

asthma. // Duodecim. 2004. Vol. 120. № 20. P. 2373-2374.

17. **Mantovani A.** Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas. // Blood. 2006. Vol. 108. № 2. P. 408-409.

18. **Mosser D.M.** The many faces of macrophage activation. // J. of Leukocyte Biology. 2003. Vol. 73. P. 209-212.

19. **Munder M., Eichmann K., Modolell M.** Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4+ T cells correlates with Th1/Th2 phenotype. // J. Immunol. 1998. Vol. 160. № 11. P. 5347-5354.

20. **Netea M.G., Van der Meer J.W.M., Sutmoller R.P., Adema G.J., Kullberg B.-J.** From the Th1/Th2 paradigm towards a Toll-like receptor/Thelper bias. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005. Vol. 49. № 10. P. 3991-3996.

21. **Otterlei M., Ostgaard K., Skjåk-Braek G.** Induction of cytokine production

from human monocytes stimulated with alginate. // J. Immunother. 1991. Vol. 10. P. 286-291.

22. **Paul W.E.** Th1 fate determination in CD4+ T cells: notice is served of the importance of IL-12! // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 4435-4436.

23. **Son E.H., Moon E.Y., Rhee D.K., Pyo S.** Stimulation of various functions in murine peritoneal macrophages by high mannuronic acid-containing alginate (HMA) exposure in vivo. // Int. Immunopharmacol. 2001. Vol. 1. P. 147-154.

24. **Yang D., Jones K.S.** Effect of alginate on innate immune activation of macrophages. // J. Biomed Mater Res. 2009. Vol. 90. № 2 P. 411-419.

25. **Yokozeki B.H., Ghoreishi M., Takagawa S., Takayama K., Satoh T., Katayama I., Takeda K., Akira S., Nishioka K.** Signal transducer and activator of transcription 6 is essential in the induction of contact hypersensitivity. // J. Exp. Med. 2000. Vol. 191. № 6. P. 995-1004.

Influence of calcium alginate on Th1 and Th2 immune responses

M.G. Danilets, Y.P. Belsky, N.V. Belska, E.S. Trofimova, E.G. Uchasova, A.A. Ligatcheva, A.N. Ivanova, V.V. Kovalev, Y.S. Khotimchenko

Data of the experimental study of effect calcium alginate with a molecular weight 403 kDa on murine macrophages and Th1/Th2 immune responses has been shown here. It had been demonstrated that calcium alginate affects no on IL-12 production by murine macrophages and its arginase activity, but suppresses of IL-10 and stimulates of NO production by ones. Injections of calcium alginate in animals resulted in activation of Th1 response, induced by sheep red blood cells, but decrease of weight of Th2 anaphylaxis induced by ovalbumine.

Key words: cytokine; Th1/Th2 immune responses; macrophage.

Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС

Е.А. Волкова¹, И.Е. Шохин^{1,2}, Г.В. Раменская^{1,2}, А.Ю. Савченко²

¹ – ГОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова Минздрава России

² – ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России

Контактная информация: Алла Юрьевна Савченко alursav@mail.ru

Статья посвящена биорелевантным средам, применяемым при проведении испытания «Растворение». Приведены состав и методики приготовления современных биорелевантных сред, моделирующих кишечный сок натощак и после еды – FeSSIF, FaSSIF. Описаны особенности растворения ЛС различных классов биофармацевтической классификационной системы (БКС) в данных средах. Показаны возможные области применения биорелевантных сред.

Ключевые слова: тест «Растворение», биорелевантные среды, биофармацевтическая классификационная система (БКС), FeSSIF, FaSSIF, биолейвер, абсорбция.

На протяжении последних 30 лет испытание «Растворение» стало одним из важнейших инструментов в области контроля качества лекарственных средств [23]. В настоящее время новым направлением применения данного теста стало его использование с целью оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) (процедура «биолейвер») [25]. В то же время, для некоторых ЛС применение классических фармакопейных буферных растворов не отражает их поведения в условиях *in vivo* с достаточной степенью достоверности [12]. Для решения данной проблемы были разработаны так называемые биорелевантные среды растворения (biorelevant media), позволяющие моделировать поведение ЛС, их растворение и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Биорелевантные среды растворения

Биорелевантные среды – это среды растворения, максимально приближен-

ные к внутренним жидкостям человеческого организма (кишечный, желудочный сок) по химическому составу и по физико-химическим свойствам (рН, осмолярность, буферная ёмкость, поверхностное натяжение).

