эйфоризирующего эффекта [11,19-22].

Таким образом, проведенные на государственном уровне за последние годы мероприятия в целях уменьшения доступности ЛС с психоактивными свойствами для несовершеннолетних в виде ужесточения режима контроля над ними не привели к уменьшению числа несовершеннолетних, имеющих аддиктивную зависимость.

## ВЫВОДЫ

Изучены главные задачи и направления европейской стратегии «Здоровье и развитие детей и подростков». Приведены основные методические рекомендации из серии «Фармацевтическое право» относительно предупреждения распространения алкоголизма, наркомании, которые необходимо использовать в учебном процессе общеобразовательных и высших учебных заведений.

Проведен судебно-фармацевтический анализ случаев отравления ПАВ алкоголем среди молодежи (231 история болезни). При распределении по гендерному признаку всех случаев отравления ПАВ алкоголем установлено, что 63% случаев наблюдается среди пациентов мужского пола, а 37% – среди женского пола. В обеих гендерных группах пик отравлений ПАВ алкоголем приходится на критический возраст – 17 лет.

Установлено, что каждое 8-9 преступление совершается лицом, не достигшим 18 лет. Определено, что правонарушения находятся в прямой зависимости от причинно-следственных связей с заболеваемостью несовершеннолетних, а также злоупотреблением ПАВ:

- 1) 56,8% несовершеннолетних во время совершения правонарушений находилось в состоянии алкогольного опьянения;
- 2) 5,1% – наркотического опьянения;
- 3) 1,7% – под действием ПАВ.

С позиции судебной фармации приведено разъяснение профилактики аддиктивной зависимости при формировании здорового образа жизни у молодежи. Определено, что одним из стратегических направлений государственной политики сегодня является

предупреждение распространения аддиктивной зависимости среди несовершеннолетних и проведение персонализированной фармацевтической коррекции этой зависимости.

### SUMMARY

**SHAPOVALOVA V.A.<sup>1</sup>, SHAPOVALOV V.V.<sup>2</sup>,  
MOVSISAN A.G.<sup>1</sup>, OSINTSEVA A.A.<sup>1</sup>,**

*Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of medical and pharmaceutical law, and general clinical pharmacy Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education<sup>1</sup>, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacy Department of Health Kharkiv Regional State Administration<sup>2</sup>, Candidates for a degree of department medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education<sup>1</sup>, Ukraine*

### FORENSIC-PHARMACEUTICAL STUDY OF RISKS, INFLUENCING

## ON DEVELOPMENT OF ADDICTIVE ADDICTION OF DEPENDENCE FOR YOUNG PEOPLE

Direct dependence is set between poisoning from a psychoactive substances alcohol and by age of patient. Determined the existence of a causal relationship between age and youth quantitative indicators of poisoning with the psychoactive substance alcohol, with increasing patients' age increased the incidence of alcohol abuse and the number of poisoning by this substance. From position of forensic pharmacy studies of cases of poisoning of peahens an alcohol are undertaken among minor patients by the study of hospital charts. The constituents of addictive addiction status, that influence on the healthy way of life of young people, and also risk, rendering affecting development of addictive addiction dependence for young people, are studied.

**Key words:** forensic pharmacy, risk, prevention of addictive addiction, psychoactive substances, alcohol, healthy lifestyles, youth.

