

Обзор на тему:

**Развитие и проблематика иммунологии**

**По материалам печатных СМИ и Интернет-ресурсов  
за март-сентябрь 2014**

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |
| --- |
| **Иммунология** |

1. **[Ростех создаст фармацевтический холдинг по производству иммунобиологических препаратов](" \l "article1)**  Сomplexdoc.ru  12.03.2014 12:48:00

1. **[Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему](" \l "article2)** Medstrana.com  08.04.2014

1. **[Американские медики нашли новый способ борьбы с опасной детской инфекцией](" \l "article3)** INFOX  18.04.2014

1. **[Ни один фармзавод в России не прошел проверку на соответствие международным стандартам с первого раза](" \l "article4)** Сomplexdoc.ru  30.05.2014 7:52:00

1. **[Производители вакцин обменялись опытом на форуме](" \l "article5)** Сomplexdoc.ru  02.06.2014 11:58:00

1. **[Уникальная тест-система для выявления АТФ в вакцине появилась в России](" \l "article6)** Сomplexdoc.ru  19.06.2014 13:22:00

1. **[Доказана клиническая эффективность первой вакцины против лихорадки денге](" \l "article7)** Сomplexdoc.ru  11.07.2014 16:00:00

1. **[Быть или не быть украинской науке и технологии](" \l "article8)** Аптека (Киев)  30.08.2014 9:35:00

1. **[Строительство российско-никарагуанского завода вакцин планируется завершить до конца 2015 года](" \l "article9)** Фармацевтический вестник (pharmvestnik.ru)  09.09.2014

1. **[В Великобритании запущена программа по раннему доступу к инновационным препаратам](" \l "article10)**  Медфармконнект 17.09.2014 13:31:00

|  |
| --- |
| **ВИЧ** |

1. **[Американские медики создали клетки, уничтожающие ВИЧ](" \l "article11)** INFOX  06.03.2014 16:35:00

1. **[Для оценки методики излечения ВИЧ-инфицированных младенцев проведут клиническое исследование](" \l "article12)**  Сomplexdoc.ru  12.03.2014 15:45:00

1. **[Создан вагинальный гель для защиты от вируса иммунодефицита](" \l "article13)** DailySmi.net  16.03.2014 16:58:00

1. **[При сочетанной инфекции HCV/ВИЧ антиретровирусная терапия не снижает риска развития декомпенсированного цирроза печени](" \l "article14)** Medstrana.com  18.03.2014

1. **[Испытания вакцины против ВИЧ выявили новый путь к успеху](" \l "article15)** DailySmi.net  20.03.2014 19:22:00

1. **[Компания «Вириом» представила результаты международного клинического исследования препарата VM-1500](" \l "article16)** Сomplexdoc.ru  21.03.2014 19:06:00

1. **[FDA разрешила испытать в США китайский препарат против ВИЧ](" \l "article17)** Сomplexdoc.ru  06.05.2014 15:52:00

1. **[Компонент соевого соуса станет новым лекарством против ВИЧ](" \l "article18)**  Mednovosti.Ru  07.05.2014 9:42:00

1. **[ВИЧ-инфицированные младенцы могут вырабатывать необходимые антитела](" \l "article19)** УНИАН - Здоровье (health.unian.net)  27.05.2014 15:37:00

1. **[Компания Мерк проведет новое исследование препарата Исентресс для лечения ВИЧ](" \l "article20)**  Медфармконнект 06.06.2014 12:12:00

1. **[Начались клинические испытания российской вакцины от ВИЧ](" \l "article21)** Сomplexdoc.ru  09.06.2014 15:05:00

1. **[Исследователи определят эффективность лечения ВИЧ у детей](" \l "article22)**  Медфармконнект 26.06.2014 1:29:00

1. **[Прием ВИЧ-инфицированными эфавиренза связан с риском появления суицидальных мыслей и суицидального поведения](" \l "article23)** Medstrana.com  01.07.2014

1. **[Исследования ВИЧ/СПИД теперь возможны и на обезьянах](" \l "article24)**  Сomplexdoc.ru  01.07.2014 15:48:00

1. **[Українська делегація вперше бере участь у роботі Координаційної Ради Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу](" \l "article25)** Урядовий портал 01.07.2014 17:16:00

1. **[В Україні триває епідеміологічне дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу](" \l "article26)**  Украинский Медицинский Журнал (Часопис) 02.07.2014

1. **[Ученые разработали местное средство для профилактики ВИЧ-инфекции?](" \l "article27)** Аптека.ua 07.07.2014 19:30:00

1. **[Раннее лечение ВИЧ не может остановить вирус](" \l "article28)** DailySmi.net  21.07.2014 8:50:00

1. **[Для борьбы с ВИЧ предложили противораковый препарат](" \l "article29)** Mednovosti.Ru  22.07.2014 16:21:00

1. **[Противоопухолевый препарат поможет в борьбе с ВИЧ](" \l "article30)** "Remedium.Ru  23.07.2014 16:20:00

1. **[Одобрен новый препарат от ВИЧ-инфекции](" \l "article31)**  Likar.Info 26.08.2014 13:52:00

1. **[Гилеад представила результаты исследований нового режима терапии ВИЧ , на основе тенофовира алафенамида](" \l "article32)**  Медфармконнект 25.09.2014 11:50:00

|  |
| --- |
| **Гепатит** |

1. **[Египет: армейский врач создал метод «дистанционного» лечения ВИЧ/СПИДа?](" \l "article33)** Health-ua.org  03.03.2014 9:00:00

1. **[«AbbVie» завершила крупнейшую программу исследований III фазы](" \l "article34)** Аптека.ua 07.03.2014 17:27:00

1. **[Компания Janssen зарегистрировала в России препарат SOVRIAD® (симепревир)](" \l "article35)** Сomplexdoc.ru  24.03.2014 15:38:00

1. **[В Европе рекомендованы к одобрению девять новых препаратов](" \l "article36)**  Медфармконнект 25.03.2014 14:18:00

1. **[В ЕС рекомендовали одобрить препарат симепревир для лечения гепатита C](" \l "article37)**  Медфармконнект 25.03.2014 14:18:00

1. **[AbbVie представила результаты исследования PEARL-III среди пациентов с хроническим гепатитом С](" \l "article38)**  Сomplexdoc.ru  02.04.2014 15:36:00

1. **[Biocad организовала симпозиум «Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций»](" \l "article39)** "GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"  03.04.2014 16:23:00

1. **[Янссен проведет два новых исследования комбинации препаратов симепревир и софосубвир для лечения гепатита C](" \l "article40)**  Медфармконнект 04.04.2014 15:57:00

1. **[Бристол-Майерс Сквибб подала заявки в FDA на одобрение даклатасвир и асунапревир для лечения гепатита С](" \l "article41)**  Медфармконнект 08.04.2014 16:17:00

1. **[Экспериментальная терапия MSD показала хорошие результаты в лечении вирусного гепатита С](" \l "article42)** Сomplexdoc.ru  10.04.2014 15:40:00

1. **[«Антивирусные» дети, или об уникальном иммунитете](" \l "article43)** Health-ua.org  11.04.2014 11:00:00

1. **[Софосбувир оказался эффективен в лечении пациентов с гепатитом С и циррозом печени](" \l "article44)** "Remedium.Ru  14.04.2014 12:11:00

1. **[Представлена новая схема лечения хронического гепатита С](" \l "article45)** Likar.Info 14.04.2014 12:22:00

1. **[Начались клинические исследования препарата АВР-560 для лечения гепатита С](" \l "article46)**  Сomplexdoc.ru  17.04.2014 16:38:00

1. **[Вертекс отказывается от разработки новых лекарств против гепатита С](" \l "article47)**  Медфармконнект 06.05.2014 13:47:00

1. **[Инновационный препарат для лечения гепатита С будет доступен пациентам компании NewMed Center Israel](" \l "article48)**  Украина-Сегодня 23.05.2014

1. **[Генферон и Альгерон представили на международной выставке «Здравоохранение» - KIHE-2014](" \l "article49)** "ИНФАРМ. Фармацевтический портал"  28.05.2014 11:57:00

1. **[В Санкт-Петербурге состоялась VI Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2014»](" \l "article50)** "ИНФАРМ. Фармацевтический портал"  06.06.2014 15:35:00

1. **[Итоги расширенного совещания в Зак.собрании Санкт-Петербурга по гепатиту С](" \l "article51)** Сomplexdoc.ru  09.06.2014 20:41:00

1. **[Британские эксперты усомнились в целесообразности госзакупок софосбувира](" \l "article52)** "Remedium.Ru  16.06.2014 19:23:00

1. **[Лечение гепатита С в Израиле с Альянсом GHS](" \l "article53)** "GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"  19.06.2014 18:55:00

1. **[Bristol-Myers Squibb попытается вылечить гепатит С за 4 недели](" \l "article54)** Pharma.net. 23.06.2014

1. **[Проект «Авирон» объявляет о начале клинических исследований](" \l "article55)** Сomplexdoc.ru  23.06.2014 16:21:00

1. **[Экспертный комитет EMA рекомендовал к одобрению противогепатитную терапию разработки Bristol-Myers Squibb](" \l "article56)** Сomplexdoc.ru  30.06.2014 15:46:00

1. **[ВОЗ: гепатит можно искоренить](" \l "article57)** DailySmi.net  28.07.2014 12:26:00

1. **[Петровакс Фарм в ТОП-5 лидеров по количеству клинических исследований](" \l "article58)** Сomplexdoc.ru  28.07.2014 15:58:00

1. **[Препараты нового поколения позволяют быстро вылечиться от гепатита С](" \l "article59)** Mednovosti.Ru  28.07.2014 20:06:00

1. **[Новое поколение препаратов позволит быстро вылечиться от гепатита С](" \l "article60)**  Медфармконнект 30.07.2014 12:45:00

1. **[Опубликованы новые данные о распространенности генотипов вируса гепатита С в мире](" \l "article61)** Сomplexdoc.ru  30.07.2014 16:50:00

1. **[Гепатит С: атлас распространения генотипов по планете](" \l "article62)** Здоровье Украины (www.health-ua.org) 19.08.2014

1. **[В ЕС появился новый препарат для лечения гепатита С](" \l "article63)**  Сomplexdoc.ru  28.08.2014 16:58:00

|  |
| --- |
| **Туберкулез** |

1. **[Противотуберкулезные средства](" \l "article65)** "Remedium.Ru  20.03.2014 11:37:00

1. **[Лист від 28.04.2014 р. № 8569-1.3/2.0/17-14](" \l "article66)** Аптека.ua 30.04.2014 12:43:00

1. **[Российские фтизиатры обсудили новейшие тенденции в лечении туберкулеза](" \l "article67)** "Remedium.Ru  10.06.2014 12:29:00

1. **[Российская компания «Ниармедик Плюс» подписала соглашение с Швейцарским федеральным университетом](" \l "article68)** "GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"  16.06.2014 13:47:00

1. **[ВОЗ и Европейское респираторное обществе представили новую программу по ликвидации туберкулеза](" \l "article69)** "ИНФАРМ. Фармацевтический портал"  04.07.2014 11:35:00

1. **[Доказана высокая эффективность экспериментального протокола фармакотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких](" \l "article70)** Medstrana.com  22.07.2014

1. **[Новый комбинированный препарат оказался эффективен при лекарственно-устойчивом туберкулезе](" \l "article71)**  УНИАН - Здоровье (health.unian.net)  25.07.2014 16:37:00

1. **[Разработан тест на выявление туберкулеза у детей по анализу крови](" \l "article72)** Mednovosti.Ru  01.09.2014 22:03:00

1. **[Ученые систематизировали штаммы бактерий, вызывающих туберкулез](" \l "article73)**  Медфармконнект 09.09.2014 20:28:00

1. **[Диагноз на скорость: созданы экспресс-тесты бактериальных инфекций](" \l "article74)** Mednovosti.Ru  25.09.2014 8:30:00

1. **[Американские ученые предлагают новый метод лечения туберкулеза](" \l "article75)** INFOX  29.09.2014 23:13:00

1. **[Ученые разработали дыхательный тест на туберкулез](" \l "article76)**  УНИАН 30.09.2014 9:19:00

|  |
| --- |
| **Научные статьи** |

1. **[Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени](" \l "article77)** Украинский Медицинский Журнал (Часопис) 28.05.2014

1. **[Моксифлоксацин в арсенале борьбы с полирезистентными инфекциями](" \l "article78)** Украинский Медицинский Журнал (Часопис) 01.08.2014

1. **[Эффективность БЦЖ-вакцинации против туберкулезной инфекции у детей](" \l "article79)** Украинский Медицинский Журнал (Часопис) 13.08.2014

1. **[Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів](" \l "article80)** Украинский Медицинский Журнал (Часопис) 21.08.2014

1. **[Мета-анализ: пегилированный интерферон A-2а при хроническом гепатите С приводит к более высокой частоте раннего вирусологического ответа, чем пегилированный интерферон A-2b](" \l "article81)** Medstrana.com  15.09.2014
2. [**Імпортозаміщення вакцин — перспективи реальні**](#article5555) **– Ваше здоров’я** 19.04.2014
3. [**Вірусний гепатит С: масштаб проблеми, перспективи лікування та роль лікаря первинної ланки**](#article6666)Украинский Медицинский Журнал (Часопис)
4. [**Эффективность и переносимость пегинтерферона A-2а и пегинтерферона A-2b в комбинации с рибавирином, в терапии хронического гепатита С: мета-анализ рандомизированных клинических исследований**](#article64)  Medstrana.com  15.09.2014

|  |
| --- |
| **Европейские стандарты** |

1. **[Европейская интеграция фармацевтической отрасли Украины: достижения и перспективы](" \l "article82)** Аптека (Киев)  03.04.2014

1. **[Качество лекарственных средств: перспективные изменения в организации государственного контроля](" \l "article83)** Аптека (Киев)  16.06.2014

1. **[«ISO — ще один крок у напрямку сучасних європейських стандартів» — Олена Нагорна, генеральний директор Державного експертного центру](" \l "article84)** Аптека.ua 10.07.2014 17:50:00

|  |
| --- |
| Иммунология |

|  |
| --- |
| **Ростех создаст фармацевтический холдинг по производству иммунобиологических препаратов –** *Сomplexdoc.ru* - 12.03.2014 12:48:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc1)*

Госкорпорация Ростех [объявила](http://rostec.ru/news/4344) о создании фармацевтического холдинга по производству **иммунобиологических препаратов**. Новая структура призвана повысить эффективность отраслевых предприятий.   
  
Базой для фармхолдинга станет входящая в Ростех «Национальная иммунобиологическая компания». Также в рамках структуры произойдет консолидация крупнейших отечественных производителей иммунобиологических ЛС.

В пресс-релизе сообщается, что создание фармхолдинга оговорено в соглашении Ростеха и Минздрава о сотрудничестве по обеспечению национальной системы здравоохранения современными эффективными и безопасными медикаментами.

 «Сотрудничество Ростеха и Минздрава является значимым в рамках реализации государственной политики в сфере обращения лекарственных средств. Уже сегодня многие масштабные производственные программы Ростеха направлены на выполнение госпрограммы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», - рассказал гендиректор Ростеха Сергей Чемезов.   
  
Соглашение Минздрава и Ростеха также предполагает содействие развитию государственно-частного партнерства в сфере производства лекарственных препаратов, в том числе реализации совместных проектов с зарубежными компаниями. В рамках совместной работы министерства и госкорпорации будет проводиться трансфер технологий и локализация производства иммунобиологических ЛС в России.

[Сomplexdoc.ru](http://rostec.ru/news/4344)

|  |
| --- |
| **Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему –** *Medstrana.com* - 08.04.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc2)*

**Кверцетин классифицируется как флавонол - один из 6 классов флавоноидов. Согласно номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК), формула кверцетина записывается как 3,3',4',5,7- пентагидроксифлаванон ( ОН-группа в позиции 3,5,7, 3',4')**

**Кверцетин как представитель группы биофлавоноидов**

Эта формула показывает, что кверцетин представляет собой агликон без углеводной группы, что иобуславливает многие его химические и фармацевтические свойства. Гликозид кверцетина формируется путем присоединения к нему сахара - глюкозы, рамнозы или рутинозы, - который замещает в его структуре одну из гидроксильных групп, обычно в позиции 3, и путем последующего формирования гликозидной связи. Последняя, соответственно, влияет на растворимость, абсорбцию и другие эффекты кверцетина in vivo(3). Эмпирическая закономерность состоит в том, что присутствие углеводной молекулы в структуре гликозида кверцетина способствует его лучшей растворимости в воде по сравнению с агликоном кверцетина (1).Хотя термином "кверцетин" обычно обозначается только агликон, в медицинских исследованиях данный термин часто применяется для обозначения гликозидной молекулы кверцетина.

**Пищевые источники кверцетина**

Флавонолы кверцетина (прежде всего гликозиды), наиболее распространенные представители флавоноидов, присутствуют в достаточно большом количестве продуктов (ягоды, яблоки, виноград, лук и лук-шалот, чай, томаты), а также в семенах, орехах, отдельных зерновых культурах, цветах и листьях садовых и лекарственных растений. Значительная часть кверцетина, потребляемого с пищей - это его гликозиды; агликоны кверцетина представлены в рационе в значительно меньшем объеме. Однако на содержание кверцетина в продуктах значительно влияют условия их выращивания (почвенные и климатические условия, органическое выращивание и др.)(3).

**Биодоступность и фармакокинетика**

В крупном обзоре исследований по кверцетину, опубликованных в начале текущего столетия, Scholz and Williamson пришли к выводу, что факторы, которые наиболее влияют на биодоступность и абсорбцию кверцетина - это структура простого или сложного углевода (сахара), который добавляется к нему, и его растворимость, которая также может изменяться в зависимости от включения в рацион спиртов и жира (12). Многие исследования на животных также показали, что на биодоступность кверцетина влияют некоторые диетические факторы. Уже известно,что гликозиды кверцетина обладают более высокой биодоступностью в сочетании с некоторыми поли- и моносахаридами. Так, доказано,что кверцетин лучше всего усваивается в сочетании с пектином и нерастворимыми олигосахаридами, возможно, из-за изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, что способствует его лучшей усваиваемости (2,4). Кроме того, диета с высоким содержанием простых сахаров ( большое количество ягод, овощей и фруктов в рационе) в течение 6 недель способствует увеличению уровней кверцетина в плазме в два раза, а диета с их низким содержанием приводит к снижению его уровня в плазме на 30% (5). Другие контролируемые исследования по комбинации кверцетина с простыми сахарами (здоровые добровольцы, в течение 2 месяцев) продемонстрировали рост уровня кверцетина в плазме на 32-51% (6).

Диета с добавлением минимального количества жира или лецитина также улучшает усваиваемость кверцетина, а выведение его из организма замедляется при включении в состав диеты значительного количества жиров(7). Обычно в исследованиях измеряется уровень кверцетина в плазме, однако следует учитывать, что существенные объемы кверцетина находятся в "депо" в эритроцитах, а далее уже центрифугируются, попадая в плазму(3).

**Клинические показания к применению кверцетина**

Доказано, что кверцетин имеет много позитивных свойств, часть из которых подтверждена серьезными клиническими исследованиями. Исследования на животных показали, что антиоксидантные свойства кверцетина обеспечивают защиту мозга,сердца и других тканей от повреждения,вызванного ишемией и реперфузией, токсинов и других факторов, ведущих к оксидативному стрессу (3). Однако большинство исследователей концентрируется исключительно на антиоксидантном потенциале данного флавоноида, в то время как другим перспективам применения препарата уделяется мало внимания. Помимо известных антиоксидантных свойств, кверцетин является мощным лекарственным агентом во многих направлениях согласно определенным клиническим показаниям. Кверцетин продемонстрировал свою эффективность в ряде областей медицины, таких как аллергология и иммунология, эндокринология, гастроэнтерология, урология, а также имеет перспективы применения в психиатрии и онкологии.

