

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), FeSSIF, FaSSIF, 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 приверженности 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].

Таблица 1
Состав и дозы (мг) комбинированных противотуберкулезных препаратов

КПТП	Состав, дозы (мг)
2-компонентные	Изониазид (300), пиридоксина гидрохлорид (60)
	Изониазид (150), рифампицин (300)
	Изониазид (0,033), натрия пара-аминосалицилат (1,145)
	Циклосерин (250), пиридоксина гидрохлорид (25)
	Изониазид (150), пиразинамид (500)
	Изониазид (150), этамбутол (400)
	Теризидон (300), пиридоксина гидрохлорид (10)
	Рифампицин (100), изониазид (150)
	Рифампицин (150), изониазид (75)
	Рифампицин (150), изониазид (100)
3-компонентные	Изониазид (100), рифампицин (150), пиридоксина гидрохлорид (10)
	Изониазид (150), рифампицин (225), пиразинамид (750)
	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (350)
	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В6 (10)
	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (400)
	Изониазид (150), пиразинамид (500), витамин В6 (15)
	Изониазид (150), этамбутол (400), витамин В6 (30)
	Изониазид (75), рифампицин (150), пиразинамид (400), этамбутола гидрохлорид (275)
4-компонентные	Рифампицин (150 или 225), изониазид (75 или 150), пиразинамид (400 или 750), этамбутол (275 или 400)
	Ломефлоксацин (200), пиразинамид (400), протионамид (188), этамбутола гидрохлорид (360)
	Рифампицин (120), изониазид (60), пиразинамид (300), этамбутол (225), витамин В6 (10)
5-компонентные	Изониазид (135), ломефлоксацин (200), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В6 (10)
	Ломефлоксацин (200), протионамид (188), пиразинамид (370), этамбутол (325), витамин В6 (10)
	Ломефлоксацина гидрохлорид (200), пиразинамид (370), протионамид (150), этамбутола гидрохлорид (325), пиридоксина гидрохлорид (10)

Таблица 2
Стандартные режимы химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.)

Режим	Интенсивная фаза терапии	Фаза продолжения терапии
I	2 мес. HRZE или HRZS	4 мес. HR или H3R3; 6 мес. HE
II а	2 мес. HRZES + 1 мес. HRZE	5 мес. HRE или 5 мес. H3R3E3
II б	3 мес. HRZE[Cap]Fq[Pt]	В соответствии с режимами I, II а или IV в зависимости от данных лекарственной чувствительности МБТ
III	2 мес. HRZE	4 мес. HR или H3R3; 6 мес. HE
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ: 6 мес. ZEPtK/CapFq[Cs][Pas]	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ: 12 мес. EPtFq[Cs][Pas]

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капреомидин, Fq – фторхинолон, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – пара-аминосалициловая кислота (ПАСК); в квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных лекарственной чувствительности МБТ, выявляемой в процессе химиотерапии; H3R3 и H3R3E3 – прием препаратов три раза в неделю интермиттирующим методом.

Целью нашего исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике.

Материалы и методы

Проведено фармакоэпидемиологическое исследование на основе анкетирования врачей-фтизиатров в 39 городах семи федеральных округов РФ: Северо-Западного (Санкт-Петербург, Псков, Мурманск, Калининград); Центрального (Липецк, Воронеж, Москва, Смоленск, Тула, Рязань, Владимир, Пушкин); Приволжского (Пенза, Саранск, Саратов, Самара, Ульяновск, Марий-Эл, Чебоксары); Южного (Краснодар, Астрахань, Геленджик, Сочи, Волгоград, Ростов-на-Дону, Егорьевск); Уральского (Екатеринбург, Ханты-Мансийск, Оренбург, Нижневартовск, Белорецк); Сибирского (Омск, Томск, Новосибирск, Кемерово, Краснокамск) и Дальневосточного (Благовещенск, Якутск, Владивосток).

Исследование проводилось в течение 2007-2009 гг. Было опрошено около 900 врачей-фтизиатров из 45 противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). В разработку была принята 731 анкета, соответствующая наиболее полному и качественному заполнению.

Для этого исследования сотрудниками ОАО «АКРИХИН» и Центрального научно-исследовательского института туберкулеза была разработана анкета, содержащая 14 вопросов о комбинированных противотуберкулезных препаратах.

Оценивались такие позиции, как: отношение врачей к КПТП; наличие КПТП в анкетизируемом ЛПУ; приме-

нение этих препаратов в клинической практике и различных режимах химиотерапии; преимущества и недостатки КПТП по сравнению с отдельным приемом противотуберкулезных препаратов; эффективность, безопасность и переносимость КПТП по мнению врача-фтизиатра.