#### Литература:

1. Васина Ю.В. Организационные исследования судебной фармации относительно противодействия наркотизации молодежи психоактивными веществами: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / Ю. В. Васина. – Харьков, 2009. – 24 с.
2. ВОЗ определяет риски для здоровья молодых людей. // Еженедельник «Аптека». – 2010. – №33 (754). – С. 15.
3. Головкин Б.М. Типовые проявления убийства с корыстными мотивами, которые совершаются несовершеннолетними. / Б.М. Головкин. // Современные направления профилактики и актуальные проблемы расследования преступлений, которые совершаются несовершеннолетними: мат. науч.-практ. сем., 30 мая. 2009 г. – Х.: 2009, с. 47-51.
4. Декларация прав ребенка [Электронный ресурс]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/childdec.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/childdec.shtml).
5. Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков». – Копенгаген: ВОЗ, 2005, 23 с.
6. Закон Украины «Об охране детства» №2402-III от 26 апреля 2005 г. [Электронный ресурс]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
7. Информационно-публицистический ресурс «Нет наркотикам». [Дата открытия]: [http://www.narkotiki.ru/lessons\\_5378.html](http://www.narkotiki.ru/lessons_5378.html).
8. Конвенция ООН про правам ребенка [Электронный ресурс]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
9. Конституция Украины. // Фармацевтическое право и доказательная фармация в системе правоотношений государство – закон – изготовитель – оптовик – менеджер – врач – контролирующие и правоохранительные органы: материалы науч.-практ. конф. (16 ноября 2007 г., м. Харьков). / Под ред. В.А. Шаповаловой, В.П. Черных, В.В. Шаповалова и др. – С. 195-214.
10. Криминальный кодекс Украины. // Фармацевтическое право и доказательная фармация в системе правоотношений государство – закон – изготовитель – оптовик – менеджер – врач – пациент – провизор – лекарство – контролирующие и правоохранительные органы: материалы науч.-практ. конф. (Харьков, 16 ноября 2007 г.). – Х., 2007. – С. 214-274.
11. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии. / Под ред. В.А. Шаповаловой, П.В. Волошина, А.В. Стефанова и др. – Харьков: Факт, 2003, 784 с.
12. Минко А.И. Наркология в вопросах и ответах. / А.И. Минко, И.В. Линский. – Ростов-на-Дону: Феникс, Харьков: Форсинг, 2003, 480 с.
13. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. / [В.А. Шаповалова, И.К.Сосин, В.В. Шаповалов и др.] // Фармацевтическое право в наркологии. – Х.: Изд-во Факт, 2004, с. 736.
14. Международный пакт о гражданских и политических правах. [Электронный ресурс]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pactpol.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactpol.shtml).
15. Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах. [Электронный ресурс]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pactecon.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactecon.shtml).
16. Подростковая наркомания как один из основоположных факторов развития преступности. / В.В. Шаповалов (мл.), Е.И. Голянд, Ю.И. Никоненко, Ю.В. Васина // Лекарства Украины. – 2007. – №112. – С. 70-71.
17. Приказ МЗ Украины от 13.09.2010 г. №769 «Концепция развития фармацевтического сектора в отрасли охраны здоровья Украины на 2011-2020 годы». [Электронный ресурс]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
18. Приказ МЗ Украины от 21.09.2009 г. №681 «Об утверждении клинических протоколов относительно получения медицинской помощи по специальности «Наркология». [Электронный ресурс]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
19. Судебная и доказательная фармация: режим контроля лекарственных средств для фармакокоррекции аддиктивной зависимости несовершеннолетних: Метод. реком. (серия: Фармацевтическое право). / В.В. Шаповалов (мл.), О.А. Курижева, В.В. Шаповалов и др. – Х., 2011, 48 с.

20. Судебная и доказательная фармация: режим контроля лекарственных средств для фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома: Метод. реком. (серия: Фармацевтическое право) / В.В. Шаповалов (мл.), В.А. Шаповалова, В.В. Шаповалов, Е.В. Шувера. – Х.: 2012, 16 с.
21. Судебно-фармацевтическое изучение особенностей злоупотребления психоактивными веществами среди наркобольных женщин: Метод. реком. / В.А. Радионова, В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова. – Х.: ВБ «Фактор», 2012, 60 с.
22. Судебно-фармацевтический мониторинг правонарушений, совершенных несовершеннолетними: Метод. реком. с грифом ДСК (серия: Фармацевтическое право) / В.В. Шаповалов (мл.), О.А. Курижева, В.В. Шаповалов и др. – Х.: 2011, 40 с.
23. Фармацевтическое право: нормативно-правовая характеристика пищевых продуктов. Учебно-методический учебник для самостоятельной работы провизоров-слушателей, которые проходят обучение по специальностям «Организация и управление фармацией», «Общая фармация», «Клиническая фармация» и врачей лечебного, педиатрического, стоматологического профиля на тематических циклах. / В.А. Шаповалова, Н.Г. Малинина, А.Г. Мовсисян. – Харьков: ХМАПО, 2015, 35 с.
24. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтический анализ связи наркотизации молодежи с преступлениями. / В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, Ю.В. Васина // Современные проблемы дерматовенерологической и косметологической помощи в условиях реформирования охраны здоровья: сб. науч. работ – Х.: 2009, с. 329-331.
25. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтическое исследования наркопреступности среди несовершеннолетних во время проведения досудебного следствия. / В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова, О.А. Курижева // Юридический журнал. – 2010. – №5. – С. 51-53.
26. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтическое изучение последствий злоупотребления курительными смесями (спайсы), в состав которых входят психоактивные вещества: Метод. реком. (серия: Фармацевтическое право) / В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, М.Ю. Сухая. – Х.: 2012, 40 с.
27. Chao A.M. Smoking status and psychosocial factors in binge eating disorder and bulimia nervosa. / A.M. Chao, M.A. White, C.M. Grilo // Eating Behaviors. – 2015. – №9 (21). – P. 54-58.
28. Ryschenko O.O. Medical and pharmaceutical law: the formulary system in Ukraine [Electronic resource] / O.O. Ryschenko, V.O. Shapovalova, V.V. Schapovalov // E-Journal: Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and their practical application». – 2013. – Vol. J21306-016. – P. 96-101. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/sworld-journal/2227-6920/j213/20935-j21306>.