**Аллергология**

Угнетение выброса гистамина тучными клетками и базофилами in vitro позволило предположить наличие у кверцетина антиаллергического действия. Исследование на животных подтвердили наличие такого потенциала при аллергических заболеваниях дыхательных путей.Так, исследования у морских свинок показали, что кверцетин при пероральном приеме или в виде ингаляций, обладает антиастматической активностью (8,9).В моделях аллергического воспаления верхних дыхательных путей и астмы у мышей кверцетин продемонстрировал существенную антиаллергическую активность, снижая количество нейтрофилов и эозинофилов, инфильтрата в легких, и тормозя развитие астматических реакций(10). Как in vitro, так и in vivo исследования у животных показали, что кверцетин способен препятствовать развитию анафилактических реакций. Shishenborg F et al показали, что терапия кверцетином в дозе 50мг\кг массы тела у мышей подавляет IgE-опосредованный иммунный ответ и полностью предотвращает развитие аллергических реакций на арахис, а у морских свинок препятствует развитию анафилактической реакции в виде судорог кишечника.(10) Исследований у людей по применению кверцетина в терапии астмы нет, однако эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии обратной связи между частотой развития астмы и применением кверцетина(3). Кроме того, у людей имеются не менее интересные плацебо-контроллируемые исследования по влиянию кверцетина на симптомы сезонного аллергического конъюктивита. При приеме кверцетина в дозе 100-200 мг за 4 недели до начала сезона цветения и далее в течение 8 недель, у группы кверцетина наблюдалось существенное уменьшение выраженности глазных симптомов по сравнению с группой плацебо(11). В пилотном исследовании было продемонстрировано,что кверцетин может снижать гиперемию кожных покровов, вызванную приемом ниацина. Возможно, данный эффект объясняется способностью кверцетина ингибировать выброс простагландина D2, , индуцированный приемом ниацина, тучными клетками (3). Способность ингибировать синтез простагландинов открывает перспективы для дальнейших исследований по применению кверцетина в терапии различных аллергических заболеваний.

**Эндокринология**

Белок альдозоредуктаза, являющийся катализатором конверсии глюкозы в сорбитол, играет огромную роль в развитии диабетической катаракты. В исследованиях in vitro было показано, что кверцетин ингибирует накопление как альдозоредуктазы, так и полиолов, в хрусталике у диабетических мышей(13).Кроме того, кверцетин в моделях у мышей продемонстрировал способность к существенному снижению уровня глюкозы натощак, улучшению показателей глюкозотолерантного теста, функции бета-клеток и снижению симптомов диабетической нейропатии у мышей при применении в течение 30 дней (3,13). У людей существует всего лишь одно исследование по применению кверцетина при диабете как 1, так и 2 типа, направленное на оценку его эффективность при диабетической нейропатии. В группу участников входили 34 мужчины и женщины с данным заболеванием и диабетической нейропатией. В течение 4 недель они применяли мазь, содержащую кверцетин, вместе с аскорбилпальмитатом и витамином Д3 , наружно 3 раза в день на обе стопы. По результатам исследования было отмечено существенное снижение выраженности таких симптомов,как боли в суставах, раздражение на пальцах и ощущение онемения в конечностях. Кроме того,все участники отметили улучшение качества жизни в течение проведения терапии(14). Топическое применение кверцетина при диабетической стопе может оказаться очень многообещающим.

Очень интересные результаты продемонстрировали исследования по применению кверцетина для лечения метаболического синдрома (МС), с детальным анализом воздействия данного агента на каждый из компонентов МС. Несколько эпидемиологических исследований по ИБС у пожилых показали обратную ассоциацию между приемом кверцетина и частотой развития ИБС(15,16). Крупнейшее из них, Zutphen Elderly Study, свидетельствует, что риск смертности от ИБС существенно снижается по мере увеличения содержания кверцетина в рационе. Финские ученые показали в крупном когортном исследовании, что низкое содержание флавоноидов в рационе увеличивает риск ИБС, а увеличение их содержания в рационе,напротив, обратно коррелирует с риском ее развития(16,17). В огромном количестве исследований у животных кверцетин неизменно ассоциировался с антигипертензивными эффектами, которые были дозозависимыми (3). У людей кверцетин обладает антигипертензивным эффектом у пациентов с артериальной гипертонией, но данный эффект отсутствует у пациентов с нормальным давлением. В последнее время появились данные о том, что при МС и ожирении эффект кверцетина зависит от фенотипа аполипопротеина Е у пациентов. У пациентов с лишним весом и другими признаками МС курс кверцетина в дозе 150 мг\день в течение 6 недель снижал систолическое АД на 2.6 mmHg у всей группы, на 2.9 mmHg у пациентов с АГ и на 3.7 mmHg в подгруппе более молодых пациентов (возрастом от 25 до 50 лет). По данным других исследований (3), такая же доза кверцетина в течение 6 недель снижала систолическое АД на 3.4 mmHg в группе с генотипом epsilon3/epsilon3 (apoE3); в то же время, в группе пациентов с аллелью epsilon4 (apoE4) эффекта снижения АД не отмечалось. Но при этом в данной группе прием кверцетина достоверно ассоциировался с увеличением соотношения ЛПВП к ЛПНП, в то время как в группе apoE3 такого влияния на липидный профиль отмечено не было. Кроме этого, антигипертензивный эффект кверцетина у пациентов с МС может объясняться его влиянием на функцию эндотелия, поскольку одной дозы кверцетина (200мг) достаточно для снижения концентрации эндотелина-1 в плазме (3).

**Гастроэнтерология**

Исследования у животных продемонстрировали защитный эффект кверцетина в отношении этанол-индуцированного окислительного стресса, а также при экспериментальном рефлюкс-эзофагите(19). В исследованиях in vitro кверцетин продемонстрировал слабое действие в отношении Нelicobacter pylori. Терапия кверцетином в дозе 200мг\кг массы тела в день у морских свинок с инфекцией H. Pylori в течение 15 дней снизила уровень обсемененности H. pylori в слизистой ЖКТ и уровень воспалительного ответа(20).

**Урология**

Несколько исследователей сообщают о том, что кверцетин может использоваться в терапии некоторых воспалительных заболеваний малого таза. 30 мужчин с категориями IIIa и IIIb хронического синдрома тазовой боли (хронического простатита) были рандомизированы в две группы, одна из которых получала кверцетин в дозе 500мг\2 раза в день, а вторая - плацебо в той же дозе (двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование). У пациентов, принимающих кверцетин, наблюдалось существенное улучшение симптоматики в баллах(3). В другом исследовании open-label 17 человек в течение месяца получали добавку,содержащую кверцетин, бромелайн и папаин. У 82% из них наблюдалось улучшение симптоматики в баллах на 25% (21). Кроме того, в отношении механизма действия кверцетина на синдром хронической тазовой боли были предприняты попытки изучения генетических полиморфизмов, которые могли бы обуславливать его эффективность. Было обнаружено, что определенные полиморфизмы, изменяющие экспрессию генов цитокина, влияют на степень улучшения симптоматики у таких пациентов. У всех пациентов, не отвечающих на терапию кверцетином, генотип ассоциируется с низкой продукцией TNF либо цитокина IL-10 (22).

Определенную пользу приносит применение кверцетина и в терапии интерстициального цистита. 22 пациента (5 мужчин и 17 женщин) с интерстициальным циститом получали кверцетин в дозе 500 мг два раза в день в течение 4 недель в исследовании open-label.У всех пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния и снижение симптоматики (23). Еще 37 пациенток с интерстициальным циститом получали комбинированную терапию ( хондроитина сульфат, натрия гиалуронат,кверцетин) в течение 6 месяцев,и в течение этого времени у всех больных отмечалось существенное облегчение состояния (24). Исследования места кверцетина в лечении заболеваний малого таза продолжаются, и возможно, в недалеком будущем исследования продемонстрируют его пользу и в терапии и других урологических патологий.

**Ревматология**

Хотя кверцетин и не продемонстрировал пользы в лечении ревматоидного артрита в нескольких исследованиях, неожиданным выводом этих исследований оказалось то, что в комбинации с другими агентами он достоверно снижает выраженность симптомов остеоартроза. 46 пациентов с остеоартрозом и 22 пациента с ревматоидным артритом получали гликозид кверцетина, глюкозамин и хондроитин в течение 6 месяцев. Никаких полезных эффектов кверцетина в группе ревматоидного артрита отмечено не было. Однако в группе пациентов с остеоартрозом отмечалось существенное улучшение качества жизни, восстановление функциональности (ходьба, подъем и спуск по лестнице) и достоверное изменение свойств синовиальной жидкости (25). Перспективы применения кверцетина в терапии остеоартроза требуют дальнейшего изучения(25).

**Иммунология**

В **исследованиях** in vitro кверцетин продемонстрировал эффективность против широкого круга вирусов, в частности, против обратной транскриптазы вируса **иммунодефицита** человека и других ретровирусов, вируса герпеса 1 типа, вируса полиомиелита 1 типа, вируса парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиального вируса и вируса **гепатита** С (26). Кроме того, в тех же исследованиях in vitro была отмечена антибактериальная активность кверцетина в отношении еще пяти микроорганизмов, помимо вышеупомянутой H.pylori - Actinobacillus actinomycetemcomitans, Actinomyces viscosus, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum, и Actinomyces naeslun- dii wvl ( ассоциирована с периодонтитом и его прогрессированием) -(27,28,29)

В исследованиях на мышах кверцетин снижал титры бактериальной обсемененности, защищал от энцефаломиокардита и менингоккковой инфекции, а также снижал чувствительность к инфекциям дыхательных путей, возбудителем которых являлся вирус гриппа(30,31). В других исследованиях у животных кверцетин продемонстрировал иммуномодулирующее действие и противовоспалительные свойства - снижая выраженность симптомов аллергического энцефаломиелита путем блокирования сигнальных путей интерлейкина IL-12 и дифференциации Т-хелпера Т1, и симптомов аутоиммунного миокардита за счет выработки провоспалительных цитокинов - фактора некроза опухоли (TNF-a) и выработки противовоспалительных цитокинов (IL-10) (31,32).

Имеются исследования, свидетельствующие, что длительное применение кверцетина приводит к значительному улучшению иммунной функции у людей. У здоровых добровольцев в возрасте 40 лет и старше долгосрочное применение кверцетина в дозе 1 г в день привело к существенному снижению дней пропуска работы по болезни и выраженности симптомов заболеваний верхних дыхательных путей(33). Интересно, что применение кверцетина в низких дозах ( 100мг\день), как показало другое исследование, не привело к существенному повышению иммунитета у здоровых добровольцев (спортсменов), однако существенно снизило частоту заболеваемости ОРВИ ( 1 из 20 добровольцев по сравнению с 9 из 20 в группе плацебо) в течение 2 недель после прекращения ими тренировок(37). Механизмы влияния кверцетина на иммунную фукцию и иммунный статус организма требуют дальнейших исследований.

**Перспективы применения кверцетина**

Кверцетин является перспективным агентом для терапии заболеваний во многих других областях медицины, таких как неврология, психиатрия, сомнология, онкология. В экспериментах на животных были показаны анксиолитические и антидепрессантные свойства кверцетина, причем последние были сравнимы по силе с действием флуоксетина и имипрамина(34,35).Кверцетин положительно влияет на цикл сна благодаря активации ГАМК-рецепторов (36). В онкологии в течение последних лет кверцетину уделяется отдельное внимание как средству химиопрoфилактики при некоторых видах заболеваний (рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы). Уже относительно низкие дозы кверцетина ведут к специфическому ингибированию пролиферации опухолевых клеток при данных видах патологий, прерывая клеточный цикл в фазе G1 (38). Значительное количество существующих исследований как на животных, так и у людей ( преклиническая фаза) показывает, что кверцетин является перспективным химиотерапевтическим агентом в комбинации с некоторыми другими химопрепаратами(3). Учитывая практическое отсутствие побочных эффектов (дозы до 1г\день не оказывают существенного влияние на печеночную и почечную функцию, уровни электролитов и гемостаз), хорошую переносимость и эффективность, кверцетин имеет хорошие перспективы в лечении многих заболеваний, в исследованиях по которым он продемонстрировал существенную эффективность.

**Список литературы:**

1. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavo- noids: bioavailability, metabolic effects, and safety. Annu Rev Nutr 2002;22:19-34.
2. Tamura M, Nakagawa H, Tsushida T, et al. Effect of pectin enhancement on plasma quercetin and fecal flora in rutin-supplemented mice. J FoodSci 2007;72:S648-S651.
3. Gregory S. Kelly ND. Quercetin. AMR 2011; 16:2: 172-94
4. Matsukawa N, Matsumoto M, Shinoki A, et al. Nondigestible saccharides suppress the bacterial degradation of quercetin aglycone in the large intestine and enhance the bioavailability of quercetin glucoside in rats. J Agric Food Chem 2009;57:9462-9468.
5. Erlund I, Freese R, Marniemi J, et al. Bioavailability of quercetin from berries and the diet. Nutr Cancer 2006;54:13-17.
6. ………

[Medstrana.com](http://medstrana.com/articles/5287/)

|  |
| --- |
| **Американские медики нашли новый способ борьбы с опасной детской инфекцией –** *INFOX* - 18.04.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc3)*

источник: AP Photo/Petr David Josek

Американские ученые из Университета Джорджии приблизились к созданию вакцины против респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Этот вирус вызывает тяжелые заболевания дыхательных путей у младенцев и особенно опасен для недоношенных детей. В настоящее время вакцины от этого вируса не существует.

«Во всем мире респираторно-синцитиальный вирус является основной причиной госпитализации детей в первые месяцы жизни. К сожалению, он также считается наиболее частой причиной смертности недоношенных детей и пациентов с различными **иммунодефицитными** состояниями», - говорит ведущий автор **исследования** профессор Бияо Хэ (Biao He).

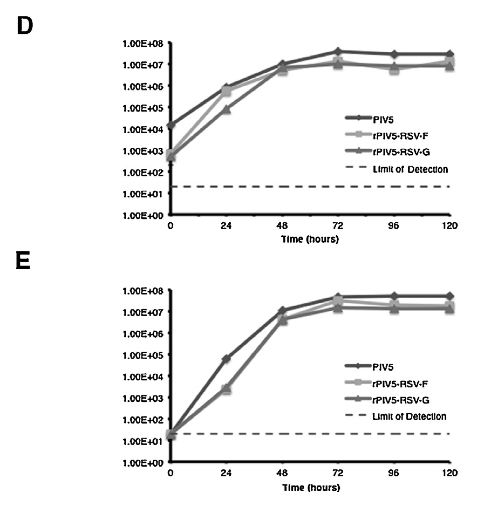
Попытки создания вакцины против РСВ ведутся уже давно. Первая вакцина стала применяться в США в 1966 году, но успеха не принесла - у привитых детей болезнь все равно развивалась, а у нескольких маленьких пациентов даже в более тяжелой форме. После этого вакцину использовать перестали.

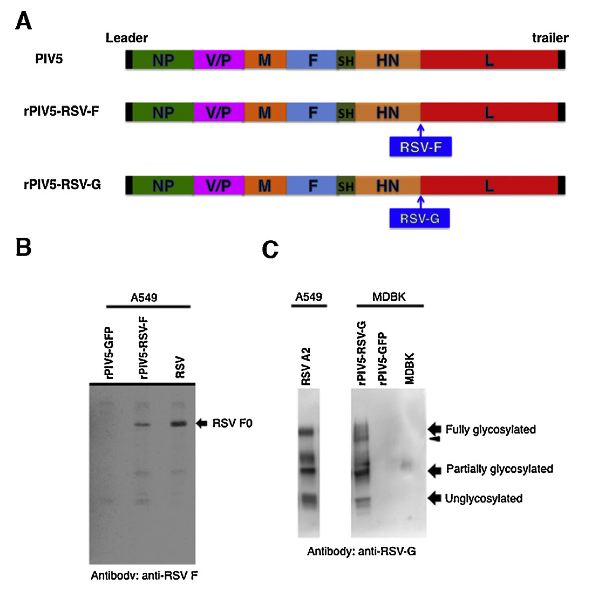
«Мы пошли по другому пути и придумали способ, который отличается от предыдущих концепций», - говорит профессор Бияо Хэ.

C помощью методов генной инженерии иммунологи создали рекомбинантную вакцину - самое современное поколение вакцин, содержащих гибридные молекулы нуклеиновых кислот. Для этого они использовали модифицированный вирус парагриппа собак (PIV5), который и доставляет в организм пациентов антигены против РСВ.

Пока новая вакцина апробируется на животных. Испытания показали, что небольшая доза нового препарата успешно защищает мышей от опасного вируса.

«Предполагается, что вакцина будет защищать детей и взрослых с ослабленным иммунитетом в течение пяти лет. Но мы считаем, что этот препарат должен укреплять иммунитет в целом, и мы надеемся, что эта вакцина будет защищать пациента на протяжении всей жизни», - добавляет профессор Бияо Хэ.

Результаты работы американских ученых с описанием новой вакцины [опубликованы](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14004186) в последнем номере журнала Vaccine.



[INFOX](http://www.infox.ru/03/body/2014/04/18/Amyerikanskiye_myedi.phtml)

|  |
| --- |
| **Ни один фармзавод в России не прошел проверку на соответствие международным стандартам с первого раза –** *Сomplexdoc.ru* - 30.05.2014 7:52:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc4)*

Минпромторг с начала года проверил на соответствие международным стандартам качества(Good Manufacturing Practice, GMP) 37 фармацевтических предприятий, из них 25 проверок  плановые, рассказала«Ведомостям» представитель министерства. По ее словам, всем предприятиям, проверенным по плану, выданы предписания по устранению нарушений.

Российские производители с 1 января 2014 г. должны соответствовать стандартам GMP. В российских стандартах более 270 требований к производству лекарств, более 360  к субстанциям и более 800 специальных требований к производству **иммунобиологических** и радиофармацевтических лекарств, **препаратов** крови и некоторых других, писал Минпромторг. Среди них требования к помещению, оборудованию и персоналу. Подтвердить соответствие производства правилам GMP должна проверка Минпромторга. Министерство совместно с Генпрокуратурой создали годовой план проверок 40 предприятий, писала в марте [Stada CIS](http://www.vedomosti.ru/companies/a-z/4725/Stada) со ссылкой на директора департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга Ольгу Колотилову. Всего в нашей стране выдано около 450 лицензий на производство лекарств, говорит гендиректор Ассоциации российских фармпроизводителей [Виктор Дмитриев](http://www.vedomosti.ru/persons/15019/%D0%92%D0%B8%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80%20%D0%94%D0%BC%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B5%D0%B2). На проверку всех российских предприятий Минпромторгу потребуется 2-3 года, говорил ранее представитель министерства.

Проверки выявили два типичных нарушения, отмечает представитель Минпромторга: уполномоченное лицо не аттестовано в установленном порядке, а также документы предприятий не актуализированы в установленном порядке. Отсутствие уполномоченного лица  это критичное замечание, говорит Дмитриев. Но приказ Минздрава, утверждающий порядок проведения аттестации уполномоченных лиц, утвержден только в конце 2013 г., а пропускная способность аттестационных комиссий ограниченна, объясняет он. При выявлении нарушений инспекторат выдает предписание об их устранении, рассказывает представитель Минпромторга, но компания продолжает производство лекарств. Максимально, по словам представителя ведомства, может быть выдано два предписания не более чем на 90 дней каждое. Повторные проверки показали: компании выполнили предписания в полном объеме.

У группы компаний«[Герофарм](http://www.vedomosti.ru/companies/a-z/3558/%D0%93%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC)» проверка Минпромторга не вызвала сложностей, говорит гендиректор и

[Сomplexdoc.ru](http://www.vedomosti.ru/companies/a-z/4725/Stada)

|  |
| --- |
| **Производители вакцин обменялись опытом на форуме –** *Сomplexdoc.ru* - 02.06.2014 11:58:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc5)*

Во 2-ом ежегодном Международном Форуме по поставке вакцин на рынки развивающихся стран приняло участие НПО Микроген. Мероприятие состоялось в конце мая в Амстердаме.

Форум объединил ведущих производителей иммунобиологических лекарств развивающихся стран Азиатско-Тихоокеанского региона, Индии, Турции, Африки, Латинской Америки и западных стран. Были активными участниками Форума также представители ВОЗ, руководители государственных органов и независимые эксперты.

  «Это уникальное по своему характеру мероприятие, задачей которого считается стимулирование бизнес-коммуникаций и обмен опытом среди руководителей крупнейших производителей вакцин и анатоксинов из разных стран, инвесторами и консультантами. Эта профессиональная площадка предоставила возможность поближе познакомиться и установить партнерство напрямую с интересными для нас предприятиями из развивающихся стран», отметил начальник управления международного сотрудничества Денис Артюхов

Следует напомнить, что в мае 2014 года в ходе ПМЭФ уже состоялось подписание трехстороннего документа между «Санкт-Петербургским НИИ Вакцин и сывороток» ФМБА России, Никарагуанским институтом социального страхования" и ФГУП «НПО Микроген" Минздрава России о начале создания фармацевтического производства для вакцин и **иммунобиологических препаратов** в Республике Никарагуа.

[Сomplexdoc.ru](http://medicine-news.complexdoc.ru/1601107.html)

|  |
| --- |
| **Уникальная тест-система для выявления АТФ в вакцине появилась в России –** *Сomplexdoc.ru* - 19.06.2014 13:22:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc6)*

В ставропольском филиале НПО «Микроген» Аллерген" разработана уникальная тест-система для установления концентрации внутриклеточной АТФ (аденозинтрифосфорная кислоты, что содержится лишь в живых клетках) в лиофилизованной вакцине.