Из полученных анкет была сформирована компьютерная база данных, статистическая обработка которых выполнена с применением пакета программ Microsoft Excel 2003. Результаты статистической обработки представлены в виде абсолютных значений и процентного соотношения величин.

Результаты и их обсуждение

Отношение врачей-фтизиатров к КПТП

Результаты выборочного анкетирования показали, что в 80,6% фтизиатрических ЛПУ имеются в наличии комбинированные противотуберкулезные препараты. 95,6% респондентов знают о том, что для лечения туберкулеза применяются КПТП, и 93,8% врачей-фтизиатров используют эти препараты в своей клинической практике: назначают часто – 31,6% врачей, по мере поступления в ЛПУ – 27,2%, редко – 35,0%. Всего 6,2% врачей-фтизиатров не назначают КПТП даже при наличии в аптеке ЛПУ, что вполне соотносится с данными об отсутствии знаний о КПТП.

Две трети опрошенных врачей (61,8%) положительно относятся к использованию этой группы препаратов для лечения туберкулеза, 13,6% относятся отрицательно, 24,6% затруднились с ответом.

Более половины опрошенных респондентов (61,5%) считают, что КПТП имеют преимущества в лечении туберкулеза по сравнению с отдельным

приемом противотуберкулезных препаратов. При этом 25,3% оценивают эффективность лечения комбинированными препаратами как более высокую, по сравнению с раздельным приемом препаратов, 54,7% – как одинаковую, и 12,8% – более низкую, 7,2% опрошенных затруднились с ответом.

Приоритеты в выборе препаратов

По данным анкетирования, около половины опрошенных (49,5%) врачей считают, что КППП с фиксированными дозами предпочтительно назначать в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза, 61,0% респондентов применяют их в фазу продолжения лечения.

При оценке приверженности врачей-фтизиатров к назначению различных КППП было установлено, что наибольшее предпочтение отдается двухкомпонентным (39,9%) и четырехкомпонентным (32,9%) препаратам. Трехкомпонентные КППП применяются в клинической практике в 20,1% случаев, пятикомпонентные – лишь в 7,1% (рис. 1).

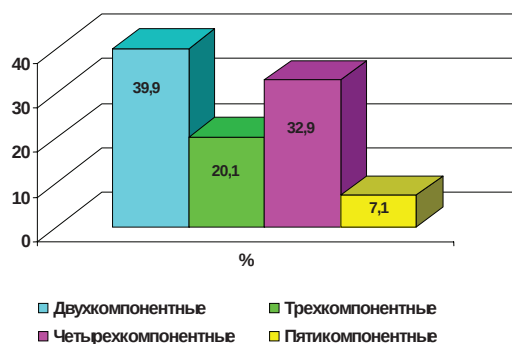


Рис. 1. Частота назначения комбинированных противотуберкулезных препаратов, n=919

Различается выбор КППП врачами-фтизиатрами и в разных режимах хи-

миотерапии. Детальный анализ анкет показал, что в I режиме химиотерапии туберкулеза наиболее часто врачи назначают изоконб (26,6%), форкокс (17,3%), рифаконб (11,9%), фтизопирам (8,9%) и фтизоэтам (8,1%), реже – майрин, рукокс, комбитуб, тубавит, протиоконб, изоэремфат и ломеконб (рис. 2). При этом доля препаратов отечественного производства, выпускаемых ОАО «АКРИХИН», составила 45,2%.

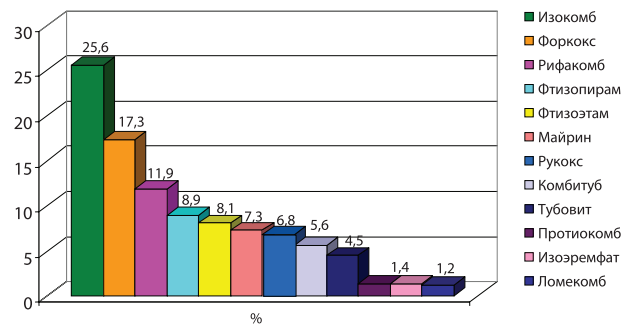


Рис. 2. Основные противотуберкулезные препараты, применяемые в I режиме химиотерапии, n = 590

Во IIa режиме химиотерапии первые позиции среди назначаемых препаратов занимают изоконб (23,9%), рифаконб (22,3%) и форкокс (18,1%), реже врачи применяют фтизоэтам (7,2%), майрин (6,9%), рукокс (6,9%) и другие препараты (рис. 3). Из общего числа рекомендуемых КППП, 36,4% приходится на препараты отечественного производства (ОАО «АКРИХИН»).