**Reference:**

1. Vasina YU.V. Organizacionnye issledovaniya sudebnoj farmacii odnositel'no protivodejstviya narkotizacii molodezhi psihoaktivnymi veshchestvami: avtoref. dis. na soiskanie nauk. stepeni kand. farmac. nauk: spec. 15.00.01 «Tekhnologiya lekarstv ta organizaciyi farmacevticheskogo dela» / YU. V. Vasina. – Har'kov, 2009. – 24 s.
2. VOZ opredelyaet riski dlya zdorov'ya molodyh lyudej. // Ezhenedel'nik «Apteka». – 2010. – №33 (754). – S. 15.
3. Golovkin B.M. Tipovye proyavleniya ubijstva s korystnymi motivami, kotorye sovershayutsya nesovershennoletnimi. / B.M. Golovkin. // Sovremennye napravleniya profilaktiki i aktual'nye problemy rassledovaniya prestuplenij, kotorye sovershayutsya nesovershennoletnimi: mat. nauk.-prakt. sem., 30 maya. 2009 g. – H.: 2009, s. 47-51.
4. Deklaraciya prav rebenka [EHlektronnyj resurs]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/childdec.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/childdec.shtml).
5. Evropejskaya strategiya «Zdorov'e i razvitie detej i podrostkov». – Kopengagen: VOZ, 2005, 23 s.
6. Zakon Ukrainy «Ob ohrane detstva» №2402-III ot 26 aprelya 2005 g. [EHlektronnyj resurs]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
7. Informacionno-publicisticheskij resurs «Net narkotikam» [EHlektronnyj resurs]: [http://www.narkotiki.ru/lessons\\_5378.html](http://www.narkotiki.ru/lessons_5378.html).
8. Konvenciya OON pro pravam rebenka [EHlektronnyj resurs]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
9. Konstituciya Ukrainy. // Farmaceuticheskoe pravo i dokazatel'naya farmaciya v sisteme pravootnoshenij gosudarstvo – zakon – izgotovitel' – optovik – menedzher – vrach – kontroliruyushchie i pravoohranitel'nye organy: materialy nauch.-prakt. konf. (16 noyabrya 2007 g., m. Har'kov). / Pod red. V.A. SHapovalovoj, V.P. CHernyh, V.V. SHapovalova i dr. – S. 195-214.
10. Kriminal'nyj kodeks Ukrainy. // Farmaceuticheskoe pravo i dokazatel'naya farmaciya v sisteme pravootnoshenij gosudarstvo – zakon – izgotovitel' – optovik – menedzher – vrach – pacient – provizor – lekarstvo – kontroliruyushchie i pravoohranitel'nye organy: materialy nauch.-prakt. konf. (Har'kov, 16 noyabrya 2007 g.). – H., 2007. – S. 214-274.
11. Lekarstvennye sredstva v nevrologii, psihiatrii i narkologii. / Pod red. V.A. SHapovalovoj, P.V. Voloshina, A.V. Stefanova i dr. – Har'kov: Fakt, 2003, 784 s.
12. Minko A.I. Narkologiya v voprosah i otvetah. / A.I. Minko, I.V. Linskij. – Rostov-na-Donu: Feniks, Har'kov: Forsing, 2003, 480 s.
13. Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra. / [V.A. SHapovalova, I.K. Sosin, V.V. SHapovalov i dr.] // Farmaceuticheskoe pravo v narkologii. – H.: Izd-vo Fakt, 2004, s. 736.
14. Mezhdunarodnyj pakt o grazhdanskih i politicheskikh pravah [Jelektronnyj resurs]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pactpol.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactpol.shtml).
15. Mezhdunarodnyj pakt ob jekonomicheskikh, social'nyh i kul'turnyh pravah [Jelektronnyj resurs]: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pactecon.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactecon.shtml).
16. Podrostkovaja narkomanija kak odin iz osnovopolozhnyh faktorov razvitija prestupnosti. / V.V. Shapovalov (ml.), E.I. Goljand, Ju.I. Nikonenko, Ju.V. Vasina // Lekarstva Ukrainy. – 2007. – №112. – S. 70-71.
17. Prikaz MZ Ukrainy ot 13.09.2010 g. №769 «Konceptiya razvitija farmacevticheskogo sektora v otrasli ohrany zdorov'ja Ukrainy na 2011-2020 gody». [Jelektronnyj resurs]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
18. Prikaz MZ Ukrainy ot 21.09.2009 g. №681 «Ob utverzhenii klinicheskikh protokolov odnositel'no poluchenija medicinskoj pomoshhi po special'nosti «Narkologija». [Jelektronnyj resurs]: <http://zakon.rada.gov.ua>.
19. Sudebnaja i dokazatel'naja farmaciya: rezhim kontrolja lekarstvennyh sredstv dlja farmakokorekcii additivnoj zavisimosti nesovershennoletnih: Metod. rekom. (serija: Farmaceuticheskoe pravo) / V.V. Shapovalov (ml.), O.A. Kurizheva, V.V. Shapovalov i dr. – H., 2011, 48 s.
20. Sudebnaja i dokazatel'naja farmaciya: rezhim kontrolja lekarstvennyh sredstv dlja farmakokorekcii alkogol'nogo abstinentskogo sindroma: Metod. rekom. (serija: Farmaceuticheskoe pravo) / V.V. Shapovalov (ml.), V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov, E.V. Shuvera. – H.: 2012, 16 s.