Также были получены корреляционные зависимости между специфической активностью данной вакцины и концентрацией внутриклеточной АТФ.

Применение предложенной тест-системы для выявления концентрации внутриклеточного АТФ даст возможность сократить длительность анализов специфической активности вакцины от нескольких недель примерно до нескольких часов, существенно упростить процедуру мониторинга различных жизнеспособных палочек туберкулеза и серьезно улучшить воспроизводимость специфической активности вакцины, что приведет к повышению качества препарата.

Внедрение данного метода на филиале в г. Ставрополе намечается уже в сентябре 2014 года. Это позволит объединению «Микроген» стать пионером среди российских изготовителей **иммунобиологических препаратов**, применяющих метод биолюминисцентного исследования для количественного выявления жизнеспособности микробов при производстве вакцин.

[Сomplexdoc.ru](http://medicine-news.complexdoc.ru/1629614.html)

|  |
| --- |
| **Доказана клиническая эффективность первой вакцины против лихорадки денге –** *Сomplexdoc.ru* - 11.07.2014 16:00:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc7)*

В медицинском журнал The Lancet [опубликованы](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2961060-6/abstract) полные результаты клинических исследований III фазы первой вакцины от лихорадки денге разработки Sanofi Pasteur. По официальным данным, эффективность экспериментального препарата при применении у детей в возрасте 2-14 лет составляет 56,5%. Компания планирует продолжить наблюдение за участниками КИ до 2017 года.   
  
В исследовании приняли участие 10275 детей из Африки и Латинской Америки - регионов с наибольшим распространением лихорадки. 6851 ребенок был привит экспериментальным препаратом, еще 3424 детям сделали инъекции плацебо. За время наблюдения было зафиксировано 250 подтвержденных случаев инфицирования лихорадкой денге (117 случаев среди вакцинированных участников и 133 среди тех, кто получил плацебо). Авторы работы сообщили, что вакцина на 88,5% обеспечивала защиту от тяжелых форм геморрагической лихорадки. Риск госпитализации на фоне иммунизации был также значительно снижен - на 67%.   
  
Исследователи подчеркнули, что максимальный эффект от **иммунобиологического препарата** достигается при трехдозном курсе иммунизации с 6-месячным перерывом между инъекциями.   
  
За 20 лет разработки вакцины, Sanofi инвестировала в проект более 1,3 млрд евро. Французской компании удалось опередить конкурентов на несколько лет. Более того в марте стало известно, что Sanofi [запустила](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=61274&sphrase_id=3084797) производство препарата не дожидаясь положительного решения регуляторных органов. Свое решение руководство компании объяснило желанием подготовиться к большим поставкам ЛС сразу после получения регистрационного свидетельства.   
  
Лихорадка денге - вирусное заболевание, передающееся с укусами комаров. По данным ВОЗ ежегодно инфицируются до 100 млн человек. Заболевание эндемично для многих тропических и субтропических районов мира, причем в первую очередь страдают дети.

[Сomplexdoc.ru](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2961060-6/abstract)

|  |
| --- |
| **Быть или не быть украинской науке и технологии –** *Аптека (Киев)* - 30.08.2014 9:35:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc8)*

В преддверии проведения централизованных закупок лекарственных средств в рамках государственной программы лечения вирусных гепатитов объектом повышенного внимания стали пегилированные интерфероны. Читатели «Еженедельника АПТЕКА» получили возможность следить за ходом событий, связанных с государственными закупками этих препаратов. В данной публикации мы решили рассказать о том, что представляет собой отечественный пегилированный интерферон, для чего посетили производство, пообщались с профильными экспертами и т.д.

Разработка и производство украинского пегилированного интерферона является детищем отечественной науки. Несмотря на кризисное состояние этой сферы, в нашей стране существуют научно-исследовательские центры, в которых проводится работа, признаваемая во всем мире. К таким относится Институт молекулярной биологии и генетики (ИМБИГ) НАН Украи­ны, на базе которого создана научно-производственная компания «Интерфармбиотек».

Подробно об истории создания украинского инновационного пегилированного интерферона нам согласилась рассказать ученый, стоявший у истоков разработки и принимающий непосредственное участие в научно-производственном процессе сегодня, - Светлана Черных, доктор биологических наук.

Как сообщила С. Черных, «Интерфармбиотек» - украинская биотехнологическая компания, которая осуществляет разработку генно-­инженерных технологий по получению рекомбинантных белков и их производство для медицинских целей. В текущем году научно-производственная компания «Интерфармбиотек» отметила свое 25-летие.

Бурное развитие генно-инженерных технологий началось в 1970-е годы. В то время работу в данном направлении начали многие мировые научные центры, и ИМБИГ не остался в стороне. Под руководством члена-корреспондента Национальной академии наук и академика Нацио­нальной академии медицинских наук профессора Виталия Арнольдовича Кордюма началась разработка генно-инженерной технологии получения биологических активных веществ.

Одна из главных целей при развитии генно-инженерных технологий - разработка таких систем, при которых в клетках накапливалось бы большое количество целевого продукта.

Развитие генно-инженерных технологий проходило в двух направлениях: с использованием плазмид (маленьких молекул ДНК) и фага  (лямбда). Фаг  - это вирус, который проникает в бактериальные клетки, где встраивает свою молекулу ДНК в молекулу ДНК клетки-хозяина. В таком состоянии он остается неактивным до того, как на клетку начнут воздействовать особым образом. Фаг  - большая молекула. Возможно, из-за того, что работа с этим объектом более сложная, большинство научных центров стали использовать в своих работах плазмиды.

При использовании плазмид в клетке образуется очень большое количество целевого продукта. Однако клетка не выдерживает такого большого количества чужеродного белка, поэтому он выпадает в осадок, образуя нерастворимые неактивные агрегаты - так называемые тельца-включения. В таких системах необходимо не только разрушать бактериальные клетки для извлечения целевого продукта, но и переводить белок в активную растворимую форму. Это осуществляется путем растворения белка, при котором происходит «расплетение» молекулы, после чего в специально созданных условиях осуществляется его сборка в первоначальное активное состояние.

Эти процедуры приводят к значительным потерям целевого белка. Так, в процессе сборки образуется большое количество молекул рекомбинантного белка с неправильной конформацией (структурой), от которых достаточно сложно избавиться в процессе очистки препарата.

Наличие молекул с неправильной конформацией повышает иммуногенность целевого продукта. То есть при его применении в организме образуется большее количество антител. При продолжительном применении такого препарата со временем снижается его эффективность.

Уникальная технология получения рекомбинантных белков «Интерфармбио­тек» использует бактериофаги, поэтому в процессе отсутствуют этапы, при которых белок необходимо растворять и собирать заново. Таким образом, полученная субстанция характеризуется высокой чистотой (чистота субстанции - не менее 97%), и она максимально приближена к своей нативной форме. Эта инновационная и уникальная технология, которая, к слову, разработана основателями компании и защищена большим количеством авторских свидетельств, в том числе патентами США.

«Интерфармбиотек» занимается промышленным производством рекомбинатного интерферона человека с середины 1990-х годов.

В 2000-е годы научно-производственная компания разработала пегилированную форму интерферона, известного под торговым наименованием АЛЬФАПЕГ.

Пегилированный интерферон - это интерферон, к которому присоединена молекула полиэтиленгликоля (химически инертной молекулы). Таким образом, молекулярная масса интерферона увеличивается, и он находится в организме более длительное время.

Результаты исследований украинского пегилированного интерферона опубликованы в научных изданиях. Отметим, что фармакокинетические характеристики отечественного пегинтерферона находятся на одном уровне с импортными аналогами.

Научно-производственная компания «Интерфармбиотек» производит препараты по полному производственному циклу, включая микробиологический биосинтез, очистку рекомбинатных белков и изготовление готовой лекарственной формы. Производство первого украинского пегилированного интерферона осуществляется согласно требованиям надлежащей производственной практики с соблюдением мировых стандартов. Представители редакции «Еженедельника АПТЕКА» побывали на экскурсии по производственным площадям компании «Интерфармбиотек».

На примере отечественного инновационого препарата мы смогли воочию убедиться в том, что украинская наука и технологии обладают огромным потенциалом. Однако сегодня результат трех десятилетий научных исследований и технологических достижений находятся под угрозой.

«Еженедельник АПТЕКА» информировал читателей о создании Комиссии при Министерстве здравоохранения Украины, которая должна оценить правомерность регистрации отечественного пегилированного интерферона - АЛЬФАПЕГА.

Напоминаем, приказом МЗ Украины от 20.08.2014 г. № 581, который опубликован 26.08.2014 г., создана Комиссия касательно проведения проверки соблюдения норм законодательства ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (далее - ГЭЦ) при осуществлении процедуры государственной регистрации лекарственного средства АЛЬФАПЕГ (пегинтерферон альфа 2b) производства ООО «НПК «Интерфармбиотек». В состав Комиссии вошли специалисты МЗ Украины, ГЭЦ, а также представители некоторых общественных структур. При этом профильное министерство не включило в состав Комиссии ни одного профильного специалиста или клинициста в области вирусных гепатитов.

Согласно приказу МЗ Украины данная Комиссия должна была провести проверку соблюдения норм законодательства до 22 августа, то есть в течение 2 дней с момента утверждения приказа № 581.

Вплоть до настоящего времени на сайте профильного министерства или в других официальных источниках не опубликована информация о результатах данной проверки.

Согласно позиции компании - владельца регистрационного свидетельства на препарат АЛЬФАПЕГ - «Валартин Фарма», предприятие подвергается давлению со стороны чиновников МЗ Украины. При этом целью данной проверки является устранение с рынка первого отечественного пегилированного интерферона.

Необходимо отметить, что данный **иммунобиологический препарат** проходил регистрацию в 2012 г. в соответствии с Порядком проведения государственной регистрации (перерегистрации) медицинских **иммунобиологических препаратов** в Украине, утвержденным приказом МЗ Украины от 06.12.2001 г. № 486.

Новая редакция приказа (приказ МЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3) утверждена после регистрации АЛЬФАПЕГА. Изменения в требованиях к регистрации препаратов, которые получили допуск на рынок до вступления в силу указанных изменений, не могут быть причиной для остановки действия регистрационного свидетельства.

Если МЗ Украины примет решение о приостановке или отмене действия регистрации препарата АЛЬФАПЕГ, то это будет первый прецедент, когда регистрацию препарата можно отменить безо всяких оснований. Если это произойдет, более 200 больных вирусным гепатитом, которые сегодня получают АЛЬФАПЕГ, останутся без лечения, спасающего им жизнь, а также перечеркнет 3 десятилетия успешной работы украинских ученых.

Отметим также, что с момента регистрации препарата в органы, осуществляющие фармаконадзор, не поступило ни одного сообщения относительно непредвиденных побочных реакций.

Непонятной и непрозрачной остается роль некоторых общественных структур в процессе проведения государственных закупок пегинтерферонов в рамках программы лечения вирусных гепатитов. Несмотря на отсутствие у МЗ Украины официальных результатов проверки и отказ чиновников давать какие-либо комментарии, представители общественности поспешили распространить в некоторых СМИ информацию о том, что отечественный препарат якобы не отвечает требованиям безопасности.

Для того чтобы пролить свет на этот вопрос, мы обратились за комментарием к главному профильному специалисту МЗ Украины, а именно профессору  Ольге Голубовской, заведующей кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского уни­верситета имени А.А. Богомольца (Киев), главному внештатному специалисту МЗ Украины по специальности «Инфекционные болезни».

Как отметила О. Голубовская, общественные пациентские организации выполняют очень важную функцию в социуме. Именно пациенты, которые прошли через все, с чем сталкивается больной в нашей системе здравоохранения с той или иной патологией, знают о потребностях и существующих проблемах.

Кафедры инфекционных болезней в нашей стране занимаются вирусными гепатитами с момента открытия данных вирусов. Никаких общественных организаций на тот момент не существовало: тогда врач и пациент оставались один на один с данной проблемой.

Со временем к решению этих проблем подключились пациентские организации, в частности Всеукраинская общественная организация «Остановим гепатит», являющаяся членом правления Международного альянса по борьбе с гепатитом, работа которой, наравне с университетами, кафедрами, оказала значимую помощь как врачам, так и пациентам. После того как совместными усилиями была утверждена Государственная программа лечения вирусного гепатита, количество общественных организаций, занимающихся вопросами больных гепатитом, увеличилось во много раз.

О. Голубовская сообщила, что специалистам важно сотрудничать с общественными организациями, поскольку зачастую они могут оказать реальную и необходимую помощь. Однако их интерес к проблематике не должен ограничиваться лишь вопросами распределения бюджетных средств. Потому что, в настоящее время, к сожалению, после завершения тендерных кампаний врач и пациент снова остаются один на один с проблемой, и рядом нет ни одной общественной организации.

В сфере лечения вирусных гепатитов существует целый ряд проблем. В частности, помимо обеспечения лечения качественными и эффективными препаратами, необходима гарантия того, что терапия осуществляется по мировым стандартам, что врачи имеют достаточный уровень подготовки, и что лечебная практика подкреплена соответствующей научной базой и др. При этом со стороны общественных организаций не проявляется интерес к данным вопросам.

Еще один важный аспект, который необходимо подчеркнуть, - это то, что те или иные решения должны приниматься с учетом мнения специалистов. Общественным организациям следует привлекать к сотрудничеству экспертов, прежде всего клиницистов, ведь именно они имеют дело с больными в период течения его болезни и знают обо всех моментах, связанных как с самим лечением, так и с организацией лечебного процесса.

По ее мнению, важно, чтобы общественные организации опирались на мнение профильных специалистов. Только в этом случае можно достичь совместного результата на благо пациента. Причем не только в период, предшествующий проведению государственных закупок.

В заключение она отметила, что если у общественных организаций возникают те или иные вопросы, они, несомненно, должны быть рассмотрены. И здесь важно помнить, что для получения компетентного ответа необходимо вовлечение экспертов в конкретном направлении.

**В заключение**

При подготовке публикации на сайте «Валартин Фарма» размещена новость о подготовке со стороны компании иска касательно защиты своей деловой репутации и опровержения недостоверной информации, которая была распространена руководителями некоторых общественных организаций в отношении отечественного **иммунобиологического препарата** АЛЬФАПЕГ.

Как мы уже сообщали ранее, повышенный интерес со стороны «благотворительных фондов» к этому вопросу возник после намерения украинской компании принять участие в тендерных торгах в рамках Государственной программы лечения вирусных гепатитов.

Если коррупционной машине удастся одержать победу в данном случае, это будет означать вынесение приговора отечественной науке и украинской фармацевтической отрасли. Сегодня в стране не так много примеров успешного сотрудничества науки и фармацевтических производителей, когда в результате получен доступный и эффективный ответ на серьезную проблему. Государство не имеет права допустить, чтобы это достижение было уничтожено.

Галина Галковская

[Аптека (Киев)](http://www.apteka.ua/article/304690)

|  |
| --- |
| **Строительство российско-никарагуанского завода вакцин планируется завершить до конца 2015 года –** *Фармацевтический вестник (pharmvestnik.ru)* - 09.09.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc9)*

В Посольстве Республики Никарагуа прошла презентации проекта по внедрению российских **иммунобиологических препаратов** на рынок Республики Никарагуа и стран Центральной и Латинской Америки.

Проект включает поставки готовой формы **иммунобиологических препаратов** и вакцин, а также поэтапное создание комплекса по производству вакцин и других медицинских **иммунобиологических препаратов** из активных фармацевтических субстанций российского производства с последующей реализацией полного производственного цикла на основе российских технологий.

«Надеемся, что это будет взаимовыгодный проект, благодаря которому Республика Никарагуа станет высокотехнологичным центром производства вакцин на всем пространстве Латинской Америки, а Россия сможет представить свои технологии на международные рынки», - отметил директор Департамента международного сотрудничества и связей с общественностью Минздрава России **Сергей Муравьев**.

В мае 2014 года в рамках Петербургского международного экономического форума было подписано трехстороннее соглашение между Санкт-Петербургским НИИ Вакцин и Сывороток ФМБА России, Никарагуанским Институтом Социального Страхования и Научно-производственным объединением «Микроген» о создании совместного предприятия в Республики Никарагуа с целью внедрения российской иммунобиологической продукции на рынок Республики Никарагуа, а также рынки Центральной Америки.

Строительство совместного российско-никарагуанского завода вакцин планируется завершить до конца 2015 года, сообщили в пресс-службе Минздрава России.. Основное оборудование поставит Миасский завод медицинского оборудования. На новом предприятии планируется выпускать семь видов вакцин, в их числе вакцины против гриппа, желтой лихорадки и коклюша.

[Фармацевтический вестник (pharmvestnik.ru)](http://m.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/stroiteljstvo-rossijsko-nikaraguanskogo-zavoda-vaktsin-planiruetsja-zavershitj-do-kontsa-2015-goda.html)

|  |
| --- |
| **В Великобритании запущена программа по раннему доступу к инновационным препаратам –** *Медфармконнект*- 17.09.2014 13:31:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc10)*

Экспериментальный препарат для лечения неоперабельных новообразований мозга от компании НортВест Биотерапевтик (Northwest Biotherapeutics) стал первым участником программы по упрощенному доступу к новейшим ЛС в Великобритании. Американский **иммунобиологический препарат** DCVax-L получил статус многообещающего инновационного лекарственного средства, что позволит британским пациентам пройти необходимое лечение за несколько месяцев или даже лет до регистрации ЛС. DCVax-L является персонализированной дендритноклеточной вакциной для лечения опухолей мозга, в том числе мультиформных глиобластом. Иммунотерапевтический препарат, активирующий Т-клеточный иммунный ответ, изготавливается на основе дендринных и опухолевых клеток, выделенных из удаленного новообразования. Согласно результатам клинических исследований, средняя выживаемость пациентов, проходящих экспериментальную терапию в 2,5 раза больше - до 3 лет с момента постановки диагноза, чем у больных, получающих стандартное лечение.

Программа, получившая название Ранний доступ к лекарствам (Early Access to Medicines), схожа с американской схемой ускоренного одобрения инновационных ЛС. Программа была принята после того, как британскую систему здравоохранения в лице Агентства по регулированию лекарственных средств и продуктов для здравоохранения (UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) раскритиковали за медлительность при рассмотрении заявок на регистрацию медикаментов. Стоит отметить, что работа новой программы финансируется фармацевтическими компаниями.

По материалам:

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/18631.htm)

|  |
| --- |
| ВИЧ |

|  |
| --- |
| **Американские медики создали клетки, уничтожающие ВИЧ –** *INFOX* - 06.03.2014 16:35:00 |

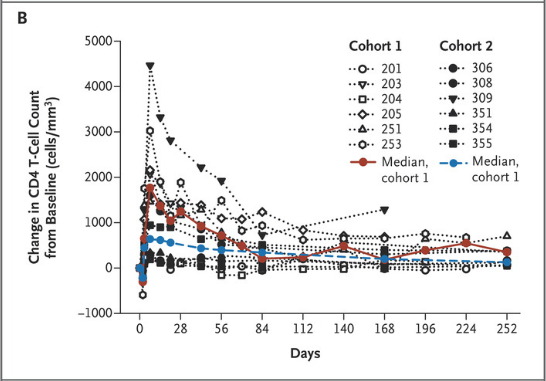
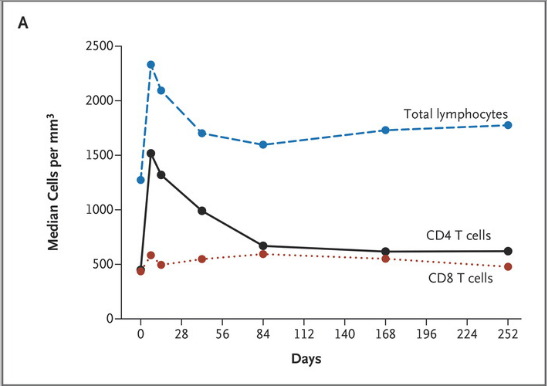
*[Оглавление](" \l "article_toc11)*

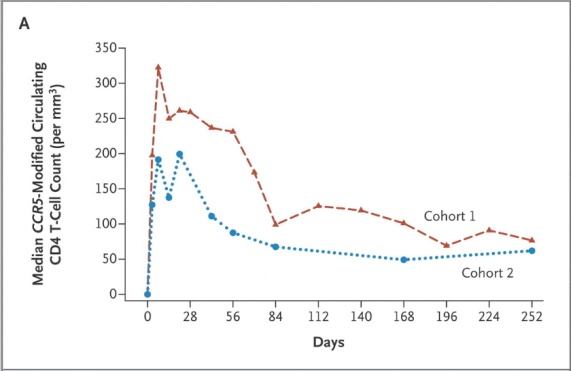
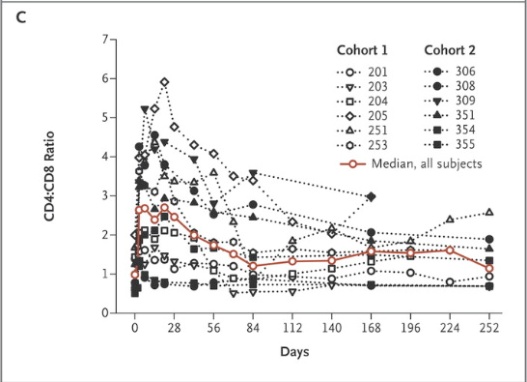
текст: Анна Говорова/Infox.ru

источник: AP Photo/David Goldman

Медики из Пенсильванского университета, Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна и специалисты из компании Sangamo BioSciences создали генетически модифицированные клетки, которые помогают иммунитету ВИЧ-инфицированных больных бороться с инфекцией.