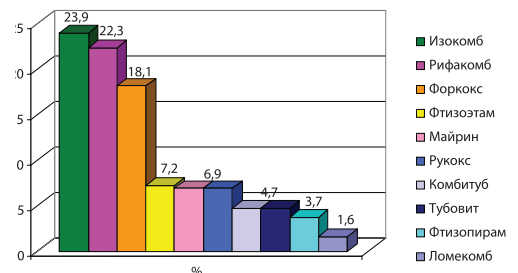


Рис. 3. Основные противотуберкулезные препараты, применяемые во IIa режиме химиотерапии, n = 574.

Во IIb режиме химиотерапии наибольшее предпочтение респонденты отдают ломеконбу (24,4%), протиоконбу (21,2%), изоконбу (14,5%), рифаконбу (13,2%) и форкоксу (9,9%). Значительно реже назначаются фтизоэтам, фтизопирам, комбитуб, майрин и рукокс (рис. 4). Доля препаратов ОАО «АКРИХИН» составляет 67,7%.

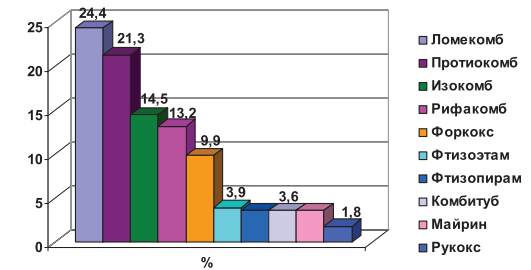


Рис. 4. Основные противотуберкулезные препараты, применяемые во IIb режиме химиотерапии, n = 385.

В III режиме химиотерапии респонденты основное предпочтение отдают изоконбу (24,0%), рифаконбу (20,8%) и форкоксу (14,3%), реже назначая другие КППП (рис. 5). При этом на долю противотуберкулезных препаратов производства ОАО «АКРИХИН» приходится более половины всех применяемых КППП (52,6%).

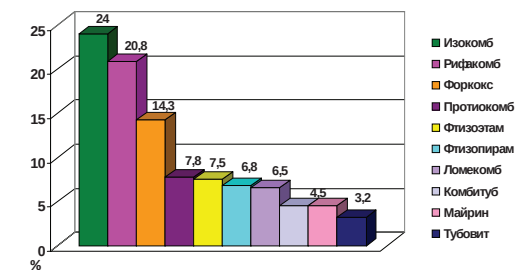


Рис. 5. Основные противотуберкулезные препараты, применяемые в III режиме химиотерапии, n = 308.

В IV режиме химиотерапии врач-фтизиатры из числа опрошенных наи-

большее предпочтение отдают протиоконбу (61,7%) и ломеконбу (30,4%) (рис. 6).

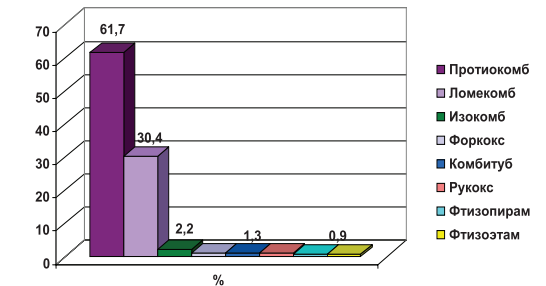


Рис. 6. Основные противотуберкулезные препараты, применяемые в IV режиме химиотерапии, n = 227.

В очень редких случаях доктора назначают изоконб, форкокс, комбитуб, рукокс, фтизопирам и фтизоэтам. Однако применение этих препаратов в IV режиме для лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью противоречит Приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации, «Приложение 6. «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом».

Эффективность, безопасность и переносимость КППП

Эффективность лечения туберкулеза при применении КППП, по мнению более половины опрошенных практикующих врачей (54,7%), сравнима с раздельным приемом противотуберкулезных препаратов, а 25,3% фтизиатров считают, что она превосходит стандартную терапию.

По данным опроса врачей, КППП достаточно безопасны в применении и хорошо переносятся пациентами. Развитие побочных эффектов в результате

терапии никогда не наблюдали 17,0% респондентов, 61,2% – отмечали крайне редко и лишь 16,7% – часто, 5,1% – затруднились с ответом.

Выводы

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ показал, что комбинированные противотуберкулезные препараты в настоящее время широко применяются в практике врачей-фтизиатров в нашей стране для лечения туберкулеза (98,3%). Двух-, трех- и четырехкомпонентные КППП назначаются наиболее часто как в интенсивную фазу лечения (49,5%), так и в фазу поддерживающей терапии (61,0%).