Использование данных сред позволяет максимально приблизить результаты испытаний *in vitro* к показателям *in vivo* и расширить спектр исследований, включающих в себя растворение препаратов.

При проведении теста «Растворение», в отличие от традиционных буферных растворов, с помощью биорелевантных сред возможно смоделировать влияние приёма пищи на скорость и полноту растворения препаратов. Более того, применение данных сред для препаратов, относящихся ко 2 и 4 классам биофармацевтической классификационной системы (БКС), наглядно продемонстрировало сходство корреляции профилей растворения *in vitro* и фармакокинетических кривых *in vivo*, а также позволило пред-

сказать поведение липофильных, мало-растворимых веществ и абсорбцию ЛВ, относящихся к 3 классу БКС [21, 22].

Впервые о биорелевантных средах упоминается на 11 ежегодном собрании ассоциации учёных-фармацевтов в Сизтле, США в 1996 году [5]. Вышедшая на

основании данного выступления в 1998 г. публикация впервые предлагает состав «физиологических сред» для моделирования кишечного сока натощак и после еды (fasted state simulation in-testinal fluid, FaSSIF and fed state simulation intestinal fluid, FeSSIF) (табл. 1).

Таблица 1

Первый состав биорелевантных сред

FaSSIF		FeSSIF	
Натрия таурохолат	3 мМоль/л	Натрия таурохолат	15мМоль/л
Лецитин	0,75 мМоль/л	Лецитин	3,75 мМоль/л
КН ₂ Р ₀ 4	3,9 г	Кислота уксусная	8,65 г
KCl	7,7 г	KCl	15,2 г
NaOH q.s.	pH 6,5	NaOH q.s.	pH 5,0
Вода деминерализованная q.s.	1 л	Вода деминерализованная q.s.	1 л
Осмоляльность	270±10 мОсмоль	Осмоляльность	635±10 мОсмоль
pH	6,5	pH	5,0

В данном исследовании изучались профили растворения ацетоаминофена (1 класс БКС), метопролола (1 класс БКС), даназола (2 класс БКС), мифенаминовой кислоты (2 класс БКС) и кетоназола (2 класс БКС) в различных средах: вода, FaSSIF, FeSSIF, средах, имитирующих желудочный и кишечный сок, приготовленных согласно Фармакопее США (USP 23-NF 18) [18] (Simulated Intestinal Fluid sine pancreatin SIFsp, Simulated Gastric Fluid with/without pepsin SGF/SGFsp), и молоко. Во всех случаях использовался аппарат «Лопастная мешалка», рекомендованный USP. Согласно результатам эксперимента, использование сложных комплексных биорелевантных сред при проведении теста «Растворение» для препаратов 1 класса БКС является неоправданным, поскольку препараты обладают высокой растворимостью и проницаемостью; профили их раство-

рения одинаковы при использовании как FaSSIF, FeSSIF, так и более простых сред – SGFsp. Однако для препаратов 2 класса БКС существенную роль в их растворении и абсорбции играет ионизация и кислотно-основные свойства. Для веществ нейтрального и слабокислого характера принципиально их поведение в кишечнике натощак, т.е. использование FaSSIF в исследованиях является принципиальным. Для веществ слабоосновного характера важно поведение как в желудке, так и в кишечнике натощак, т.е. исследования должны проводиться в средах SGFsp и FaSSIF.

В вышедшей ранее статье [3] предлагался слегка измененный состав биорелевантных сред. Однако принципиальных различий составы (табл. 2), предложенные Дженнифер Дрессман (Dressman Jennifer, Institute of Pharmaceutical Technology, Johann Wolfgang Goethe University), не имеют.