В **исследованиях**, которые проводились под руководством профессора Карла Джуна из Пенсильванского университета, принимали участие 12 **ВИЧ-инфицированных** пациентов. Результаты работы медиков [опубликованы](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1300662?query=featured_home) в журнале New England Journal of Medicine.





«Наше **исследование** показывает, что можно безопасно и эффективно генетически изменять собственные T-клетки **ВИЧ-инфицированных** пациентов, тем самым имитируя естественный механизм защиты от вируса, внедрять эти клетки в организм и заставлять их работать. Это важно, поскольку позволяет уменьшить груз антиретровирусной терапии. И это дает нам надежду, что модифицированные T-клетки - ключ к созданию методики, с помощью которой ВИЧ-инфицированным больным больше не потребуется применения антиретровирусных препаратов в течение всей жизни», - говорит профессор Джун.

Как объясняют медики, у некоторых людей существует мутация иммунных клеток CCR5-дельта-32, которая обеспечивает устойчивость к ВИЧ-инфекции. Правда таких счастливчиков всего 1%. У этих людей вирус просто не может проникнуть в организм. Дело в том, что ВИЧ проникает в организм человека с помощью белка ССR5, но если гены, кодирующие этот белок, как-то изменены, то инфицирования просто не происходит.

Американские медики решили использовать этот механизм естественной защиты. Они взяли у пациентов их собственные T-клетки и с помощью методов генной инженерии имитировали в них «счастливую» мутацию CCR5-дельта-32.

Через несколько недель у пациентов Т-клетки хоть и погибали от вируса, но намного медленнее. А у одного пациента через 12 недель после отмены антиретровирусной терапии уровень вируса больше не поднимался. Правда, оказалось, что одна из двух копий гена CCR5 у него уже и так мутантна. Так, что метод просто помог уникальной естественной защите его организма лучше справиться с инфекцией.

Вообще, если вспомнить все известные на сегодняшний день случаи излечения от ВИЧ-инфекции и СПИДа, то окажется, что их совсем немного.

Первый такой случай произошел в 2007 году, когда доктор Геро Хьюттер из крупнейшего в Европе клинического комплекса Шарите (Берлин) провел успешное лечение острого миелоидного лейкоза (одной из разновидностей рака крови) у своего пациента Тимоти Рея Брауна, который к тому же был и носителем ВИЧ-инфекции. Благодаря пересадке костной ткани донора с генетической мутацией CCR5-дельта-32 он излечился от ВИЧ. В 2010 году немецкие врачи подтвердили, что Тимити Браун здоров.

Еще два случая выздоровления от **ВИЧ-инфекции** в 2013 году сообщили также американские исследователи на конференции Международного общества по **исследованию ВИЧ**. Тогда вирус у взрослых больных изгнали при помощи подобной пересадки стволовых клеток.

Около одного года назад врачи штата Миссисипи заявили, что им удалось вылечить от ВИЧ-инфекции новорожденную девочку.

И совсем недавно медики из Лос-Анджелеса сообщили об успешном излечении девочки, которая родилась в апреле прошлого года с ВИЧ-инфекцией. Через 6 дней обычной агрессивной антиретровирусной терапии, которую врачи стали применять сразу после ее рождения, вируса у нее в крови не нашли. Сейчас случай ее выздоровления подтвердили.

[INFOX](http://www.infox.ru/03/body/2014/03/06/Amyerikanskiye_myedi.phtml)

|  |
| --- |
| **Для оценки методики излечения ВИЧ-инфицированных младенцев проведут клиническое исследование –** *Сomplexdoc.ru* - 12.03.2014 15:45:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc12)*

### Для оценки методики излечения ВИЧ-инфицированных младенцев проведут клиническое исследование

Власти США объявили о запуске международного **исследования** эффективности интенсивной антиретровирусной терапии в лечении младенцев, рожденных с **ВИЧ**, сообщает [Voice of America](http://www.voanews.com/content/researchers-to-test-promising-therapy-for-hiv-infected-newborns/1866636.html). Заявление было сделано вскоре после появления новости о [втором случае](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=61046&sphrase_id=2964192) выздоровления ребенка с ВИЧ.

Оба вылеченных от ВИЧ ребенка сразу после рождения начали получать высокие дозы антиретровирусных препаратов, и через некоторое время вирус в их крови перестал определяться. Одному из детей - девочке, родившейся в штате Миссисипи - сейчас 3,5 года. Несмотря на то, что антиретровирусная терапия была завершена два года назад, ее анализы остаются ВИЧ-отрицательными.   
  
Руководитель **исследования** Энтони Фаучи (Anthony Fauci) рассказал, что в ходе **исследования** новорожденные, инфицированные **ВИЧ** в утробе матери, будут получать интенсивный курс антиретровирусных ЛС в первые 48 часов после появления на свет. Дальнейшее медицинское наблюдение покажет, насколько эффективен и безопасен такой подход. По словам Фаучи, исследование стартует через месяц.

Ежегодно в мире рождается 250 тыс. инфицированных детей от ВИЧ-положительных матерей, не проходивших антиретровирусную терапию до и во время беременности.

[Сomplexdoc.ru](http://www.voanews.com/content/researchers-to-test-promising-therapy-for-hiv-infected-newborns/1866636.html)

|  |
| --- |
| **Создан вагинальный гель для защиты от вируса иммунодефицита –** *DailySmi.net* - 16.03.2014 16:58:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc13)*

Ученые из Центра по контролю и профилактике заболеваний США создали вагинальный гель, который может защитить женщин от ВИЧ-инфекции даже в случае его применения спустя несколько часов после незащищенного секса. Результаты доклинических исследований опубликованы в журнале Science Translational Medicine.

По оценкам ВОЗ и ЮНЭЙДС (Объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД, UNAIDS), в конце 2012 года в мире насчитывалось 35,3 миллиона носителей ВИЧ, и 1,6 миллиона человек умерли от причин, связанных со СПИДом. В развитии ВИЧ-инфекции критически важным является начальный этап, на котором происходит внедрение ДНК вируса в клетки организма-хозяина. Как обнаружили исследователи, чаще всего это происходит спустя шесть часов или более после попадания вируса в необходимую для развития среду. Таким образом, принятие необходимых мер в эти несколько часов может защитить женщин от ВИЧ-инфекции после незащищенного полового контакта с возможным носителем вируса.

С учетом этих данных ученые разработали рецептуру геля с 1%-ным содержанием антиретровирусного препарата ралтегравир (Исентресс), который блокирует способность вируса внедрять свою ДНК в клетки животных и человека. По словам исследователей, после нанесения геля во влагалище **ВИЧ** уже не мог заражать клетки: "ДНК вируса деградирует, и клетка остается здоровой, - процитировал Medical Xpress слова главного автора **исследования** Валида Хенейна (Walid Heneine). - Ралтегравир уже показал свою эффективность в лечении ВИЧ-инфекции, и теперь мы исследуем его действие в профилактике заболевания".

Использование вагинального геля с ралтегравиром защитило от вируса 5 из 6 макак, тогда как все 4 самки из группы плацебо заразились SHIV.

Сначала исследователи проверили эффективность действия геля до внесения вирусных частиц SHIV (simian/human immunodeficiency virus - разновидность вируса иммунодефицита у обезьян) во влагалище макак. Гель наносили два раза в неделю в течение семи недель. После испытания две из трех обезьян остались здоровыми, по сравнению с одной незараженной обезьяной из десяти тех, которые получали экспозиции геля-плацебо.

Затем ученые решили выяснить, может ли этот вагинальный гель защитить от SHIV-инфекции после попадания вируса в половые пути самок. Для этого два раза в неделю в течение 2,5 месяцев шесть обезьян подвергали внутривлагалищному инфицированию вирусом, а спустя три часа после каждого воздействия применяли гель. Как показали результаты исследования, использование геля с ралтегравиром защитило пять из шести макак, тогда как все четыре самки макак из группы плацебо заразились SHIV.

Как считает вице-президент Фонда **исследований СПИДа** (amfAR) Ровена Джонстон (Rowena Johnston), такой вагинальный гель может оказаться крайне необходимым для защиты женщин от **ВИЧ-инфекции** как до незащищенного полового акта, так и после него.

"Если у вас незапланированный секс, вы уже не имеете возможность использовать микробицид до полового акта, - заметила Джонстон. - А в пылу момента у вас не всегда есть время сказать: "Стоп, ставим все на паузу, пока я не нанесу этот продукт"".

По оценкам авторов исследования, клинические исследования вагинального геля могут начаться не ранее, чем через несколько лет, так как в настоящее время они работают над повышением его эффективности. Кроме того, не факт, что результаты испытаний на животных подтвердятся в организме человека. Тем не менее, если разработка ученых успешно пройдет все этапы исследований, она может стать столь же широко используемой, как презервативы.

[DailySmi.net](http://www.dailysmi.net/news/456428/)

|  |
| --- |
| **При сочетанной инфекции HCV/ВИЧ антиретровирусная терапия не снижает риска развития декомпенсированного цирроза печени –** *Medstrana.com* - 18.03.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc14)*

**При коинфекции ВИЧ и гепатита С риск развития декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии продолжает оставаться очень высоким и при хороших результатах антиретровирусной терапии. При этом наличие сопутствующего сахарного диабета еще более повышает степень декомпенсации.**

Авторы **исследования**, посвященного изучению особенностей поражения печени у больных с коинфекцией **HCV/ВИЧ**, обнаружили, что даже в случае успешного контроля **ВИЧ-инфекции** с помощью антиретровирусных препаратов частота развития декомпенсированного цирроза печени у таких больных значительно выше, чем у больных с моноинфекцией HCV.

Сотрудники медицинского колледжа Перельмана при университете штата Пенсильвания (Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania) изучали истории болезней 4 280 больных сочетанной инфекцией HCV/ВИЧ и 6 079 больных с моноинфекцией гепатита С.

Все больные с коинфекцией регулярно получали препараты антиретровирусной терапии.

Авторы сообщают, что число случаев развития декомпенсированного цирроза печени у больных с сочетанной инфекцией было в среднем на 80% выше, чем у больных одним вирусным гепатитом С.

Даже в случае снижения вирусной нагрузки по ВИЧ до неопределяемых уровней частота развития декомпенсированного цирроза печени была на 60% выше, чем в группе больных моноинфекцией HCV.

"Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости скорейшего начала терапии HCV у больных с коинфекцией **ВИЧ** и **гепатита** С во избежание тяжелых поражений печени", - отмечает руководитель этого **исследования** профессор Винсент Ло Ре (Vincent Lo Re).

[Medstrana.com](http://medstrana.com/news/5254/)

|  |
| --- |
| **Испытания вакцины против ВИЧ выявили новый путь к успеху –** *DailySmi.net* - 20.03.2014 19:22:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc15)*

Многонациональная исследовательская группа во главе с учеными из Duke Medicine идентифицировали подкласс антител, связанных с эффективной иммунной реакцией на вакцину против ВИЧ, сообщает karantin.net.

Открытие, опубликованное 19 марта 2014 года в журнале "Science Translational Medicine", помогает объяснить, почему комбинация двух вакцин смогло показать некоторый эффект, когда одна вакцина такого сделать не могла. Исследование также предоставляет ключевые идеи, которые могут помочь в создании новых вакцин.

"Больше - не всегда хорошо в реакции с антителами", - сказал старший автор исследования доктор философии Джорджия Д. Томарас, который является директором лаборатории Иммунных реакций и Вирусологии в институте Вакцинации человека. "Здесь важно качество иммунного ответа. Забегая вперед с испытаниями других вакцин, будет важно знать подкласс, специфику и противовирусные функции антител, которые вызваны".

Томарас исследовали два испытания вакцины против ВИЧ, ранее проведенные в Таиланде. Первое испытание, которое они повторили, называется VAX003. Оно закончилось в 2003 году и изучало исследование вакцины среди принимающих внутривенные инъекции. Как выяснилось, вакцина была неэффективна.

Второе исследование, известное как RV144, закончилось в 2009 году. В нем приняли участие более 16 000 человек. Здесь использовали комбинацию двух вакцин - одна была главной, а вторая - поддерживающей. Поддерживающая вакцина была той самой, которая использовалась в исследовании VAX003. В **исследовании** RV144 комбинированная вакцина была на 31,2% эффективней в предотвращении **ВИЧ-инфекции**. Это стало показателем успешности, который был беспрецедентен, но этого слишком мало, чтобы представить вакцину к общему пользованию.

В обоих испытаниях вакцины вызвали производство антител, которые предназначались для той же самой области вируса иммунодефицита человека. Фактически, вакцина, используемая в испытании VAX003, вызвала повышение уровней большинства антител, чем комбинированная вакцина в более успешном испытании RV144.

Но было одно исключение. Томарас и его коллеги нашли, что у участников испытания вакцины RV144, более вероятно, будут определенные для ВИЧ антитела IgG3, по сравнению с людьми в испытании VAX003. Определенный для ВИЧ ответ IgG3, коррелирует со снижением риска инфицирования, но эффект ослабевает с течением времени, похожий на снижение эффективности, наблюдаемой в испытании RV144.

[DailySmi.net](http://www.dailysmi.net/news/457601/)

|  |
| --- |
| **Компания «Вириом» представила результаты международного клинического исследования препарата VM-1500 –** *Сomplexdoc.ru* - 21.03.2014 19:06:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc16)*

6 марта на международной конференции по вопросам ретровирусов и оппортунистических инфекций в Бостоне (CROI 2014) компания «Вириом» представила результаты международного клинического исследования инновационного препарата VM-1500.

Результаты международного клинического **исследования** свидетельствуют о превосходстве противовирусного профиля VM-1500 по сравнению с существующими препаратами класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, применяющихся сегодня для терапии **ВИЧ**.

Данные были получены в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования при многократном дозировании - в начальной дозе 20 мг препарата и c последующей эскалацией до 40 мг. **Исследование** проводилось в госпитале Сирирай Университета Махидол (Siriraj Hospital, Mahidol University) в Таиланде с участием 16-ти пациентов с **ВИЧ-инфекцией**, ранее не получавших лечения. Основной целью исследования было определение антивирусной эффективности, безопасности и фармакокинетических параметров препарата.

Постерный доклад с результатами исследования препарата **VM-1500**, представили доктор **Винай Ратанасуван** (Dr. Winai Ratanasuwan), ведущий врач-инфекционист госпиталя Сирирай Университета Махидол (Siriraj Hospital, Mahidol University), Бангкок, Таиланд, профессор **Роберт Мерфи** (Robert Murphy), научный консультант и директор по клиническим разработкам компании «Вириом», доктор **Вадим Бычко** (Vadim Bichko), директор по науке компании «Вириом».

Представленные результаты свидетельствуют о **высокой антивирусной эффективности** VM-1500 (падение вирусных титров в плазме на 1.73 log10 после семидневной администрации), приближающейся к максимальной теоретически возможной даже при низких дозах (20 mg), а также о его высокой безопасности, хорошей переносимости и превосходных фармакокинетических свойствах. Конференция по вопросам ретровирусов и оппортунистических инфекций Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Крупный международный **научный** форум, посвящённый новейшим разработкам в области терапии **ВИЧ/СПИД** и связанных с ним инфекционных заболеваний. Эта площадка традиционно собирает ведущих ученых для обсуждения последних направлений **исследований**, важных событий и лучших мировых клинических практик в борьбе с **СПИДом** и оппортунистическими инфекциями. Более 4000 ведущих ученых и врачей со всего мира собираются в разных местах каждый год для участия в этой конференции. CROI-2014 проводился с 3 марта по 6 марта 2014 года в Бостоне, штат Массачусетс, США. Интернет-трансляции, резюме и другие электронные ресурсы доступны онлайн на сайте конференции. ООО «Вириом» Компания Центра Высоких Технологий «ХимРар» занимается разработкой инновационных антивирусных препаратов и комбинаций, методов лечения и диагностики. «Вириом» проводит научные исследования как в России, используя опыт и знания российских ученых, так и за рубежом в рамках широкого международного партнерства. Исследовательский Институт Химического Разнообразия является ключевым партнером по проведению доклинических испытаний. Клинические **исследования** в России проводятся на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со **СПИДом** и региональных центров. В число международных партнеров «Вириом» входят такие компании и научные организации как Hoffmann-La Roche, Fox Chase Oncology Center, The Scripps Research Institute, Московский физико-технический институт, Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова. Проект «Вириом» утвержден Комиссией по модернизации при Президенте Российской Федерации. На фото (слева направо): доктор Винай Ратанасуван (Dr. Winai Ratanasuwan), доктор Вадим Бычко (Vadim Bichko)

[Сomplexdoc.ru](http://rusnanonet-news.complexdoc.ru/1467970.html)

|  |
| --- |
| **FDA разрешила испытать в США китайский препарат против ВИЧ –** *Сomplexdoc.ru* - 06.05.2014 15:52:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc17)*

Китайская WuXi PharmaTech и тайваньская компания TaiMed Biologics [заявили](http://www.wuxiapptec.com/press/detail/221/18.html) об одобрении Администрацией по контролю за продуктами и лекарствами США первой серии нового моноклонального антитела ибализумаба (ibalizumab) для лечения **ВИЧ-инфекции** в рамках клинических **исследований** для подачи заявки на регистрацию **нового лекарственного** средства.   
  
Решение FDA является важным этапом в исследовании ибализумаба, так как стало доказательством признания американскими экспертами потенциала инновационного препарата.   
  
Ибализумаб связывается с CD4-рецепторами T-клеток и подавляет процесс проникновения вируса в клетку человека. Разработку ибализумаба начала американская компания Tanox, однако в 2007 году права на препарат были приобретены TaiMed. Дальнейшие испытания экспериментального ЛС проводились специалистами TaiMed, однако выпуск лекарственного средства осуществляется на одном из предприятий WuXi.

Результаты завершенного в 2011 году II этапа КИ показали высокую эффективность и хорошую переносимость ибализумаба. В ходе испытаний не были обнаружены серьезные негативные побочные эффекты ЛС.

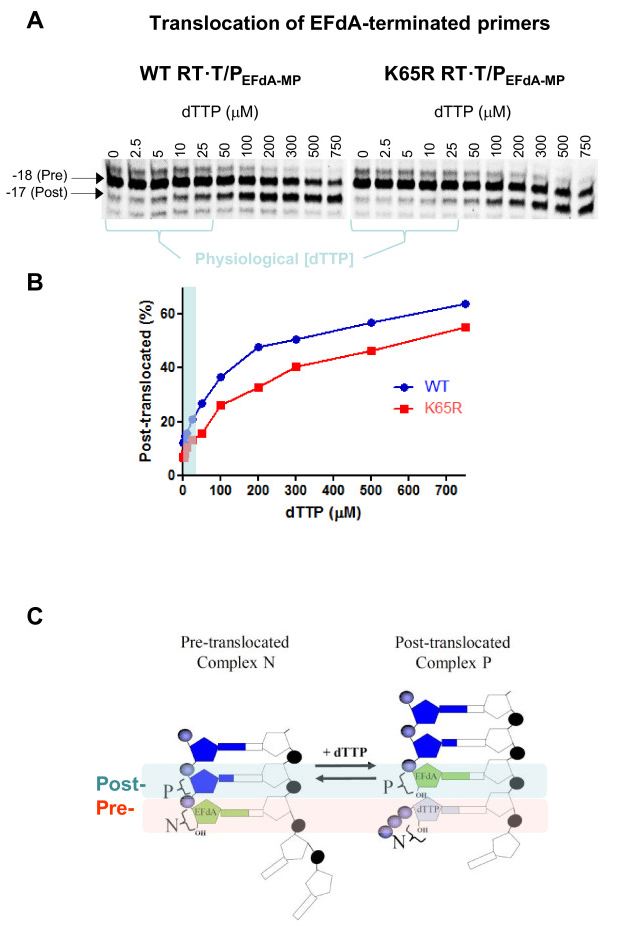
[Сomplexdoc.ru](http://www.wuxiapptec.com/press/detail/221/18.html)

|  |
| --- |
| **Компонент соевого соуса станет новым лекарством против ВИЧ –** *Mednovosti.Ru* - 07.05.2014 9:42:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc18)*

Усилитель вкуса в соевом соусе оказался активным против ВИЧ-инфекции. Иллюстрация с сайта cocina.facilisimo.com

У ВИЧ-инфицированных часто развивается резистентность к лекарственным препаратам первой линии терапии, таким как Тенофовир, из-за чего пациенты вынуждены переходить на более мощные препараты. Теперь американские вирусологи обнаружили в соевом соусе соединение, которое способно остановить развитие вируса иммунодефицита и является более мощным, чем Тенофовир. Результаты исследования опубликованы в журналах [Retrovirology](http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-10-65), [Antimicrobial Agents and Chemotherapy](http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01703-13) и [The International Journal of Pharmaceutics](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.056).