20. Судебная и доказательная фармация: режим контроля лекарственных средств для фармакокоррекции алкогольного абстинентного синдрома: Метод. реком. (серия: Фармацевтическое право) / V.V. Shapovalov (ml.), V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov, E.V. Shuvera. – H.: 2012, 16 s.

21. Судебно-фармацевтическое изучение особенностей злоупотребления психоактивными веществами среди наркобольшинственных: Метод. реком. / V.A. Radionova, V.V. Shapovalov (ml.), V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova. – H.: VB «Faktor», 2012, 60 s.

22. Судебно-фармацевтический мониторинг правонарушений, совершаемых несовершеннолетними: Метод. реком. с грифом ДСК (серия: Фармацевтическое право) / V.V. Shapovalov (ml.), O.A. Kurizheva, V.V. Shapovalov i dr. – H.: 2011, 40 s.

23. Фармацевтическое право: нормативно-правовая характеристика пищевых продуктов. Учебно-методический учебник для самостоятельной работы провизоров-слухатеley, которые проходят обучение по специальностям «Организация и управление фармацией», «Общая фармация», «Клиническая фармация» и врачей лечебного, педиатрического, стоматологического профиля на тематических циклах. / V.A. Shapovalova, N.G. Malinina, A.G. Movsisjan. – Har'kov: HMAPO, 2015, 35 s.

24. Shapovalov V.V. Судебно-фармацевтический анализ связи наркотизации молодежи с преступлениями. / V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, Ju.V. Vasina // Sovremennye problemy dermatovenerologicheskoy i kosmetologicheskoy pomoshhi v usloviyah reformirovaniya ohrany zdorov'ya: sb. nauk. rabot – H.: 2009, s. 329-331.

25. Shapovalov V.V. Судебно-фармацевтическое исследование наркоступности среди несовершеннолетних во время проведения досудебного следствия. / V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, O.A. Kurizheva // Juridicheskij zhurnal. – 2010. – №5. – S. 51-53.

26. Shapovalov V.V. Судебно-фармацевтическое изучение последствий злоупотребления курительными смесями (спайсы), в состав которых входят психоактивные вещества: Метод. реком. (серия: Фармацевтическое право) / V.V. Shapovalov, V.O. Shapovalova, M.Ju. Suhaja. – H.: 2012, 40 s.

27. Chao A.M. Smoking status and psychosocial factors in binge eating disorder and bulimia nervosa. / A.M. Chao, M.A. White, C.M. Grilo // Eating Behaviors. – 2015. – №9 (21). – R. 54-58.