Таблица 2

Состав биорелевантных сред, разработанный Dressman

FaSSIF		FeSSIF	
Натрия таурохолат	5 мМоль/л	Натрия таурохолат	15мМоль/л
Лецитин	1,5 мМоль/л	Лецитин	4 мМоль/л
КН ₂ Р ₀ 4	0,029 моль/л	Кислота уксусная	0,144 моль/л
KCl	0,22 моль/л	KCl	0,19 моль/л
NaOH q.s.	pH 6,8	NaOH q.s.	pH 5,0
Вода деминерализованная q.s.	1 л	Вода деминерализованная q.s.	1 л
Осмоляльность	280-310 мОсмоль	Осмоляльность	485-535 мОсмоль
Буферная ёмкость	10±2 Ммоль/л	Буферная ёмкость	76±2 Ммоль/л
pH	6,5	pH	5,0
FaSSGF			
HCl		0,01-0,05 моль/л	
Натрия лаурилсульфат		2,5 г	
NaCl		2 г	
Вода деминерализованная q.s.		1 л	

В вышедших в 2000-2002 гг. работах [4, 10, 12, 14, 15] было наглядно продемонстрировано преимущество использования биорелевантных сред для предсказания поведения *in vivo* малорастворимых веществ слабоосновного характера, а также липофильных веществ. Экспериментальные данные, полученные в данных исследованиях, стали основой для последующих разработок в области прогнозирования растворения и абсорбции различных классов БКС препаратов для внутреннего применения.

Наибольшая заинтересованность европейской научной общественности биорелевантными средами приходится на период, начиная с 2004 г., после того как в мае выходят две примечательные статьи. Материал одной из них посвящен сравнительному анализу фосфатного буфера, используемого для проведения теста «Растворение» и рекомендованного USP 26-NF 21 [19] состава искус-

ственного кишечного сока (SIF) [17]. Как выяснилось, одно лишь изменение ионных пропорций (Na⁺ и K⁺) не влияет на профили растворения препаратов. Вышедшая короткая обзорная статья, посвященная изысканиям группы учёных под предводительством Дженнифер Дрессман в области биорелевантных сред, наглядно продемонстрировала принципиальную разницу составов сред растворения, позволяющую максимально приблизить результаты исследований *in vitro* к прогнозируемому проведению препаратов *in vivo* [13].

Ключевым моментом в понимании особенностей кинетики растворения является осознание роли предложенных в составе среды лецитина и соли желчной кислоты – натрия таурохолата. Присутствующие в кишечном соке человека желчные кислоты эмульгируют ряд соединений, повышая их проницаемость для стенки кишечника за счет образования

мицеллярного раствора липидов в водной среде. Таким образом, в тонком кишечнике достигается максимальная абсорбция липофильных веществ, которая не будет отражена *in vitro* при использовании одних лишь фармакопейных буферных растворов. Эти данные были подтверждены рядом исследований, причем вышедшая в 2010 г. статья показала, что сама структура желчных кислот оказывает минимальное влияние, что обеспечивает гибкость в выборе самой соли как для объяснения механизма действия, так и для изготовления биорелевантных сред [2, 16].

Вышедшие за последние 6 лет публикации, посвященные использованию биорелевантных сред для изучения кинетики растворения препаратов всех классов БКС, наглядно демонстрируют значимость данной разработки. Особо

следует отметить влияние использования биорелевантных сред на поведения веществ, обладающих полиморфизмом [1, 11]. Как выяснилось, уровень растворения таких препаратов на примере карбамазепина выше в FaSSIF, чем в фармакопейном буферном растворе. Это навело ученых на мысль о некоем взаимодействии между препаратом и желчными компонентами среды растворения, которое будет происходить в условиях *in vivo*.

На данный момент предложен модифицированный состав биорелевантных сред, с учетом данных 10-летнего опыта их использования [7, 8]. Эта версия (табл. 3) максимально приближена по свойствам к желудочному и кишечному соку человека и наиболее полно отражает взаимодействия ЛВ и содержимого ЖКТ в условиях *in vivo*.

Таблица 3

Модифицированный состав биорелевантных сред

FaSSIF-V2		FeSSIF-V2	
Состав, мМоль/л		Состав, мМоль/л	
Натрия таурохолата	3	Натрия таурохолата	10
Лецитина	0,2	Лецитина	2
Кислоты малеиновой	19,12	Кислоты малеиновой	55,05
NaOH	34,8	NaOH	81,65
NaCl	68,62	NaCl	125,5
		Глицерилмоноолеата	5
		Натрия олеата	0,8
Свойства		Свойства	
pH	6,5	pH	5,8
Осмоляльность, мОсМоль/кг	180±10	Осмоляльность, мОсМоль/кг	390±10
Буферная ёмкость, мМоль/л	10	Буферная ёмкость, мМоль/л	25
Поверхностное натяжение, мН/м	54,3	Поверхностное натяжение, мН/м	40,5 ±0,2