В 2001 году специалисты японской компании, производящей соевые соусы, во время поисков подходящего усилителя вкуса для своего продукты случайно обнаружили молекулу EFdA (4'-этинил-2-флуоро-2'-деоксиаденозин), которая относится к классу аналогов нуклеозидов, обладающих противовирусным действием. Образцы соединения были отправлены на анализ, подтвердивший его потенциальную пользу против **ВИЧ**, что положило начало многолетним **научным исследованиям**.

EFdA и еще восемь существующих препаратов против ВИЧ относятся к классу веществ, называемых нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Механизм действия этого класса препаратов основан на подавлении обратной транскриптазы - фермента ВИЧ, который на основе РНК вируса реплицирует (синтезирует) ее ДНК-копию, встраивающуюся впоследствии в клеточный геном. Таким образом предотвращается репликация ВИЧ и останавливается распространение вируса в организме.

Вирусолог, иммунолог и молекулярный биолог Стефан Сарафьянос.

"У пациентов, которые лечатся от **ВИЧ** Тенофовиром, в конечном счете развивается лекарственная устойчивость, мешающая эффективной защите против вируса, - [сказал](http://research.missouri.edu/news/story.php?399) один из авторов **исследования** Стефан Саврафьянос (Stefan Sarafianos), профессор молекулярной биологии, иммунологии и вирусологии из медицинской школы Университета Миссури. - Молекула EFdA начинает действовать быстрее и разрушается организмом медленнее, чем действующие вещества других препаратов, поэтому менеее вероятно, что вирус иммунодефицита приобретет к ней устойчивость".

В этом исследовании Сарафьянос и его коллеги из Национального института здоровья США (NIH) и Питтсбургского университета выяснили, как выявленное соединение работает на молекулярном уровне. Используя вирусологические методы исследования и спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), они определили точное строение и пространственную конфигурацию молекулы.

В настоящее время ученые совместно с фармацевтической компанией Merck проверяют эффективность и безопасность полученных соединений в лечении ВИЧ-инфекции. По словам Сарафьянос, есть все основания предполагать, что вещество EFdA будет эффективно подавлять вирус иммунодефицита человека, не приведет к развитию лекарственной устойчивости, кроме того, это соединение будет эффективно действовать против ВИЧ, ставшего резистентным к Тенофовиру.

[Mednovosti.Ru](http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/05/06/211hiv/)

|  |
| --- |
| **ВИЧ-инфицированные младенцы могут вырабатывать необходимые антитела –** *УНИАН - Здоровье (health.unian.net)* - 27.05.2014 15:37:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc19)*

**Ежегодно ВИЧ инфицируются 35 млн человек во всем мире** Фото: УНИАН

**ВИЧ-инфицированные** младенцы могут вырабатывать необходимые для борьбы с вирусом антитела в течение первого года своей жизни, полагают американские ученые, статья которых опубликована в **научном** журнале Nature Medicine, пишет [Газета.ру](http://www.gazeta.ru/science/news/2014/05/26/n_6180709.shtml).

Речь идет о нейтрализующих антителах широкого спектра действия, которые были обнаружены относительно недавно. Они обладают повышенной эффективностью при борьбе с ВИЧ.

Теперь исследователям предстоит понять механизмы выработки этих тел у детей для того, чтобы ими смогли воспользоваться и взрослые.

Ежегодно ВИЧ инфицируются 35 млн человек во всем мире. В то же время никакой профилактической вакцины до сих пор не существует. Использование антител широкого спектра действия ученые называют единственно реальным путем для ее создания.

[УНИАН - Здоровье (health.unian.net)](http://health.unian.net/worldnews/922426-vich-infitsirovannyie-mladentsyi-mogut-vyirabatyivat-neobhodimyie-antitela.html)

|  |
| --- |
| **Компания Мерк проведет новое исследование препарата Исентресс для лечения ВИЧ –** *Медфармконнект*- 06.06.2014 12:12:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc20)*

Американская фармацевтическая компания Мерк (Merck&Co.) начала набор пациентов для участия в глобальном клиническом испытании ONCEMRK, в котором будет оценено применение один раз в день экспериментальной формы выпуска препарата Исентресс/ ралтегравир (Isentress/ raltegravir) в качестве комбинированной терапии для лечения пациентов с ВИЧ-1, которые ранее не получали лечение. В настоящее время покрытые пленочной оболочкой таблетки Исентресс в соответствии с инструкцией применяются два раза в день. Лекарственный препарат Исентресс является ингибитором интегразы и предназначен для применения в комбинации с другими антиретровирусными препаратами для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов, которым больше четырех недель. Как отмечают в Мерк, использование других активных веществ вместе с Исентресс увеличивает вероятность ответа на лечение. Кроме, на начальном этапе применения комбинированной антретровирусной терапии может быть достигнут синдром восстановления иммунитета. По словам Юргена Рокстроха (Jurgen Rockstroh), исследователя из Боннского университета (University of Bonn), Исентресс, применяемый два раза в день в составе комбинированной антретровирусной терапии, является значимым элементом первой линии терапии ВИЧ-1 уже более шести лет. Рокстрох также заявил, что в ходе этого испытания исследователи надеются установить как действует новая форма выпуска ралтегравир для применения один раз в день.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированной клиническом исследовании ONCEMRK с активным контролем будут оценены безопасность, эффективность, переносимость и фармакокинетика переформулированного ралтегравира в дозировке 1200 мг (в двух таблетка по 600 мг) для приема один раз в день, по сравнению с Исентресс 400 мг два раза в день, которые, как первый, так и второй, будут входить в комбинацию к препаратам тенофовир/ эмтрицитабин (tenofovir/emtricitabine), с применением один раз в день в течение 96 недель. Первичной конечной точкой исследования является количество пациентов, у которых будет достигнута вирусная супрессия (<40 копий/ мл) на 48 неделе, предварительно намеченной на первую половину 2016 года.

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/17724.htm)

|  |
| --- |
| **Начались клинические испытания российской вакцины от ВИЧ –** *Сomplexdoc.ru* - 09.06.2014 15:05:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc21)*

Появления российской терапевтической вакцины от **ВИЧ/СПИДа** стоит ждать через три-четыре года, сейчас началась вторая фаза **исследования** - клинические испытания, сообщил журналистам директор ЧНИУ "Биомедицинский центр" и заведующий лабораторией НИИ особо чистых препаратов ФМБА России Андрей Козлов, возглавляющий разработку вакцины.

Терапевтическая вакцина - препарат, который вырабатывает у больных иммунитет для борьбы с инфекцией и тем самым способствует выздоровлению или улучшению состояния. В отличие от них профилактические вакцины предназначены для предупреждения болезни: здоровому человеку делают прививку, чтобы его организм выработал "средства" для борьбы с инфекцией в будущем.

"В случае успеха мы можем говорить года через три-четыре о потенциально готовом препарате, то есть эта вакцина появится через три-четыре года", - сказал он. Ученый рассказал, что на территории России циркулирует вирус одного субтипа, разрабатываемая вакцина будет на основе ДНК. В течение первой фазы исследования, которая началась порядка 15 лет назад, был выделен и клонирован вирус, велась разработка вакцины.

На второй фазе начнутся клинические испытания на группе из 60 человек, которые будут разделены на три подгруппы. Одна из этих подгрупп будет получать плацебо. Вакцина будет вводиться на фоне антиретровирусной терапии. Он отметил, что целью разработки является как снижение стоимости лечения пациентов, так как вакцина дешевле антиретровирусной терапии, так и достижение полного излечения.

"Проведение второй фазы займет несколько месяцев. Введение препарата, наблюдения и анализ. Мы, например, данные предыдущих исследований анализируем до сих пор. Вот 2010 год мы анализируем уже три года. Наука имеет свой темп. В зависимости от результатов мы будем планировать либо другую вторую фазу, либо третью фазу. Третья фаза - это доказательство эффективности, то, что это лечит. Это займет больше людей и больше времени. Но в целом, это тоже обычно год", - рассказал Козлов.

Он сообщил, что у 100% испытуемых выявлен клеточный иммунитет - один из показателей эффективного действия вакцины, что является очень высоким результатом. Он отметил, что средства на вторую фазу исследований - 50 миллионов рублей - выделил Минпромторг РФ. Говоря о возможности создания профилактической вакцины, Козлов отметил, что это возможно с использованием исследуемой вакцины, однако исследования будут стоить несколько десятков миллионов долларов, так как нужно будет охватить несколько тысяч испытуемых. Козлов сообщил, что в России разработаны еще две вакцины от ВИЧ/СПИДа, однако они еще не вышли на вторую фазу, необходимо финансирование. При этом он отметил, что в мир проводятся десятки клинических исследований вакцин.

[Сomplexdoc.ru](http://sdelanounas.complexdoc.ru/1613997.html)

|  |
| --- |
| **Исследователи определят эффективность лечения ВИЧ у детей –** *Медфармконнект*- 26.06.2014 1:29:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc22)*

Когда ученые сообщили об излечении от ВИЧ-инфекции ребенка, который уже при рождении был заражен вирусом, новость показалась слишком хорошей, чтобы быть правдой. Результаты успешного лечения, опубликованные в мартовском номере медицинского журнала Новой Англии (The New England Journal of Medicine) в 2013 году, вселили надежду на то, что агрессивная схема лечения лекарственными препаратами, применявшаяся у этого ребенка, может помочь другим новорожденным. Благодаря уникальному стечению обстоятельств так называемому «Миссисипскому ребенку» начали противовирусное лечение уже через 30 часов после рождения, но через 18 месяцев лечение неожиданно прервали. Результаты последующего обследования показали, что даже после окончания лечения вирус не определялся в плазме крови ребенка. Сейчас малышу более 3 лет и он по-прежнему здоров. Но механизм, благодаря которому вирус, вызывающий развитие СПИДа, был уничтожен у Миссисипского ребенка, остается для ученых загадкой.

Именно поэтому Национальные Институты Здоровья США (US National Institutes of Health, NIH) заинтересовались этим случаем. В июне 2014 г. NIH планирует начать международное исследование, целью которого станет повторение результатов лечения Миссисипского ребенка. Ученые отберут 54 ВИЧ-положительных новорожденных и проведут им лечение стандартными антиретровирусными лекарственными препаратами, которые должны быть введены в организм детей в течение 48 часов после рождения. В исследовании должны принять участие 17 больниц и клиник, расположенных в США и 11 странах мира, включая Гаити, Индию, Малави, ЮАР и Таиланд. После того, как маленькие пациенты пройдут агрессивный курс терапии в течение продолжительного периода времени (вероятно, в течение первых двух лет жизни), ученые прекратят терапию, если в крови ребенка не будет выявляться вирус. Врачи будут тщательно наблюдать за состоянием здоровья участников исследования, чтобы определить, не «вернулся» ли вирус. «За состоянием здоровья каждого из детей, принимающего участие в этом исследовании, могут наблюдать до пяти лет», – говорит один из исследователей Эллен Гоулд Чадвик (Ellen Gould Chadwick), профессор педиатрии и инфекционных заболеваний из Медицинской Школы Файнберга Северо-Западного Университета в Чикаго (Northwestern University Feinberg School of Medicine, США). Если вирус снова будет обнаружен у ребенка, его снова начнут лечить лекарственными препаратами. «Согласно нашим данным, в организме Миссисипского ребенка нет вируса, поэтому мы считаем его излечившимся. Но это лишь один случай излечения ребенка от ВИЧ и, хотя это многообещающий результат, медицине требуется нечто большее», – говорит Энтони Фауци (Anthony Fauci), исполнительный директор Национального Института Аллергии и Инфекционных Заболеваний США (US National Institute for Allergy and Infectious Diseases).

Лечение ВИЧ-инфицированного пациента может превратиться игру в прятки с высокими ставками и продолжительностью в человеческую жизнь. Стандартный арсенал медикаментов против СПИДа может подавить ВИЧ, но не уничтожить его. Вирус сохраняется в неактивном состоянии в долгоживущих CD4+ T-клетках иммунной системы, обладающих памятью о ранее действовавших на организм антигенах. Эти резервуары ВИЧ могут устоять против действия антиретровирусных лекарственных препаратов даже в тех случаях, когда пациент принимал их в течение долгих лет. Если благодаря раннему назначению терапии врачи смогут приостановить развитие инфекции до того момента, когда в организме инфицированного образуются резервуары вируса, тогда, возможно, лекарственные препараты смогут его полностью уничтожить. До настоящего момента ученые продолжают сомневаться в том, родился ли Миссисипский ребенок и подобные ему ВИЧ-инфицированные дети без резервуаров вируса в организме, поскольку именно этот фактор будет иметь решающее значение для эффективности ранней терапии, направленной на предотвращение образования резервуаров вируса. Также возможно, что резервуары в организме инфицированных детей легче поддаются уничтожению, по сравнению со взрослыми. Новое клиническое испытание позволит получить первые ответы на эти вопросы. По мнению Фауцы, это **исследование** будет очень важным, поскольку представляет собой большой шаг вперед, который позволит найти метод лечения **ВИЧ-инфицированных** детей.

Дети, которые примут участие в клиническом испытании, будут получать три лекарственных препарата, а через несколько недель после рождения в схему терапии будет добавлен четвертый препарат. Если благодаря лечению концентрация вируса в плазме крови ребенка снизится в течение как минимум трех месяцев, то он будет получать только три лекарственных препарата до тех пор, пока врач полностью не закончит терапию. Проведение клинического испытания также должен одобрить экспертный совет учреждения, в котором оно будет проводиться. По словам Фауцы, даже применив агрессивную схему терапии, «польза от ее применения значительно превосходит риск, ассоциированный с токсичностью». Кроме того, в новом исследовании должны принять участие две разные группы детей: дети, которые, как и Миссисипский ребенок, будут получать стандартное питание, и дети, не получающие грудное молоко, поскольку их матери тоже получают антиретровирусную терапию. Развитие детей во многом зависит от белка, содержащегося в материнском молоке, особенно в тех случаях, когда нет уверенности в чистоте питьевой воды, и отсутствует приемлемая молочная смесь. Дизайн исследования специально спланирован таким образом, чтобы соответствовать сегодняшним реалиям. NIH выделит 5,2 млн. долларов США на проведение этого исследования.

Одно из главных достижений движения по борьбе со СПИДом в мире – снижение риска передачи вируса от матери к ребенку. Если ВИЧ-положительная беременная женщина получает стандартный коктейль мощных лекарственных препаратов во время беременности, то более чем в 99% случаев ребенок рождается здоровым. Сообщается, что данная терапия проводится половине беременных женщин. Однако часто будущие мамы не знают о том, что они инфицированы, или же они не могут получить пренатальное лечение. В США, где большинство ВИЧ-положительных беременных женщин получают лекарства против СПИДа, в 2011 г. 127 детей родились ВИЧ-положительными. Если результаты **исследования** продемонстрируют, что вышеуказанная схема терапии **ВИЧ-инфицированных** детей эффективна, то это приведет к пересмотру стратегии лечения маленьких пациентов и уменьшению количества детей, живущих с этим вирусом в своем организме. Даже в том случае, если ВИЧ-положительная беременная женщина не получает противовирусного лечения, будущий ребенок может родиться здоровым. Распространенность случаев передачи вируса от матери к ребенку колеблется от 15% до 45%, поэтому ученым придется включить в **исследование** большое число новорожденных до того момента, пока у ребенка не будет подтверждено наличие **ВИЧ-инфекции**.

В этом месяце исполнилось 33 года с момента первой короткой публикации, благодаря которой общество узнало о вирусе, вызывающем СПИД. Эта заметка была напечатана в еженедельном письме Центров Контроля и Предотвращения Заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention). В ней детально описывалось редкое инфекционное паразитарное заболевание, которое было диагностировано у «пяти мужчин, активных гомосексуалистов». С этого момента ВИЧ инфицировал около 75 млн. человек во всем мире и вызвал смерть 36 млн. больных.

[Медфармконнект](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/17899.htm)

|  |
| --- |
| **Прием ВИЧ-инфицированными эфавиренза связан с риском появления суицидальных мыслей и суицидального поведения –** *Medstrana.com* - 01.07.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc23)*

**Американские исследователи обнаружили связь между приемом одного из наиболее широко применяемых в антиретровирусной терапии лекарственных средств и риском суицидального поведения. Вместе с тем обнаруженный риск относительно невелик и не должен быть причиной немедленной отмены препарата.**

Ученые из США, сотрудники Центра по **исследованию ВИЧ/СПИД** при университете штата Северная Каролина в городе Чейпел Хилл (University of North Carolina Center for AIDS Research at Chapel Hill) провели мета-анализ результатов **научных** работ, опубликованных в период между 2001 и 2010 годами.

Общее число участников **исследования** составляло 5 300 **ВИЧ-инфицированных** (средний возраст 37 лет), из которых 3 200 больных принимали комбинации антиретровирусных препаратов, среди которых был и эфавиренз, а 2 100 пациентам были назначены комбинации, не предполагавшие использование этого препарата.

Наблюдение больных продолжалось в среднем на протяжении чуть менее 2-х лет.

Суицидальное поведение было обнаружено у 62 пациентов, из которых эфавиренз принимали 47 больных.

Из 9 доведенных до конца попыток самоубийства в 8 случаях больные принимали эфавиренз.

Однако авторы не обнаружили причинно-следственной связи между приемом этого препарата и суицидальным поведением ВИЧ-инфицированных - связь, обнаруженная ими, носит лишь общий характер.

Авторы исследования считают, что прием эфавиренза связан с повышением риска суицидального поведения не менее чем в 2 раза.

По их мнению, лечащим врачам при назначении эфавиренза следует интересоваться наличием в анамнезе у больного психиатрических проблем, в том числе клинической депрессии, наличия суицидальных мыслей или суицидального поведения.

[Medstrana.com](http://medstrana.com/news/5414/)

|  |
| --- |
| **Исследования ВИЧ/СПИД теперь возможны и на обезьянах –** *Сomplexdoc.ru* - 01.07.2014 15:48:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc24)*

Ученые Исследовательского центра СПИДа им. Аарона Даймонда [описали](http://www.sciencemag.org/content/344/6190/1401) модифицированный вирус ВИЧ-1, который способен заражать длиннохвостых макак и вызывать у них клинические проявления СПИДа. Макаки обладают более слабыми механизмами защиты от ВИЧ, чем другие обезьяны - у них нет противовирусных белков, борющихся с вирусом. Но для развития СПИДа ученым пришлось немного изменить вирус и воздействовать на иммунную систему макак. Они укрепили вирус защитными белками близкого к ВИЧ-1 вируса иммунодефицита обезьян (SIV), и поддерживали модифицированный ВИЧ-1, пока не убедились, что он приспособился к новому хозяину.   
  
Вирус передавался от обезьяны к обезьяне, ученые убедились, что свойства вируса не утратились на протяжении шести поколений приматов. Тем не менее, иммунная система макак была в состоянии контролировать ВИЧ-1 инфекцию. Исследователи временно ослабили иммунную систему, уменьшив количество белых кровяных клеток, известных как CD8 Т, которые разрушают инфицированные вирусом клетки. После этого у обезьян развивались все признаки, отражающие симптомы СПИДа у человека, включая пневмоцистную пневмонию. Таким образом, на макаках создана полноценная модель для **исследования ВИЧ-1** индуцированного **СПИДа** человека.   
  
Профессор Paul Bieniasz подчеркнул, что создание модели стало возможно благодаря предыдущим исследованиям. Это дополнительное доказательство того, что главным предметом изучения должно быть взаимодействие вируса и противовирусной оборони хозяина. Похоже, что способность вируса уклоняться от противовирусных белков хозяина является ключевым приспособлением ВИЧ-1.   
  