Во всех режимах химиотерапии туберкулеза применяются воспроизведенные КППП отечественного производства, при этом наиболее часто – во IIб (67,7%) и IV режимах химиотерапии (96,1%).

Основными важными преимуществами КППП врачи-фтизиатры считают удобство приема в результате меньшего количества таблеток, более высокий контроль лечения со стороны медперсонала, лучшую переносимость.

Среди основных недостатков отмечают неудобство подбора дозировок и сложность определения, на какой компонент может развиваться побочный эффект.

По мнению большинства респондентов, КППП обладают достаточным профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Список литературы

1. Голубев Д.Н., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., Мохирева Л.В., Кравчен-

ко М.А., Вахрушева Д.В., Черняев И.А. Особенности тактики химиотерапии туберкулеза органов дыхания в территориях с высоким уровнем лекарственной устойчивости: пособие для врачей. Екатеринбург. 2009. 48 с.

2. Краснов В.А., Свистельник А.В., Степанов Д.В., Мохирева Л.В. Эффективность и безопасность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и высоким риском развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. // XV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М. 2008. С. 181-182.

3. Левашов Ю.Н., Елькин А.В., Скворцова Л.А., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Арчакова Л.И., Мохирева Л.В. Оценка эффективности и безопасности комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. // XV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М. 2008. 196 с.

4. Левашов Ю.Н., Мишин В.Ю., Краснов В.А., Степанов Д.В., Свистельник А.В., Смердин С.В., Мохирева Л.В. Многоцентровые исследования эффективности IIб режима химиотерапии с использованием комбинированного препарата ЛОМЕКОМБ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением. // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. М. 2009. 157 с.

5. Мишин В.Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов

доказательной медицины // Consilium medicum. 2008. №3. С. 20-25.

6. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И., Хорошилова Н.Е., Мохирева Л.В. Эффективность комбинированного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулеза легких. – Материалы VIII Российского съезда фтизиатров: «Туберкулез в России». М. 2007. С. 441-442.

7. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г., Эргешев А.Э., Гиллер Д.Б., Кононец А.С., Комиссарова О.Г., Мохирева Л.В., Мякишева Т.В., Осадчая О.А. Эффективность и побочное действие комбинированного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких. // Учебное пособие для врачей: В.Ю.Мишин [и др.]. «Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя». 2009. М.: ГЭОТАР-Медиа. Глава 8 (8.3). С. 107-109, 199-201.

8. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по ведению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Перевод с английского). ВОЗ. 2005. 85 с.

9. Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в российской Федерации». М. 2003. 347 с.

10. Смердин А.В., Чернов М.Т., Иванова О.В., Лузина Н.В., Мохирева Л.В. Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. // XV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М. 2008. 305 с.

11. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов // Главврач. 2005. № 9. С. 26-33.

12. Фтизиатрия. Национальное руководство /Под редакцией акад. РАМН М.И.Перельмана. М. 2007. 506 с.

13. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М. 1980. 279 С.128-145.

14. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году: монография. М. 2010.

15. Шмелев Н.А. Противотуберкулезные препараты. М. 1969. 116 с.

16. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. – 2002.

17. Bergmann J.S., Woods G.L. In vitro activity of antimicrobial combinations against clinical isolates of susceptible and resistant Mycobacterium tuberculosis (Активность *in vitro* комбинаций антимикробных препаратов в отношении клинических изолятов чувствительных и резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*). Int J Tuberc Lung Dis '1998. 2. 621 p.

18. Mor N., Vanderkolk J., Heifets L. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis in vitro and in human macrophages (Ингибиторная и бактерицидная активность левофлоксацина в отношении *Mycobacterium tuberculosis in vitro* и в человеческих макрофагах). Antimicrob Agents Chemother. 1994. 38. 1161-4.

19. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control (Глобальная борьба с туберкулезом). Available from: URL: <http://www.who.int/gtb/publications/globrep99/index.html> [Accessed 2000 Oct 9].

Pharmakoepidemiology research of the reproduced combined antitubercular preparations and adherence to them of phthisiatricians in wide clinical practice

**L.V. Mokhireva, E.N. Khoseva, O.O. Karkach, A.V. Mokhirev,
P.I. Dzhura, T.E. Morozova**

Pharmakoepidemiology researches are resulted according to efficiency and safety of the combined antitubercular preparations and adherence in them of phthisiatricians. Questioning more than 700 phthisiatricians in 39 cities of Russia is spent. Most often in all modes of chemotherapy to tuberculosis treatment are applied reproduced combined antitubercular preparations a domestic production. The combined antitubercular preparations are estimated by doctors as effective, with good sufficient level of safety.

Key words: combined antitubercular preparations, efficiency, safety.