Методики приготовления биорелевантных сред

У описанных биорелевантных сред имеется 2 недостатка. Первый заключа-

ется в сроке хранения приготовленных растворов, он составляет не более 48 ч. Более того, ряд авторов рекомендует изготавливать среды непосредственно перед исследованиями, что, в свою

очередь, несколько усложняет сам экспериментальный процесс. Также существенную роль на распространение использования биорелевантных сред в общемировой практике играет и экономический аспект. Стоимость натрия таурохолата колеблется в диапазоне от 100 до 300 \$ за кг. Высокая цена компонентов значительно усложняет применение биорелевантных сред в ряде

научно-исследовательских институтов.

Существует несколько вариантов решения поставленных задач. Решение первого недостатка заключается в применении концентратов FaSSIF и FeSSIF [9]. Изначально готовят буферные растворы, так называемые чистые FaSSIF и FeSSIF (blank FaSSIF and FeSSIF), не содержащие лецитина и натрия таурохолата (табл. 4).

Таблица 4

Буферные растворы для приготовления концентратов биорелевантных сред

Blank FaSSIF		Blank FeSSIF	
NaOH	1,74 г	NaOH	20,2 г
NaH2PO4*H2O	19,77 г	Ледяной уксусной кислоты	43,25 г
NaCl	30,9 г	NaCl	59,37 г
Воды очищенной q.s. ad	5 л	Воды очищенной q.s. ad	5 л
pH	6,5	pH	5,0

Для приготовления концентратов также необходим раствор натрия гидроксида для коррекции pH (табл. 5).

Таблица 5

Раствор натрия гидроксида для коррекции pH

NaOH	40,00 г
NaH2PO4*H2O	3,954 г
NaCl	6,186 г
Воды очищенной q.s. ad	1 л

Таблица 6

Концентраты для приготовления биорелевантных сред

Концентрат FaSSIF		Концентрат FeSSIF	
Натрия таурохолата	6,6 г	Натрия таурохолата	16,5 г
Лецитина	2,36 г	Лецитина	5,91 г
Blank FaSSIF	500 г	Blank FeSSIF	500 г

Состав концентратов для приготовления биорелевантных сред приведен в табл. 6. Полученные растворы взбалтывают в течение 4 ч. при комнатной темпе-

ратуре до получения прозрачного раствора. Затем доводят буфером до 1 л (FaSSIF) или до 2 л (FeSSIF). Приготовленные концентраты могут храниться при темпе-

ратуре 4-8°C в течение 3 недель. Соотношения концентратов и буферных растворов для приготовления соответствующих сред приведены в табл. 7 и 8.

Таблица 7

Приготовление FaSSIF из концентратов

Концентрат FaSSIF		
300 г концентрата + 1050 г буфера	300 г концентрата + 1000 г буфера	175 г концентрата + 1050 г буфера
	pH корректируют р-ром натрия гидроксида (табл. 5)	pH корректируют р-ром натрия гидроксида (табл. 5)
	Буфер до 1400 г	Буфер до 1400 г
FaSSIF pH 6,5	FaSSIF pH 6,8	FaSSIF pH 7,2

Таблица 8

Приготовление FeSSIF из концентратов

Концентрат FeSSIF	
700г концентрата + 700г буфера	350 г концентрата + 1000 г буфера
	pH корректируют р-ром натрия гидроксида (табл. 5)
	Буфера до 1400 г
FeSSIF pH 6,5	FeSSIF pH 6,8

Для снижения стоимости биорелевантных сред возможна замена натрия таурохолата на другие ПАВ: производные 24-PBS (24-фосфорножелчные кислоты), а также использование комбинации 0,25% Твин 80 и 0,25% триэтанолamina (как аналог FeSSIF) и 0,05% Твин 80 (как аналог FaSSIF) [6, 24]. Использование синтетических ПАВ позволяет не только увеличить срок хранения биорелевантных сред, но и снижает цену 1 л с 70 до 1 \$ США. Также в продаже имеются порошкообразные смеси для приготовления FaSSIF и FeSSIF, что позволяет значительно упростить процесс их приготовления, а также снизить стоимость сред. Физиохимические параметры таких растворов эквивалентны биорелевантным средам. Использование данных стандартизованных порошков позволяет минимизировать непостоян-

ство состава сред при их регулярном изготовлении вручную [20].