ВИЧ относится к лентивирусам, разновидности РНК-вирусов с длительным инкубационным периодом. Одно из свойств этой группы вирусов - строгая видоспецифичность в выборе хозяина. Так, ВИЧ способен вызывать патологию только у человека и шимпанзе. У всех других приматов симптомы заболевания при заражении вирусом не развиваются в силу существования каких-то специфических видовых барьеров. Это значительно ограничивает исследовательские возможности изучения вируса и разработки терапевтических и профилактических средств. У других приматов есть подобный вирус, вызывающий иммунодефицит - SIV. Однако он не может считаться адекватной моделью для **исследования ВИЧ**, поскольку оказалось, что механизмы жизнедеятельности этих вирусов значительно отличаются.

[Сomplexdoc.ru](http://www.sciencemag.org/content/344/6190/1401)

|  |
| --- |
| **Українська делегація вперше бере участь у роботі Координаційної Ради Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу –** *Урядовий портал*- 01.07.2014 17:16:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc25)*

Консолідація зусиль на міждержавному рівні із подолання епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу є неодмінною умовою їх успішності. Про це Віце-прем’єр-міністр України Олександр Сич заявив у Женеві під час відкриття 34-го засідання Координаційної Ради Об’єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС).

Олександр Сич подякував міжнародній спільноті за належну оцінку досягнень нашої держави у протидії ВІЛ/СНІДу, завдяки яким Україну вперше було обрано до складу Координаційної Ради Програми на 2014-2016 роки в статусі повноправного члена. "Ми і надалі сприятимемо розширенню доступу антиретровірусної терапії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, впроваджуватимемо профілактичні програми для груп ризику, заснованих на принципах доказової медицини, а також активізуватимемо співпрацю з громадськими організаціями у даній царині", - підкреслив Олександр Сич. Серед іншого в ході засідання Координаційної Ради обговорювалися питання з вироблення консолідованих підходів до розв’язання сучасних проблем у сфері подолання **ВІЛ/СНІДу**, а також визначення пріоритетів, орієнтованих на сприяння **інноваційному** розвитку систем охорони здоров`я в цілому. "Активізація співпраці з ЮНЕЙДС дозволить оптимізувати участь України в міжнародній боротьбі з ВІЛ/СНІДом, а також залучити ресурси світового співтовариства до реалізації національної стратегії подолання цього небезпечного захворювання", - наголосив Олександр Сич. Віце-прем’єр-міністр повідомив, що за підтримки ЮНЕЙДС та Світового Банку в Україні стартують **дослідження** з аналізу інвестицій, необхідних для ефективної відповіді на епідемію **ВІЛ** та **туберкульозу**, а також підкреслив, що Україна готова не лише включитися в роботу Координаційної Ради, але й брати участь у формуванні спільних рішень за участі держав, які наразі не входять до складу Ради. "Ми готові разом із Польщею погоджувати позицію країн регіону Східної Європи та Центральної Азії і віднаходити спільне бачення", - запевнив керівник української урядової делегації. Довідково  Об’єднану програму ООН з питань ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) було засновано у 1994 році. ЮНЕЙДС об’єднує у глобальній боротьбі проти **СНІДу** зусилля та ресурси десяти організацій - Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), Програми розвитку ООН (ПРООН), Фонду ООН у галузі народонаселення (ЮНФПА), Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), Організації Об’єднаних Націй з питань освіти, **науки** та культури (ЮНЕСКО), Міжнародної організації праці (МОП), Управління ООН з наркотиків і злочинності (УНЗ), Управління Верховного комісара ООН з питань біженців (УВКБ ООН), Всесвітньої продовольчої програми (ВПП) та Світового банку. ЮНЕЙДС є провідною установою системи ООН, яка відповідає за розробку єдиної стратегії ООН із боротьби з ВІЛ/СНІДом та координацію процесу її реалізації, розподілу функцій між установами системи ООН. ЮНЕЙДС очолює Виконавчий директор, який за посадою є заступником Генерального секретаря ООН. Починаючи з 1 січня 2009 року, Виконавчим директором ЮНЕЙДС є Мішель Сідібе (Малі). Керівним органом ЮНЕЙДС є Координаційна рада (КР), до складу якої входять представники урядів країн з усіх географічних регіонів, коспонсори ЮНЕЙДС та неурядові організації. На виборах у 2013 р. Україну обрано до складу Координаційної ради ЮНЕЙДС на період 2014-2016 рр. У складі української урядової делегації в засіданні Координаційної Ради беруть участь Віце-прем’єр-міністр України Олександр Сич, заступник голови Держслужби України соцзахворюваь Олена Єщенко і голова Координаційної ради ВБО "Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ" Володимир Жовтяк.

[www.kmu.gov.ua](http://www.kmu.gov.ua/control/publish/article?art_id=247427221)

|  |
| --- |
| **В Україні триває епідеміологічне дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу –** *Украинский Медицинский Журнал (Часопис)*- 02.07.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc26)*

Устінов О.В.

Видавництво «МОРІОН»

Резюме. За підтримки бюро ВООЗ в Україні

Представники Державної служби України з питань протидії **ВІЛ-інфекції/СНІДу** та іншим соціально небезпечним захворюванням (далі — Держслужба України соцзахворювань) провели оцінку якості набору пацієнтів для здійснення епідеміологічного **дослідження** щодо хіміорезистентного **туберкульозу** в 7 регіонах України. Протягом травня та червня 2014 р. експерти здійснили моніторингові візити до Волинської, Рівненської, Полтавської, Чернігівської, Київської, Черкаської та Кіровоградської областей.

Зазначене дослідження стартувало 01.11.2013 р., коли розпочато набір пацієнтів. Його мета — отримання достовірної репрезентативної інформації щодо стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних лікарських засобів та удосконалення схем лікування хворих на туберкульоз.

Візити стали можливими за підтримки експертів Бюро Все­світньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) в Україні. Участь у роботі також взяли експерти ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України», Центральної референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу МОЗ України та Бюро ВООЗ в Україні.

«Підсумки моніторингових візитів продемонстрували, що організація проведення епідеміологічного **дослідження** щодо хіміорезистентного **туберкульозу** в Україні здійснена на належному рівні. **Дослідження** стало ефективним інструментом поліпшення взаємодії як між протитуберкульозними закладами, так і між лабораторіями з мікробіологічної діагностики **туберкульозу** та засвідчило високий рівень відповідальності фахівців», — відзначила начальник відділу організації медико-соціальної допомоги Держслужби України соцзахворювань Алла Василькова.

Протягом липня 2014 р. запланована чергова низка моніторингових візитів, зокрема до Львівської, Закарпатської, Хмельницької та Вінницької областей.

Результатів дослідження очікують у І кварталі 2015 р.

Довідка

Дослідження здійснюється на виконання:

підпункту 6 частини 1 статті 6 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз»;

підпункту 15 пункту 5 Завдань і заходів з виконання Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012 –2016 роки, затвердженої Законом України від 16.10.2012 р. № 5451-VI.

Завдання дослідження:

визначити співвідношення та профіль стійкості до протитуберкульозних препаратів першого ряду серед нових випадків із позитивним мазком мокротиння серед цивільного населення;

визначити співвідношення та профіль стійкості до протитуберкульозних препаратів першого ряду серед випадків повторного лікування з позитивним мазком мокротиння;

визначити фактори ризику, пов’язані зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, серед нових випадків позитивних за мазком (вік, соціально-економічний статус, географічний район, ВІЛ-статус);

визначити поширеність і профіль резистентності до протитуберкульозних препаратів другого ряду серед випадків мультирезистентного туберкульозу;

визначити поширеність ВІЛ-позитивних пацієнтів серед нових випадків туберкульозу.

[Украинский Медицинский Журнал (Часопис)](http://www.umj.com.ua/article/76010/v-ukraini-trivaye-epidemiologichne-doslidzhennya-shhodo-ximiorezistentnogo-tuberkulozu)

|  |
| --- |
| **Ученые разработали местное средство для профилактики ВИЧ-инфекции? –** *Аптека.ua*- 07.07.2014 19:30:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc27)*

Согласно результатам **исследования**, опубликованным в журнале «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», применение интравагинального кольца с содержащимися в нем антиретровирусными препаратами показало стабильное и контролируемое высвобождение препаратов и защиту от вируса **иммунодефицита** человека (**ВИЧ**) более чем на 28 дней.

Интравагинальное кольцо представляет собой полимер, в который исследователи включили различные комбинации препаратов, что обеспечивает их высвобождение непосредственно в слизистую оболочку влагалища.

Две комбинации антиретровирусных лекарственных средств, которые были протестированы, — эмтрицитабин + тенофовир, а также эмтрицитабин + тенофовир + маравирок, последний блокирует хемокиновый рецептор, который называется CCR5, что позволяет защитить клетку от инфицирования ВИЧ.

Комбинация эмтрицитабин + тенофовир прошла 3 клинических **исследования** с целью оценить ее возможности в профилактике **ВИЧ-инфекции** при приеме внутрь. Это первая комбинация, одобренная Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) для профилактики ВИЧ-инфекции.

По словам Марка Баума (Marc Baum), ученого из Научного института в Пасадене (Oak Crest Institute of Science), США, интравагинальное кольцо является актуальным способом доставки лекарственных средств и имеет определенные преимущества по сравнению с пероральной терапией. Пациенты часто не принимают препараты так, как им предписано, что, возможно, объясняет некоторые значительные различия в снижении риска инфицирования в 3 клинических исследованиях, которые составляли 44–75%. Такая проблема, как соблюдение регулярного приема, характерная для пероральной терапии, решается путем непрерывного поступления препаратов в слизистую оболочку влагалища при использовании интравагинального кольца, независимо от полового акта и их суточной дозы.

Таким образом, применение интравагинального кольца позволяет поддерживать необходимые дозы препаратов в тканях влагалища, что является необходимостью для профилактики ВИЧ-инфекции, передающейся половым путем, и чего тяжело добиться при пероральном применении лекарственных средств. Кроме того, при этом отмечают незначительное системное действие препаратов, что позволяет существенно уменьшить выраженность побочных эффектов.

Дополнительное требование к профилю безопасности и эффективности интравагинального кольца — отсутствие развития иммунной и воспалительной реакций на его введение, что, в свою очередь, могло бы нарушить целостность барьера слизистой оболочки и снизить защиту от проникновения ВИЧ.

По материалам http://www.asm.org

[Аптека.ua](http://www.apteka.ua/article/298231)

|  |
| --- |
| **Раннее лечение ВИЧ не может остановить вирус –** *DailySmi.net* - 21.07.2014 8:50:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc28)*

Согласно новому **исследованию, ВИЧ** может очень быстро сформировать неуязвимые опорные пункты в вашем теле, поэтому не стоит надеяться на то, что ранее лечение может остановить вирус, сообщает vremechko.org.

Ранее считалось, что ребенка можно вылечить в первые часы после рождения, но, как оказалось, вирус проявляется спустя годы.

**Исследование** на обезьянах, опубликованное в журнале Nature, предполагает, ято существуют неприкасаемые "вирусные резервуары", которые можно обнаружить в крови еще до самого **ВИЧ**.

Эксперты назвали эту находку "поразительной".

Резервуары ВИЧ-инфекции в кишечнике и тканях головного мозга являются серьезным препятствием на пути исцеления.

Прогресс в разработке антиретровирусных препаратов означает, что ВИЧ в крови можно "держать в узде", а пациенты проживут почти столько же, сколько и обычные люди.

Но если прекратить подачу медицинских препаратов, вирус выйдет из хранилищ.

Международные исследования были направлены на то, чтобы "вымыть" вирус из хранилищ в надежде на то, что в самом начале лечения можно предотвратить их формирование.

В **исследовании**, проведенном на макаках-резус, животные были заражены эквивалентом **ВИЧ** - вирусом **иммунодефицита** обезьяны.

Обезьянам тогда давались антиретровирусные препараты в течение трех дней или по истечении двух недель после заражения. Лечение прекратилось спустя шесть месяцев, но вирус появился снова, независимо от того, насколько быстро начала поступать антиретровирусная терапия.

Это исследование показало, что в процессе инфицирования вирусные резервуары формируются невероятно быстро.

Дэн Бароуч, профессор в Гарвардской школе медицины, сказал: "Наши данные показали, что в этой модели на животных, вирусные резервуары сформировались существенно раньше после заражения, чем было признано ранее".

"Мы обнаружили, что в течение первых нескольких дней после заражения в тканях было создано специальное хранилище, а только после этого вирус был обнаружен в крови".

Считалось, что девочка, родившаяся с ВИЧ, выздоровела после применения раннего лечения.

Ребенку давали препараты для лечения ВИЧ в течение первых 18 месяцев жизни. После прекращения курса лечения вирус не вернулся и появилась надежда, что лечение было эффективным.

Но на прошлой неделе объявили, что ныне четырехлетняя девочка больше не находится в стадии ремиссии.

"Ужасная новость о возобновлении вирусной деятельности у ребенка еще раз подчеркивает необходимость понимания того, что вирус создает „непробиваемоехранилище еще на ранних стадиях", - добавил профессор Бароуч.

Кай Дэн и Роберт Силициано, из Школы медицины при университете Джона Хопкинса, в Балтиморе, штат Мериленд, отметили: "Эти данные говорят нам о том, что вирусное хранилище может появиться существенно раньше, чем предполагалось ранее. Это отрезвляющий вывод, который дает понять, что существуют дополнительные препятствия к усилиям по искоренению ВИЧ".

"В начале лечения невозможно предотвратить создание хранилищ, но можно значительно уменьшить его размеры".

Они подчеркнули значительные различия между экспериментами над животными и человеческой ВИЧ-инфекцией, но пришли к выводу, что результаты"предполагают необходимость новых подходов в дополнение к раннему лечению для искоренения ВИЧ-инфекции".

[DailySmi.net](http://www.dailysmi.net/news/486778/)

|  |
| --- |
| **Для борьбы с ВИЧ предложили противораковый препарат –** *Mednovosti.Ru* - 22.07.2014 16:21:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc29)*

Иллюстрация с сайта oneyao.net

Датские исследователи в ходе международной конференции по **СПИДу** AIDS 2014, проходящей в эти дни в Мельбурне (Австралия), сообщили мировому **научному** сообществу об успешном опыте применения противоракового препарата ромидепсин (romidepsin) для реактивации встроенных в иммунные клетки организма вирусных частиц, пребывающих в спящем состоянии, не поддающихся антиретровирусной терапии и являющихся причиной рецидивов, [пишет](http://www.theguardian.com/society/2014/jul/22/hiv-breakthrough-reveals-virus-hidden-in-immune-system-cells) The Guardian. Несмотря на пилотный характер испытаний, и сами авторы, и эксперты полагают, что полученные результаты свидетельствуют о "шаге в правильном направлении", ведущему к полному избавлению организма от ВИЧ.

Неактивные провирусы - стадия жизненного цикла ВИЧ, при которой геном вируса встроен в ДНК клетки-хозяина (ею обычно является хелперная клетка иммунной системы - CD4 T-лимфоцит). Под действием антиретровирусной терапии инфекция пребывает в латентном состоянии, но не исчезает из организма до конца, так как клетки-киллеры иммунной системы не в состоянии идентифицировать и атаковать вирусные частицы, спрятанные в инфицированных CD4-клетках (вирусных резервуарах). В случае прекращения терапии именно вирусные резервуары являются источником рецидивов, и поиск методов их подавления путем принудительной активации является первостепенной задачей в борьбе с ВИЧ.

Группа исследователей отделения инфекционных болезней Орхусского университета (Дания) во главе с Оле Сегаардом (Ole Søgaard) применила для этой цели препарат ромидепсин (торговое наименование Istodax производства американской биотехнологической компании Celgene). Этот препарат был разработан для терапии Т-клеточных лимфом и относится к классу HDAC-ингибиторов (блокаторов деацетилаз гистонов). Благодаря механизму своего действия, ромидепсин активирует Т-клетки и тем самым переводит в активную стадию спящие в них провирусы, выводя вирусные частицы на поверхность инфицированных клеток и делая их мишенью для киллеров.

В ходе пилотного клинического испытания шесть пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии с неопределяемой вирусной нагрузкой (количество копий РНК вируса в крови меньше 50 на микролитр), три раза с семидневным интервалом получили внутривенно низкие дозы ромидепсина. У пяти из них после каждого вливания отмечался резкий рост уровня вирусной нагрузки, что, как отмечают авторы, свидетельствует об успешной активации вирусных резервуаров.

В то же время, спустя неделю после применения препарата уровень вирусной нагрузки каждый раз опять падал до неопределяемого уровня, что говорит о недостаточной активности иммунных клеток-киллеров. Как [сообщает](http://www.reuters.com/article/2014/07/22/health-aids-virus-idUSL6N0PW46L20140722) Reuters, следующим шагом группы Сегаарда станет более масштабное клиническое испытание, в ходе которого вливания ромидепсина будут предварены применением разработанной норвежской биотехнологическом компанией Bionor Pharma экспериментальной вакцины Vacc-4x, усиливающей специфическую активность иммунной системы в отношении ВИЧ.

Однако пока в этой области остается много неясностей. Так, как отметил Сегаард, до сих пор непонятно, все ли типы вирусных резервуаров и какой их объем активируется под действием ромидепсина, что является критичным для избавления организма от ВИЧ. "Мы знаем, что сделали шаг вперед, но пока не знаем, насколько большой", - [цитирует](http://www.bbc.com/news/health-28159515) Сегаарда BBC.

[Mednovosti.Ru](http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/07/22/679hiv/)

|  |
| --- |
| **Противоопухолевый препарат поможет в борьбе с ВИЧ –** *"Remedium.Ru* - 23.07.2014 16:20:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc30)*

На международной конференции по СПИДу исследователи из Орхусского университета (Дания) [представили](%20http://www.bbc.com/news/health-28159515) результаты работы по оценке эффективности применения противоопухолевого препарата в терапии ВИЧ-инфекции. По мнению экспертов, наработки датских ученых могут помочь в поиске терапии, ведущей к излечению **ВИЧ**, однако пока их **исследования** находятся на начальном этапе.   
  
Антиретровирусные препараты препятствуют репликации вируса в клетках иммунной системы, имеющих на своей поверхности рецепторы CD4. Тем не менее, вирусный геном остается в "спящих" клетках иммунной системы, которые формируют так называемый "вирусный резервуар". В случае прекращения приема антиретровирусных препаратов, репликация ВИЧ возобновляется и заболевания, ведущее к развитию СПИДа, начинает прогрессировать. В настоящее время перспективным направлением поисков лечения **ВИЧ** является **исследование** методов принудительной активации вируса в "спящих" клетках  для последующего его уничтожения при помощи антиретровирусных препаратов.

Подобное свойство датские ученые обнаружили у противоракового ЛС ромидепсина (romidepsin). Оказалось, что разработанный для лечения Т-клеточной лимфомы препарат способен реактивировать вирус, делая его уязвимым перед иммунной системой и антиретровирусными препаратвми.   
  
В первом клиническом **исследовании** ромидепсина приняли участие шесть **ВИЧ-инфицированных** пациентов, длительное время получавших антиретровирусную терапию и достигших неопределяемого уровня вирусной нагрузки. Все участники получили три инъекции небольших доз ромидепсина с недельным интервалом. После введения препарата у пациентов наблюдался резкий скачок уровня вирусной нагрузки, что свидетельствует об активации вируса. Однако уже через неделю уровень вирусных частиц снова становился неопределяемым, таким образом вирус обратно переходил в "спящее" состояние, а для его активации требовалось введение новой дозы ромидепсина.   
  
Авторы работы подчеркивают, что пока неизвестно все ли типы клеток, служащих резервуарами ВИЧ, активируются под воздействием ромидепсина: если вирус сохранится хотя бы в одном из резервуаров, то эффект от лечения может сойти на нет.   
  
["Remedium.Ru](http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=62603)

|  |
| --- |
| **Одобрен новый препарат от ВИЧ-инфекции –** *Likar.Info*- 26.08.2014 13:52:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc31)*

Контролирующий орган FDA (США) одобрил комбинированный препарат Триумек фармкомпании ViiV Healthcare для лечения пациентов с [**ВИЧ-инфекцией**](http://www.likar.info/medic/vich-infekciya/).

Состав препарата в форме таблеток - абакавир 600 мг, долутегравир 50 мг и ламивудин 300 мг. Таким образом, пациенты с ВИЧ получат возможность принимать единую таблетку вместо множества компонентов. Однако если у пациента есть резистентность к какому-либо компоненту, ему не рекомендуют ограничивать лечение только приемом Триумека. Также данный препарат не подходит для пациентов с резистентностью к заменителям интегразы или к ингибитору переноса цепи интегразой.

Триумек был одобрен на основании результатов 2-х клинических испытаний III Фазы. Они показали, что прием комбинированного препарата так же эффективен, как применение долутегравира и абакавира/ ламивудина отдельными таблетками.