28. Ryschenko O.O. Medical and pharmaceutical law: the formulary system in Ukraine [Electronic resource] / O.O. Ryschenko, V.O. Shapovalova, V.V. Schapovalov // E-Journal: Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and their practical application». – 2013. – Vol. J21306-016. – R. 96-101. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/sworld-journal/2227-6920/j213/20935-j21306>.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### В Китае началась общенациональная проверка вакцин

В китайской провинции Шандунь (Shandong) весной 2016 года задержали главарей преступной группировки, которая приобретала лекарства у лицензированных и нелегальных поставщиков и затем по более высокой цене перепродавала их нелегальным распространителям, а также региональным центрам по контролю и предотвращению болезней, сообщает информационное агентство «Синьхуа». Как выяснилось, преступниками управляли женщина, бывший врач, и ее дочь, окончившая медицинский институт.

Четыре месяца спустя китайские органы здравоохранения приступили к общенациональной инспекции вакцинаций. Власти будут отслеживать закуп, распределение вакцин и записи о проведении вакцинаций.

Проверкам подвергнется 20% больниц и клиник, где делают прививки.

Вакцины, по информации правоохранительных органов, закупались у производителей с соответствующими лицензиями, однако условия их хранения и транспортировки не соблюдались, что могло привести к побочным эффектам и даже смерти пациентов при вакцинации.

Преступное сообщество действовало в 24 китайских провинциях с 2011 года. Общая сумма совершенных сделок составляет около \$88 миллионов (570 миллионов юаней). Преступников задержали еще в апреле 2016 года, но только сейчас информация была обнародована.

Китайским фармацевтическим компаниям и медучреждениям было дано указание в срок до 25 марта найти конкретные препараты, продажей которых занималась группировка. Это 12 вакцин, 2 вида иммуноглобулина и 1 препарат терапевтического назначения. Среди лекарственных средств в списке были указаны вакцины от полиомиелита и менингита, а именно после этих прививок в начале марта в Китае умер 4-летний мальчик.

За последние несколько лет это далеко не первый скандал в стране, касающийся системы здравоохранения. Один из наиболее вопиющих случаев произошел в 2008 году, когда в смеси для кормления младенцев был обнаружен меламин. Тогда пострадали 300 000 детей, шестеро скончались.

[msdportal.ru](http://msdportal.ru)



## АЙКАН АКАНОВ:

ВРАЧ, ПЕДАГОГ, УЧЕНЫЙ

Прошло совсем немного времени, как ушел из жизни профессор, доктор медицинских наук Айкан Аканович АКАНОВ, много лет занимавший пост ректора Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.



А.А. АКАНОВ

Он был не только высокопрофессиональным врачом-терапевтом, но и прекрасным педагогом и блестящим организатором, сумевшим переформатировать старейший университет страны в соответствии с лучшими мировыми образовательными стандартами. В течение многих лет являлся членом редакционного совета журнала «Фармация Казахстана».

Айкан Аканович окончил Алматинский государственный медицинский институт в 1974 году по специальности «Лечебное дело». Работал врачом-терапевтом, заведующим поликлиникой Кегенской ЦРБ Алматинской области (1975-1978).

С 1978 года занимался научной деятельностью в КазНИИ кардиологии. В 1984 году окончил Алматинский институт иностранных языков. В 1986 году защитил кандидатскую диссертацию, в 1992 – докторскую диссертацию на тему «Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний среди сельского населения Республики Казахстан».

1994-1995 гг. – начальник Управления науки, образования и медицинских кадров МЗ РК. В 1996 году был переведен в Аппарат Правительства РК на долж-

ность заместителя заведующего отделом социально-культурного развития. В 1997 году – вице-министр здравоохранения, с 1998 по 1999 годы – первый заместитель председателя Комитета здравоохранения Министерства здравоохранения, образования, культуры и спорта. В 1999-2001 годы – генеральный директор Национального центра проблем формирования здорового образа жизни.

С 2001 года – заведующий сектором здравоохранения канцелярии Премьер-министра РК, с 2002 по 2004 годы занимал должность генерального директора Национального центра проблем формирования здорового образа жизни.

2004-2006 годы – первый заместитель Министра здравоохранения РК, 2006-2007 годы – директор НИИ общественного здравоохранения, 2007-2008 годы – визитинг-профессор Нагасакского университета (Япония).

С 2008 по 2016 год – ректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, с 1996 по 2000 годы – эксперт ВОЗ.

Автор 400 научных работ, в том числе 82 монографий. Подготовил 17 кандидатов и 15 докторов медицинских наук.