Заключение

На данный момент трудно переоценить значимость научных исследований в области биорелевантных сред. Их использование позволяет более точно прогнозировать влияние состава вспомогательных веществ и эффектов пищи на растворимость и биодоступность препаратов для внутреннего применения. Научные наблюдения показали, что посредством биорелевантных сред возможно максимально приближенное к реальному моделирование фармакокинетических профилей растворения, нежели чем при использовании фармакопейных буферных растворов. Использование таких сред имеет огромное

влияние на фармакокинетические исследования, нацеленные на оптимизацию дозирования и рецептуры препаратов. В заключении хочется добавить, что биорелевантные жидкости могут найти свое применение в тестах, изучающих кинетику растворения (в т.ч. и процедуре «биовервер»), для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств.

Список литературы

1. *Aaltonen J., Rades T.* Commentary: Towards Physico-Relevant Dissolution Testing: The Importance of Solid-State Analysis in Dissolution, Dissolution Technologies. 2009. 16(2). P. 47-54.
2. *Boni J. E., Brickl R. S., Dressman J. B., Pfefferle M. L.* Instant FaSSIF and FeSSIF–Biorelevance Meets Practicality. Dissolution Technologies. 2009. 16(3). P. 41-46.
3. *Dressman, J. B., Amidon G. L., Reppas C., Shah V. P.* Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm. Res. 1998. 15 (1). P. 11–22.
4. *Dressman J. B., Reppas C.* In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. Eur. J. Pharm. Sci. 2000. 11 (Suppl 2). P. 73–80.
5. *Galia, E.; Nicolaidis, E.; Hörter, D.; Löbenberg, R.; Reppas, C.; Dressman, J. B.* Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. Pharm. Res. 1998. 15 (5). P. 698–705.
6. *Jogia H.; Mehta T.; and Patel M.* Evaluation of Dissolution Media Containing a Novel Synthetic Surfactant by In Vitro Testing of BCS Class II Drugs, Dissolution Technologies. 2009. 16(3). P. 14-19.

7. *Jantratid E.; Dressman J. B.* Biorelevant Dissolution Media Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. Dissolution Technologies. 2009. 16(3). P. 21-25.

8. *Jantratid, E.; Janssen, N.; Reppas, C.; Dressman, J. B.* Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. Pharm. Res. 2008. 25 (7). P. 1663–1676.

9. *Klein S.* Predicting Food Effects on Drug Release from Extended-Release Oral Dosage. Forms Containing a Narrow Therapeutic Dissolution Technologies. 2009. 16(3). P. 28-40.

10. *Kostewicz, E. S.; Brauns, U.; Becker, R.; Dressman, J. B.* Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media. Pharm. Res. 2002. 19 (3). P. 345–349.

11. *Lehto P., Aaltonen J., Tenho M., Rantanen J., Hirvonen J., Tanninen V.P., Peltonen L.* Solvent-mediated solid phase transformations of carbamazepine: Effects of simulated intestinal fluid and fasted state simulated intestinal fluid. J Pharm Sci. 2009. Mar; 98(3). P. 985-96.

12. *Löbenberg R., Shah V., Krämer J., Amidon G. L., Dressman J. B.* Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. Pharm. Res. 2000. 17 (4). P. 439-444.

13. *Marques M.* Dissolution Media Simulating Fasted and Fed States. Dissolution Technol. 2004. 11(2). 16 p.

14. *Nicolaidis E., Hemptall J.M., Reppas C.* Biorelevant Dissolution Tests with the Flow-Through Apparatus. Dissolution Technologies. 2000. 7(1). P. 8–11.

15. *Nicolaidis E., Symillides M., Dressman J. B., Reppas C.* Biorelevant dissolution testing to predict the plasma

profile of lipophilic drugs after oral administration. *Pharm. Res.* 2001. 18 (3). P. 380–388.

16. *Söderlind E, Karlsson E, Carlsson A, Kong R, Lenz A, Lindborg S, Sheng JJ.* Simulating Fasted Human Intestinal Fluids: Understanding the Roles of Lecithin and Bile Acids. *Mol Pharm.* 2010. 7 (5). P. 1498–1507.