[www.likar.info](http://www.likar.info/obsledovanie-i-lechenie/news-67837-odobren-novyiy-preparat-ot-vich-infektsii/)

|  |
| --- |
| **Гилеад представила результаты исследований нового режима терапии ВИЧ , на основе тенофовира алафенамида –** *Медфармконнект*- 25.09.2014 11:50:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc32)*

В среду, 25 сентября 2014 года, американская биотехнологическая компания Гилеад Сайенсиз (Gilead Sciences, Inc.) объявила о том, что в двух клинических испытаниях Study 104 и Study 111 III Фазы по оценке применения **нового** экспериментального **препарата** от **ВИЧ** достигнуты первичные цели. В данных **исследованиях** изучался экспериментальный режим терапии на основе применяемой один раз в день единой таблетки, содержащей тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide, TAF), для лечения **ВИЧ-инфекции** у пациентов, которые ранее не получали лечение. **Исследования** продемонстрировали, что использование единой таблетки, в состав которой входит элвитегравир (elvitegravir) в дозе 150 мг, кобицистат (cobicistat) 150 мг, эмтрицитабин (emtricitabine) 200 мг и тенофовир алафенамид 10 мг (E/C/F/TAF), не уступало по показателям препарата Стрибилд (Stribild)/ (элвитегравир 150 мг, кобицистат 150 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовир дисопроксил фумарат 300 мг), основываясь на количестве пациентов, у которых на 48 неделе **исследования** вирусная нагрузка составила менее 50 копий РНК **ВИЧ** на один миллилитр крови. Кроме того, новая комбинация продемонстрировала меньшее негативное воздействие на функцию почек и костную плотность, по сравнению с препаратом Стрибилд. Как отметил исполнительный вице-президент по **исследованиям** и разработкам, главный **научный** сотрудник компании Гилеад доктор Норберт Бишофбергер (Norbert Bischofberger), учитывая, что продолжительность жизни пациентов с **ВИЧ** увеличилась, появилась необходимость в том, чтобы препараты были не только высоко эффективными, но и обладали улучшенным профилем безопасности. По его словам, основываясь на результатах III Фазы, в Гилеад полагают, что новая таблетка, содержащая элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид, позволит оптимизировать терапию пациентов с ВИЧ, которые ранее не получали лечение.

В исследовании Study 104 на 48 неделе вирусная нагрузка в менее 50 копий/ мл была достигнута у 93,1% пациентов (n=405/435), принимавших E/C/F/TAF, по сравнению с 92,4% пациентов (n=399/432), которые получали Стрибилд (95% CI: от -2,6% до 4,5%). В исследовании Study 111 на 48 неделе вирусная нагрузка в менее 50 копий/ мл была получена у 91,6% пациентов (n=395/431), принимавших E/C/F/TAF, по сравнению м 88,5% пациентов (n=385/435), которые получали Стрибилд (95% CI: от -1,0% до 7,1%). Оба режима хорошо переносились пациентами. В обоих исследованиях количество пациентов, которые досрочно прекратили участие из-за нежелательных явлений, вопросов безопасности применения или резистентности к препаратам, было сопоставимо между теми, кто получал E/C/F/TAF и Стрибилд.

Гилеад планирует представить данные исследований Studies 104 и 111 на научных конференциях в начале 2015 года. Также сейчас проходят дополнительные **исследования** III Фазы по оценке применения E/C/F/TAF различными группами пациентов с **ВИЧ**. Так, сейчас в испытаниях принимают участие пациенты, которые перешли на прием E/C/F/TAF после применения единой таблетки или режима терапии из комбинации препаратов на основе Трувады; пациенты с резистентностью к ретровирусной терапии; пациенты с нарушениями работы почек и ВИЧ-позитивные взрослые, которые ранее не получали лечение. Кроме того, в дополнительном **исследовании** WAVES IIIb Фазы, E/C/F/TAF оценивается у **ВИЧ-позитивных** женщин, которые перестали использовать режим терапии из отдельных препаратов. В четвертом квартале текущего года Гилеад планирует подать заявку на одобрение единой таблетки, содержащей элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в регуляторные органы США и ЕС. В регистрационное досье будут включены данные из исследований Study 104 и Study 111, а также из дополнительных исследований, проходящих в данное время.

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/18687.htm)

|  |
| --- |
| Гепатит |

|  |
| --- |
| **Египет: армейский врач создал метод «дистанционного» лечения ВИЧ/СПИДа? –** *Health-ua.org* - 03.03.2014 9:00:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc33)*

**Египетский военный врач, работающий в одном из госпиталей страны, утверждает, что ему удалось создать аппарат, который не только дистанционно определяет наличие в организме вирусов иммунодефицита человека и гепатита С, но и уничтожает их «на расстоянии».**

Мировая медицинская общественность крайне скептически отнеслась к сообщениям о создании египетским майором медслужбы аппарата дистанционной диагностики и терапии ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С.

Некто Ибрагим Абдул Атти (Ibrahim Abdul Atti) заявил на специально собранной пресс-конференции, что благодаря его разработке, которая стала плодом 22-лених **научных** изысканий, стало возможным излечивать **ВИЧ-инфицированных** и больных вирусным **гепатитом** С без приема каких-либо лекарственных препаратов.

Журналистам был продемонстрирован видеоролик, в котором Ибрагим Абдул манипулирует над больными неким устройством с длинной антенной, как у старых транзисторных радиоприемников.

Майор-изобретатель утверждает, что ему удалось достичь 100% элиминации вируса иммунодефицита и 95% вируса гепатита С из организмов больных.

«Уничтожение вирусов оказалось очень простым: но Всевышний дает мудрость только тем, кого сочтет достойным», - заявил на пресс-конференции майор Атти.

По его словам, процесс излечения ВИЧ-инфицированных занимает от 20 дней до 6 месяцев - но в любом случае удается избавить от вируса 100% больных.

Заявление египетского медика вызвало шквал критики со стороны ведущих специалистов планеты в области вирусологии, которые считают заявления Атти, по меньшей мере «безответственными», так как с помощью электромагнитного излучения нельзя уничтожить ни вирус иммунодефицита человека, ни вирус гепатита С.

[Health-ua.org](http://www.health-ua.org/news/16975.html)

|  |
| --- |
| **«AbbVie» завершила крупнейшую программу исследований III фазы –** *Аптека.ua*- 07.03.2014 17:27:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc34)*

«AbbVie» объявила о завершении своей клинической программы III фазы и опубликовала результаты 4 дополнительных **исследований**, в которых изучалась полностью пероральная, безинтерфероновая терапия в комбинации с рибавирином и без него у пациентов с хроническим **гепатитом** С генотипа 1 (GT1). Результаты, представленные ниже, подтверждают ранее опубликованные компанией «AbbVie» данные и продолжают демонстрировать высокую частоту устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после окончания терапии (SVR12), а также переносимость лечения у пациентов с генотипом 1 (таблица).



«Результаты обширной исследовательской программы III фазы «AbbVie», включавшей 2300 пациентов в 25 странах, демонстрируют действие изучаемого режима терапии в различных группах пациентов с гепатитом С генотипа 1, в том числе у больных с компенсированным циррозом печени», — заявил Скотт Брюн (Scott Brun, M.D.), вице-президент по фармацевтическому развитию компании «AbbVie». «Высокая частота вирусологического ответа и хорошая переносимость нашей схемы терапии в сочетании с низкой частотой прерывания выглядят многообещающе».

Исследуемая схема «AbbVie» состоит из фиксированной дозы ABT-450/ритонавир (150/100 мг) в сочетании с АВТ-267 (25 мг), принимаемой один раз в сутки, и АВТ-333 (250 мг) в комбинации с рибавирином или без него (по массе тела), принимаемых дважды в сутки. Сочетание 3 различных механизмов действия прерывает процесс репликации вируса гепатита С и служит для достижения высокой частоты устойчивого вирусологического ответа у разных групп пациентов. В мае 2013 г. исследуемая схема в комбинации с рибавирином и без него, разработанная компанией «AbbVie» для лечения вирусного гепатита С генотипа 1, была названа Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) значительным прорывом. В соответствии с графиком «AbbVie» готовится начать подачу основных документов на регистрацию режима терапии в начале II кв. 2014 г. Подробные результаты исследований «AbbVie» представит на будущих научных конгрессах и в публикациях. По материалам, предоставленным «AbbVie» Статьи по теме:

«AbbVie» опубликовала результаты первого из 6 клинических **исследований** III фазы терапии **гепатита** С

Компания «AbbVie» опубликовала результаты III фазы **исследований** у пациентов с **гепатитом** С первого генотипа

Тазоцитиниб — многообещающее будущее в лечении псориаза

«Genentech» заключает сделку с исследовательской компанией «Evotec»

Исследователи из «Novartis» обнаружили уникальное средство от малярии

Многообещающий препарат для лечения гепатита С

[Аптека.ua](http://www.apteka.ua/article/281179)

|  |
| --- |
| **Компания Janssen зарегистрировала в России препарат SOVRIAD® (симепревир) –** *Сomplexdoc.ru* - 24.03.2014 15:38:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc35)*

Компания Janssen, подразделение фармацевтических препаратов ООО «Джонсон & Джонсон»,  объявила сегодня о регистрации Министерством здравоохранения РФ препарата Sovriad® (симепревир). Препарат показан для лечения хронического гепатита С генотипа 1 в сочетании с пэгилированным интерфероном и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированными заболеваниями печени (в том числе с циррозом печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе пэгилированного или непэгилированного интерферона, с рибавирином или без него) не было эффективным. Россия станет первой страной региона EMEA (Европа, Ближний Восток, Африка), где пациенты получат доступ к **новому препарату**, знаменующему значительный прорыв в лечении **гепатита** С.

Гепатит С - одно из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире. Каждый год вирус поражает 3-4 миллиона человек, и около 150 миллионов пациентов страдают хронической формой гепатита С и подвержены риску развития цирроза и/или рака печени  . По данным Всемирной Организации Здравоохранения и Европейской ассоциации по изучению печени, опубликованным в 2011 году, по заболеваемости гепатитом С Россия занимает 3-е место в мире с количеством инфицированных 3,7 млн человек.  ,    За январь 2014г. в России было выявлено 4 858 человек с хроническим вирусным гепатитом С, что на 3,5% больше по сравнению с январем 2013 года.   
  
Компания Janssen, фармацевтическое подразделение Группы компаний JNJ, один из мировых лидеров **инноваций** в терапии многих социально-значимых заболеваний, в том числе и хронического **гепатита** С, объявила сегодня о регистрации в РФ препарата для лечения **гепатита** С Sovriad® (симепревир).

SOVRIAD® (симепревир) - ингибитор протеазы второй волны с кратностью приема один раз в сутки и доказанным клиническим эффектом. Препарат предназначен для лечения различных групп пациентов с хроническим гепатитом С, включая пациентов с компенсированным циррозом печени, выпускается в форме капсул и принимается один раз в сутки по одной капсуле.  Согласно статистике, существенная доля пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным ВГС генотипа 1, не формируют устойчивый вирусологический ответ (что является критерием излечения) при использовании стандартной двойной терапии , ,  Препарат рекомендован как пациентам, которые не получали терапию ранее, а также в случае, когда лечение интерферонами или комбинацией интерферона и рибавирина не привело к излечению. Препарат может быть назначен, в том числе, и пациентам, ко-инфицированным ВИЧ-1 и ВГС первого генотипа. SOVRIAD® (симепревир) блокирует работу фермента протеазы, который позволяет вирусу гепатита С выживать и воспроизводиться в инфицированных клетках человека.

«Получение регистрационного удостоверения Минздрава РФ на препарат SOVRIAD® (симепревир) является важным шагом к расширению возможностей современной терапии хронического **гепатита** С. Вывод на рынок **нового препарата** знаменует очередной  вклад компании в борьбу за полный контроль над инфекцией по всему миру, - **прокомментировала новость Наира Адамян, Генеральный директор ООО «Джонсон & Джонсон»**. - Мы рады, что Россия находится в авангарде решения проблемы помощи пациентам с ХГС и стала первой страной, где новый препарат уже зарегистрирован, в большом регионе, включающем Европу. Мы будем активно взаимодействовать с государством  и медицинским сообществом для того, чтобы обеспечить доступность современной терапии максимально большему числу российских пациентов».

[Сomplexdoc.ru](http://remedium.complexdoc.ru/1471004.html)

|  |
| --- |
| **В Европе рекомендованы к одобрению девять новых препаратов –** *Медфармконнект*- 25.03.2014 14:18:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc36)*

Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) рекомендовал к одобрению для применения в Европе 9 **новых лекарственных** препаратов, в т.ч. потенциальных блокбастеров для лечения сахарного диабета и **гепатита** C, а также одной из форм рака яичников и первого средства для лечения болезни Кастельмана. Эксперты дали положительную оценку препарату для лечения платино-резистентной формы рака яичников Винфинит/ винтафолид (Vynfinit/ vintafolide) компании Мерк (Merck&Co). Вместе с ним рекомендованы два диагностических средства Фолцепри/ этарфолатид (Folcepri/ etarfolatide) и Неоцепри/ фолиевая кислота (Neocepri/ folic acid), которые могут помочь идентифицировать пациентов для лечения препаратом.

CHMP также рекомендовал к одобрению препарат Силвант/ силтуксимаб (Sylvant/ siltuximab) компании Янссен (Janssen) для лечения многоочаговой болезни Кастлемана. Это редкое заболевание характеризуется значительным увеличением лимфоузлов. Кроме того, эксперты рекомендовали препарат Ярдианце/ эмпаглифлозин (Jardiance/ empagliflozin) компаний Берингер Ингельхайм (Boehringer Ingelheim) и Эли Лилли (Eli Lilly). Несколько недель назад FDA отказалось одобрить этот препарат из-за нарушений на предприятии, где его планируется производить.

Положительные рекомендации получили также препарат для лечения язвенного колита и болезни Крона Энтивио/ ведолизумаб (Entyvio/ vedolizumab) компании Такеда (Takeda), средство для лечения хронического гепатита C Олизио/ симепревир (Olysio/ simeprevir) в комбинации с другими препаратами Джонсон & Джонсон (Johnson & Johnson), Ревинти Эллипта/ флутиказон/ вилантерол (Revinty Ellipta/ fluticasone/vilanterol) для лечения астмы ХОБЛ ГлаксоСмитКляйн (GlaxoSmithKline), а также препарат Эбилфумин/ осельтамивир (Ebilfumin/ oseltamivir) компании Актавис (Actavis) (аналог препарата Тамифлю (Tamiflu) компании Рош (Roche)). Также CHMP рекомендовал расширение показаний по препарату для лечения гепатита Пегасис/ пегинтерферон альфа-2а (Pegasys/ peginterferon alfa-2a) компании Рош (Roche) и противодиабетическим препаратам Виктоза/ лираглутид (Victoza/ liraglutide) и Трезиба/ инсулин деглюдек (Tresiba/ insulin degludec) компании Ново Нордиск (Novo Nordisk).

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/17018.htm)

|  |
| --- |
| **В ЕС рекомендовали одобрить препарат симепревир для лечения гепатита C –** *Медфармконнект*- 25.03.2014 14:18:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc37)*

Шведская фармацевтическая компания Медивир (Medivir) объявила о том, что Комитет по лекарственным средствам для применения у людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) вынес положительное мнение, рекомендовав одобрить в Европейском Союзе применение препарата симепревир (simeprevir) в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита C у взрослых пациентов. Как отметил исполнительный директор компании Медивир Марис Хартманис (Maris Hartmanis), данная рекомендация является еще одним шагом в глобальной стратегии продвижения препарата симепревир, которой занимается их партнер – компания Янссен (Janssen), с целью предоставить пациентам новый и эффективный метод лечения гепатита C. Симепревир является новым поколением ингибиторов протеазы NS3/4A, выпускаемый в капсулах, который применяется один раз в день в дозе 150 мг в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином (ribavirin). Такое применение препаратов позволяет добиться эффективного лечения гепатита C в разных группах пациентов.

Решение CHMP было основано на положительных и однородных результатах трех базовых **исследований** III Фазы у пациентов с вирусом **гепатита** C генотипа 1. Испытания QUEST-1 и QUEST-2 проводились среди ранее не получавших лечение пациентов, а PROMISE – у пациентов, у которых болезнь рецидивировала после курса терапии с применением интерферонов. В QUEST-1 и QUEST-2 участвовало 785 пациентов, а в **исследовании** PROMISE – 393 человека с вирусом хронического **гепатита** C. Во всех трех испытаниях были достигнуты конечные точки, а также было продемонстрировано, что совместное применение симепревира, пегилированного интерферона и рибавирина позволило достичь лучших показателей эффективности лечения, в сравнении с только пегилированным интерфероном и рибавирином, как у пациентов, ранее не получавших терапию, так и у тех, у кого случился рецидив заболевания.

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/17020.htm)

|  |
| --- |
| **AbbVie представила результаты исследования PEARL-III среди пациентов с хроническим гепатитом С –** *Сomplexdoc.ru* - 02.04.2014 15:36:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc38)*

Первые подробные результаты  ключевого исследования Фазы III AbbVie (NYSE: ABBV) PEARL-III были озвучены в рамках пресс-конференции на    21-й Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI) и 4 марта представлены на самой конференции.   
  
**Исследование** PEARL-III изучало эффективность и безопасность 12-ти недельного применения  лечения, разработанного AbbVie, в комбинации с рибавирином или без него у не получавших ранее лечение взрослых пациентов с хроническим вирусом **гепатита** С генотипа 1b, без цирроза печени.   
  
Исследование PEARL-III достигло запланированных основных и второстепенных конечных результатов. В исследовании с участием 419 пациентов устойчивый вирусологический ответ на 12ой неделе после окончания лечения (SVR12) был достигнут у 99,5 и 99 процентов пациентов, получавших лечение разработанным AbbVie режимом терапиив комбинации с рибавирином или без него. Никто из пациентов, участвовавших в исследовании, не прервал его из-за нежелательных явлений.   
  
«Результаты PEARL-III обнадеживают, так как показывают, что режим AbbVie в комбинации с  рибавирином или без него дает высокую частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим гепатитом C генотипа 1b с различными характеристиками», - **заявил Питер Ференци (Peter Ferenci, M.D.), профессор гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский Университет Вены.**   
  
К участию в исследовании PEARL-III были привлечены пациенты с различными демографическими и другими характеристиками. Была изучена частота ответа у пациентов с такими характеристиками как, мужской пол, черная раса, не-СС генотип ИЛ28B, у которых исторически наблюдался низкий ответ на терапию. Высокая частота ответа на терапию наблюдалась у всех пациентов в исследовании, в том числе и у тех, кто обладал вышеуказанными характеристиками.   
  
«Мы рады хорошим  результатам **исследования** PEARL-III, которые демонстрируют, что на режиме терапии AbbVie достигается высокая частота устойчивого вирусологического ответа, без прерывания лечения из-за нежелательных явлений, у ранее нелечившихся пациентов с **гепатитом** С генотипа 1b", - **заявил Скотт Брюн (Scott Brun, M.D.), вице-президент по фармацевтическому развитию компании AbbVie**. «Кроме того, с этими данными мы идем в соответствии с графиком, чтобы начать подачу основных документов на регистрацию терапии во втором квартале 2014 года. AbbVie представит дополнительные детали результатов исследований фазы III на будущих научных конгрессах и в публикациях».

[Сomplexdoc.ru](http://remedium.complexdoc.ru/1491856.html)

|  |
| --- |
| **Biocad организовала симпозиум «Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций» –** *"GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"* - 03.04.2014 16:23:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc39)*

Опубликован   
  
При поддержке компании Biocad на VI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням прошел сателлитный симпозиум «Интерферонотерапия в лечении актуальных вирусных инфекций».  
В рамках мероприятия были освещены следующие темы: «Современные особенности течения и терапии инфекционного мононуклеоза» (докладчик: И.П. Баранова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ДПО ПИУВ), «Иинтерферонотерапия в лечении острых кишечных инфекций» (докладчик: Е.Р. Мескина, д.м.н., зав. отделением инфекционных болезней МОНИКИ), «Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа Альгерон в терапии хронического гепатита С. Анализ эффективности и безопасности» (докладчик: О.О. Знойко, профессор, д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова).

Аудиторией очень живо воспринимались поднятые темы сателлитного симпозиума.   
В докладе «Интерферонотерапия в лечении острых кишечных инфекций у детей» д.м.н., зав. отделением инфекционных болезней МОНИКИ Е.Р. Мескиной прозвучали этиология, эпидемиология острых кишечных инфекций (ОКИ) в детской популяции. Вторая часть доклада была посвящена лечению ОКИ у детей. Елена Руслановна остановилась на этиологической и патогенетической терапии, акцентировала внимание врачей на препарате российского производства Генферон лайт. Докладчик подчеркнул удобную форму использования препарата в виде суппозиториев, что особенно актуально для педиатрической практики. На основе результатов исследования были сделаны выводы о безопасности, хорошей переносимости и эффективности препарата в лечении ОКИ у детей.