17. *Stippler E., Kopp S., Dressman J. B.* Comparison of US Pharmacopeia Simulated Intestinal Fluid TS (without pancreatin) and Phosphate Standard Buffer pH 6.8, TS of the International Pharmacopoeia with Respect to Their Use in In Vitro Dissolution Testing. *Dissolution Technologies.* 2004. 11(2). P. 6-10.

18. *United States Pharmacopoeia and National Formulary USP 23–NF 18;* The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 1995.

19. *United States Pharmacopoeia and National Formulary USP 26–NF 21;* The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2003.

20. *Vogt L., Schwebel H., Klopfer B.* Characterization of biorelevant media (FaSSIF and FeSSIF) produced from a

standardized instantly dissolving powder. *AAPS.* 2009.

21. *Wang Q., Fotaki N.; Yun Mao.* Biorelevant Dissolution: Methodology and Application in Drug Development. *Dissolution Technologies.* 2009. 16 (3). P. 6-12.

22. Wei H., Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. 29 (1). P. 45-52.

23. WHO Technical Report Series 937, annex 8 «*Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2006).

24. *Zoeller T., Klein S.* Simplified Biorelevant Media for Screening Dissolution Performance of Poorly Soluble Drugs. *Dissolution Technologies.* 2007. 14 (4). P. 8-14.

25. *Раменская Г.В., Шохин И.Е.* Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор). // *Химико-фармацевтический журнал*, 2009. том 43. № 9. С. 30-34.

Biorelevant dissolution media – modern tool for modelling of drugs dissolution and absorption

E.A. Volkova, I.E. Shohin, G.V. Ramenskaya, A.U. Savchenko

This work is devoted to biorelevant media used for dissolution test. The formulations and preparation methods of fasted state simulation intestinal fluid, FaSSIF and fed state simulation intestinal fluid, FeSSIF, are defined. In addition, the dissolution characteristics of APIs from different BCS classes in biorelevant media are described. Possible applications of biorelevant media in science are also shown.

Key words: dissolution test, biorelevant media, biopharmaceutical classification system (BCS), FaSSIF, FeSSIF, biowaiver, absorption.

Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике

Л.В. Мохирева¹, Е.Н. Хосева¹, О.О. Каркач², А.В. Мохирев¹, П.И. Джура³, Т.Е. Морозова²

¹ – ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

² – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

³ – ГУЗ «Волгоградский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Волгоград

Контактная информация: Хосева Елена Николаевна e.khoseva@akrikhin.ru

Приводятся результаты фармакоэпидемиологического исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости комбинированных противотуберкулезных препаратов (КПТП) и приверженность к ним врачей-фтизиатров. Проведено анкетирование более 700 врачей-фтизиатров в 39 городах России. Наиболее часто во всех режимах химиотерапии для лечения туберкулеза применяются воспроизведенные КПТП отечественного производства. Комбинированные противотуберкулезные препараты оцениваются врачами как эффективные, с хорошей переносимостью и достаточным уровнем безопасности.

Ключевые слова: воспроизведенные КПТП, эффективность, безопасность, переносимость.

Проблема клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких является приоритетной для отечественной фтизиатрии [5, 13]. В целях повышения эффективности химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом, Международный Союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) и эксперты ВОЗ рекомендуют применение комбинированных противотуберкулезных препаратов (КПТП) с фиксированными дозами.

В последние годы в России были впервые созданы комбинированные препараты для лечения больных туберкулезом легких с включением фторхинолонов: ломекомб (ломефлоксацин, изониазид, пипразинамид, этамбутол и пиридоксин гидрохлорид) и протиокомб (протионамид, ломефлоксацин, пипразинамид,

этамбутол и пиридоксин гидрохлорид). Высокая эффективность и безопасность данных препаратов для лечения больных туберкулезом подтверждена многоцентровыми клиническими исследованиями [1-4, 6, 7, 10, 11].

К комбинированным противотуберкулезным препаратам относят двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами отдельных веществ (табл. 1).

Комбинированные противотуберкулезные препараты могут быть использованы в режимах химиотерапии как в интенсивную, так и в поддерживающую фазу, в соответствии с Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (табл. 2) [9].