Следующее выступление д.м.н., профессора, зав. кафедрой инфекционных болезней ПИУВ И.П. Барановой было посвящено современным особенностям течения и терапии инфекционного мононуклеоза. Ирина Петровна описала трудности диагностики и выбора этиотропной терапии при данном заболевании, остановилась на особенностях клинической картины в зависимости от типа возбудителя (вирус Эпштейн-Барра или цитомегаловирус), рассказала про варианты клинико-патогенетических синдромов, развивающихся при инфекционном мононуклеозе. Приведенные докладчиком результаты собственного исследования препарата Генферон лайт в терапии инфекционного мононуклеоза показали его эффективность и безопасность.   
Ольга Олеговна рассказала об **инновационности** препарата Альгерон, представила широкой аудитории последние результаты клинического **исследования** российского оригинального препарата Альгерон в терапии хронического **гепатита** С, накопленные за два года оценки эффективности лекарственного средства, представила окончательные данные с анализом устойчивого вирусологического ответа. У инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса гепатита С, получавших Альгерон, УВО констатирован в 83, 0% случаев. У пациентов с 1 генотипом вируса УВО наблюдался в 67, 9% случаев. В группе сравнения, у инфицированных 2-м или 3-м генотипом, применявших пэгинтерферон альфа-2b, УВО достигнут в 81, 8%. Среди пациентов с 1 генотипом вируса УВО наблюдался в 57, 1% случаев. Помимо полученных высоких результатов в подавлении вируса докладчик отметила хороший профиль безопасности препарата Альгерон. В своем выступлении профессор обратила внимание на дизайн клинического исследования, разработанный в соответствии с рекомендациями Европейского медицинского агентства (EMA).  
Говоря о компании Biocad, председатель сателлитного симпозиума К. В. Жданов, д.м.н., профессор кафедры инф. болезней Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны РФ, отметил, что наконец-то появилась на российском рынке достойная компания, которая имеет огромный научный потенциал и создает инновационные препараты для лечения социально-значимых заболеваний.

Специалисты, посетившие мероприятие, делились собственным опытом применения препаратов компании Biocadи выражали благодарность за разработку отечественных лекарственных средств, которые позволяют значительно повысить доступность лечения для российских пациентов.  
О компании:

Biocad – инновационная биофармацевтическая компания полного цикла. Используя лучшее из передовых достижений науки и менеджмента, Biocad создает принципиально новые возможности для лечения заболеваний и улучшения качества жизни пациентов. Разработка оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств ведется в собственных научно-исследовательских центрах компании. Все препараты производятся строго по международным стандартам GMP. Biocad выпускает лекарственные средства и субстанции по направлениям: гинекология / урология, онкология / гематология, аутоиммунные и инфекционные заболевания. Общая численность персонала насчитывает более 650 человек, около 130 из которых являются научными сотрудниками исследовательских лабораторий. В 2012 году выручка компании составила 3 млрд. рублей. Biocad имеет широкую сеть дочерних компаний за рубежом: в Украине, Белоруссии, Бразилии, Китае, Индии и США.

["GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"](http://giac.ru/PressRelease/PressReleaseShow.asp?id=492274)

|  |
| --- |
| **Янссен проведет два новых исследования комбинации препаратов симепревир и софосубвир для лечения гепатита C –** *Медфармконнект*- 04.04.2014 15:57:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc40)*

Исследовательское подразделение компании Янссен в Ирландии (Janssen R&D Ireland) начало два клинических испытаний III Фазы для оценки эффективности и безопасности применения препарата симепревир (simeprevir), являющегося ингибитором протеазы NS3/4A, в комбинации с нуклеозидным ингибитором полимеразы софосубвиром (sofosbuvir) для лечения хронического гепатита C 1 генотипа у пациентов, не получавших ранее терапию, и у тех, кто уже проходил курс лечения, с или без цирроза печени. В США, Канаде, Японии и России симепревир одобрен для лечения хронического гепатита C 1 генотипа в качестве части антивирусного режима терапии, который включает пегилированный интерферон и рибавирин. Комитет по лекарственным средствам для применения у людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) вынес положительное мнение, рекомендовав одобрить в Европейском Союзе применение препарата симепревир в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита C

По данным компании Янссен, комбинация симепревира и софосубвира ранее уже оценивалась в исследовании COSMOS II Фазы. В одном из новых испытаний OPTIMIST-1 III Фазы (Optimal Treatment with a simeprevir and sofosbuvir Therapy – оптимальное лечение с применением симепревира и софосбувира), которое является многоцентровым открытым и рандомизированным, будет изучена эффективность и безопасность симепревира в дозе 150 мг в комбинации с софосбувиром 400 мг. В этом **исследовании** в течение восьми или двенадцати недель комбинацию препаратов будут давать один раз в день для лечения хронического **гепатита** C 1 генотипа у пациентов без цирроза, которые ранее не получали лечение или уже проходили курсы терапии.

Во втором многоцентровом открытом несравнительном испытании OPTIMIST-2 III Фазы также будет оценена эффективность и безопасность симепревира 150 мг в комбинации с софосбувиром 400 мг. В данном **исследовании** пациенты с хроническим **гепатитом** C 1 генотипа с развитым циррозом, которые ранее не получали лечение или уже проходили курсы терапии, будут получать комбинацию препаратов один раз в день на продолжение 12 недель.

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/17140.htm)

|  |
| --- |
| **Бристол-Майерс Сквибб подала заявки в FDA на одобрение даклатасвир и асунапревир для лечения гепатита С –** *Медфармконнект*- 08.04.2014 16:17:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc41)*

Американская фармкомпания Бристол-Майерс Сквибб (Bristol-Myers Squibb, BMS) подала заявки на регистрацию **новых лекарственных препаратов** в Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) – экспериментального препарата даклатасвир (daclatasvir) – ингибитора репликации NS5A, и асунапревир (asunaprevir) – ингибитора протеазы NS3, которые предназначены для лечения **гепатита** С. Согласно компании, данные поданные в заявке, подтверждают использование DCV+ASV у пациентов с генотипом 1b **гепатита** С. Также компания подала заявку на регистрацию даклатасвир для его применения в комбинации с другими агентами для лечения разных генотипов вируса **гепатита** С.

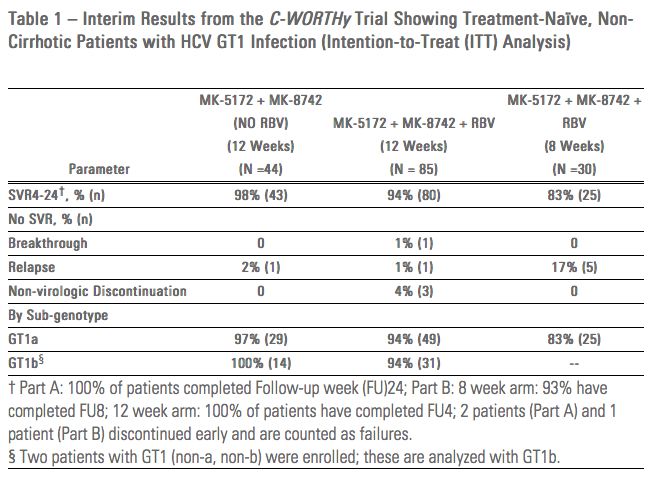
По словам Брайана Дэниелса (Brian Daniels), старшего вице-президента компании Бристол-Майерс Сквибб по разработке препаратов и медицинским вопросам, подачи заявок в FDA являются важным шагом, как и для компании, так и для пациентов, предлагая им режим лечения на основе даклатасвира. Подачи заявок следуют за недавним предоставлением FDA статуса принципиально нового лекарственного препарата экспериментальному средству даклатасвир+ асунапревир. На данный момент, даклатасвир изучается в клинической программе разработки UNITY III Фазы, где он исследуется как часть терапии даклатасвир+ асунапревир+ BMS-791325. В **исследованиях** принимают участие цирротические пациенты, до этого не лечившие от **гепатита** С и те, которые уже прошли курс лечения.

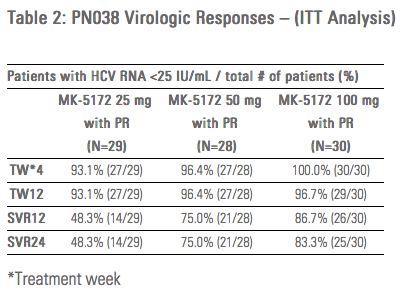
[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/17169.htm)

|  |
| --- |
| **Экспериментальная терапия MSD показала хорошие результаты в лечении вирусного гепатита С –** *Сomplexdoc.ru* - 10.04.2014 15:40:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc42)*

Компания MSD [представила](http://www.mercknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/merck-announces-results-studies-evaluating-investigationa) убедительные результаты клинических **исследований** II фазы новой комплексной терапии вирусного **гепатита** С генотипа 1. Согласно полученным данным, благодаря новому подходу добиться устойчивого вирусологического ответа у 98% пациентов.   
  
Результаты КИ были озвучены на ежегодной конференции Европейской ассоциации по исследованиям печени. Главной целью КИ было определение оптимальной продолжительности (8 или 12 недель) комплексной терапии экспериментальными препаратами  MK-5172 (100 мг один раз в день) и MK-8742 (50 мг один раз в день) с добавлением и без добавления рибавирина. В исследовании принял участие 471 пациент.





По завершению испытаний было констатировано, что в группе пациентов, прошедших 12-недельную терапию только MK-5172 и MK-8742, устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 98% участников. В группе, получавшей на протяжении 12 недель помимо экспериментальных ЛС еще и рибавирин, УВО составил 94%.   
  
Стандартная терапия, используемая в настоящее время для лечения пациентов с гепатитом С, рассчитана на 24 или 48 недель и обеспечивает УВО только в 75% случаев. При этом она обладает рядом негативных побочных эффектов.

MK-5172 разработки компании Merck является ингибитором протеазы NS3/4A. В свою очередь MK-8742, ингибитор репликации комплекса NS5A, был разработан специалистами Bristol-Myers Squibb. [Подписание договора](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=56943&sphrase_id=3041495) о сотрудничестве между компаниями состоялось в апреле прошлого года. Тогда Merck  и Bristol-Myers Squibb достигли соглашения о проведении II фазы клинических испытаний комбинированного режима терапии вирусного гепатита C.

[Сomplexdoc.ru](http://www.mercknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/merck-announces-results-studies-evaluating-investigationa)

|  |
| --- |
| **«Антивирусные» дети, или об уникальном иммунитете –** *Health-ua.org* - 11.04.2014 11:00:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc43)*

**В одном из американских городов живут брат и сестра, которые страдают тяжелыми генетическими заболеваниями. Однако те же генные мутации, которые превратили детей в инвалидов, сделали их неуязвимыми перед атаками любых вирусов.**

Об необычных детях сообщили сотрудники Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health), опубликовавшие статью в специализированном издании New England Journal of Medicine.

Они наблюдают 11-летнего мальчика и 6-летнюю девочку, родных брата и сестру, у которых из-за редкой генетической мутации развились многочисленные расстройства функций организма: дети значительно отстают в физическом и умственном развитии от своих сверстников, у них часто случают приступы по типу эпилептических, наблюдается снижение слуха и повышенная ломкость костей.

Однако генные мутации «модифицировали» их иммунную систему таким образом, что она не позволяет почти ни одному вирусу обмануть себя и проникнуть в клетки организма.

Лабораторные **исследования** образцов тканей и культур разных клеток, полученных из организмов брата и сестры, показали, что даже такие опасные вирусы как возбудители герпеса, лихорадки денге и **гепатита** С не могли преодолеть защитный барьер, который выстраивала иммунная система.

По иронии судьбы организмы этих детей обладают той системой защиты от вирусов, над созданием которой на протяжении уже 20 лет работают коллективы нескольких исследовательских центров мира.

«До завершения нашего исследования еще очень далеко, но уже сейчас можно утверждать, что благодаря этим неизлечимо больным детям мы сможет использовать полученную бесценную информацию на благо всего человечества», - сообщает руководитель этого исследования профессор Сержио Розенцвейг (Sergio Rosenzweig).

[Health-ua.org](http://www.health-ua.org/news/17260.html)

|  |
| --- |
| **Софосбувир оказался эффективен в лечении пациентов с гепатитом С и циррозом печени –** *"Remedium.Ru* - 14.04.2014 12:11:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc44)*

Компания Gilead на прошедшей в Лондоне ежегодной конференции Европейской ассоциации по **исследованиям** печени [представила](http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/4/gileads-sovaldi-demonstrates-efficacy-and-safety-among-chronic-hepatitis-c-patients-with-advanced-liver-disease) убедительные результаты трех клинических **исследований** эффективности софосбувира в терапии вирусного **гепатита** С у пациентов с циррозом печени.   
  
В первом КИ приняли участие 50 пациентов с циррозом и портальной гипертензией с/без декомпенсации функции печени. В зависимости от группы участники испытания прошли 48-недельный курс терапии софосбувиром (400 мг ежедневно) и рибавирином, или аналогичное лечение, но начиная с 24 недели наблюдения. Из 22 пациентов, завершивших 24-недельный курс лечения, у 95% наблюдалась супрессия виремии во время терапии. В настоящее время авторы исследования продолжают наблюдать за участниками КИ, чтобы определить показатель устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель после прохождения 48-недельного курса терапии.   
  
Целью второго **исследования** было изучение эффективности софосбувира в лечении рецидивного **гепатита** С после трансплантации печени. 40 участников КИ получали софосбувир (начиная с 400 мг в сутки) и рибавирин на протяжении 24 недель. По результатам КИ констатировалось, что 70% больных (28 из 40) достигли устойчивого вирусного ответа спустя 12 недель после терапии (SVR12). При этом не были отмечены случаи отторжения донорской печени и межлекарственного взаимодействия между софосбувиром и иммунодепрессивными препаратами.   
  
Для участия в третьем КИ было отобрано 104 пациента с серьезными последствиями рецидива гепатита С после трансплантации (в том числе с фиброзным холестатическим гепатитом), которые не ответили на предыдущее лечение, а также ранее получали софосбувир в рамках программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии. Все пациенты в течение 48 недель принимали софосбувир вместе с рибавирином, а некоторые из них также получали пегилированнй интерферон. В большинстве случаев после прохождения лечения состояние больных улучшилось, SVR12 был отмечен у 62% пациентов.

["Remedium.Ru](http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=61501)

|  |
| --- |
| **Представлена новая схема лечения хронического гепатита С –** *Likar.Info*- 14.04.2014 12:22:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc45)*

БОСТОН, Массачусетс, [3 марта 2014] – Первые подробные результаты ключевого исследования Фазы III AbbVie (NYSE: ABBV) PEARL-III были озвучены в рамках пресс-конференции на 21-й Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI) и 4 марта представлены на самой конференции. **Исследование** PEARL-III изучало эффективность и безопасность 12-ти недельного применения лечения, разработанного AbbVie, в комбинации с рибавирином или без него у не получавших ранее лечение взрослых пациентов с хроническим вирусом **гепатита** С генотипа 1b, без цирроза печени.

В исследовании с участием 419 пациентов устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе после окончания лечения (SVR12) был достигнут у 99,5 и 99% пациентов, получавших лечение разработанным AbbVie режимом терапии в комбинации с рибавирином или без него. Никто из пациентов, участвовавших в исследовании, не прервал его из-за нежелательных явлений. Высокая частота ответа на терапию наблюдалась у всех пациентов в исследовании.  
  
"Результаты PEARL-III обнадеживают, так как показывают, что режим AbbVie в комбинации с рибавирином или без него дает высокую частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим гепатитом C генотипа 1b с различными характеристиками", - заявил **Питер Ференци (Peter Ferenci, M.D.), профессор гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский Университет Вены.**

Исследуемая схема AbbVie состоит из фиксированной дозы ABT-450/ ритонавир (150/100 мг) в сочетании с АВТ-267 (25 мг), принимаемой один раз в день, и АВТ-333 (250 мг) в комбинации с [**рибавирином**](http://www.likar.info/inn/2462-ribavirin/) или без него (по весу), принимаемых дважды в день. Сочетание трех различных механизмов действия прерывает процесс репликации вируса гепатита С и служит для достижения высокой частоты устойчивого вирусологического ответа у разных групп пациентов.  
  
"Мы рады хорошим результатам **исследования** PEARL-III, которые демонстрируют, что на режиме терапии AbbVie достигается высокая частота устойчивого вирусологического ответа, без прерывания лечения из-за нежелательных явлений, у ранее нелечившихся пациентов с **гепатитом** С генотипа 1b", - заявил **Скотт Брюн (Scott Brun, M.D.), вице-президент по фармацевтическому развитию компании AbbVie.** "Кроме того, с этими данными мы идем в соответствии с графиком, чтобы начать подачу основных документов на регистрацию терапии во втором квартале 2014 года. AbbVie представит дополнительные детали результатов исследований фазы III на будущих научных конгрессах и в публикациях".

[www.likar.info](http://www.likar.info/bolezni-pecheni-i-zhelchnyih-putey/news-65895-predstavlena-novaya-shema-lecheniya-hronicheskogo-gepatita-s/)

|  |
| --- |
| **Начались клинические исследования препарата АВР-560 для лечения гепатита С –** *Сomplexdoc.ru* - 17.04.2014 16:38:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc46)*

Компания «МИП-11» объявляет о начале клинических **исследований** фазы II **инновационного** лекарственного кандидата АВР-560, предназначенного для лечения хронического **гепатита** С, блокирующего ранние стадии заражения клеток печени.

Разрабатываемый препарат **АВР-560** является ингибитором нового класса, кардинально отличающимся от всех известных разрабатываемых в настоящее время препаратов против HCV и обладающим значительным экспортным потенциалом.

**Гепатит С** - заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (ВГ С), входит в перечень социально значимых заболеваний и перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Попадая в организм, вирусная инфекция повреждает основные функциональные клетки печени (гепатоциты) и в большинстве случаев приводит к развитию хронической формы заболевания. По данным ВОЗ около 150 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита С, и ежегодно более 350 000 человек умирают от связанных с гепатитом С болезней печени.

**АВР-560** подавляет распространение инфекции ВГС в культуре клеток не только посредством секретируемых вирусных частиц, но также и распространение инфекции, осуществляемое через тесный клеточный контакт. Данное свойство является принципиально важным преимуществом, т.к. распространение вирусной инфекции через клеточный контакт играет большую роль в поддержании инфекции в печени при хроническом гепатите С.

В проведенном в 2013 году клиническом исследовании Фазы I на здоровых добровольцах была оценена безопасность, переносимость и фармакокинетика однократного приема АВР-560 в дозах 50, 100 и 150 мг. Было продемонстрировано, что препарат обладает **хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности**. Полученные данные позволили обоснованно продолжить клинические исследования.

Уже в апреле 2014 года резидент Биомедицинского кластера «Сколково» компания **ООО «МИП-11»** получила разрешение и запустила проведение фазы II клинических **исследований** препарата АВР-560 с целью изучения его противовирусной активности, безопасности и фармакокинетики при монотерапии пациентов с хроническим **гепатитом** С, ранее не получавших лечения. Данное исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Прием препарата будет осуществляться в течение двух недель в дозах 100 и 150 мг. Исследования будут проходить на базе ведущих специализированных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга.

«На основании данных доклинических и клинических **исследований** можно сделать однозначный вывод, что мы получили перспективный оригинальный препарат для лечения **гепатита** С, который может усовершенствовать действующие в России и в мире стандарты лечения, - отметил генеральный директор компании «МИП-11» **Николай Меркин**. - И, благодаря поддержке Фонда посевных инвестиций «РВК» и Минпромторга России, в скором времени у российских пациентов может появиться эффективное **инновационное** средство для лечения **гепатита** С отечественного производства». Компания «МИП-11» Выполняет **исследования** и разработки с целью создания **инновационного** лекарственного препарата для лечения **гепатита** С при поддержке ООО «Фонд посевных инвестиций РВК» и Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Препарат АВР-560 блокирует проникновение вируса в здоровые клетки печени и предотвращает их заражение

[Сomplexdoc.ru](http://rusnanonet-news.complexdoc.ru/1523029.html)

|  |
| --- |
| **Вертекс отказывается от разработки новых лекарств против гепатита С –** *Медфармконнект*- 06.05.2014 13:47:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc47)*

Компания Вертекс Фармасьютикалз (Vertex Pharmaceuticals) объявила о прекращении финансирования **исследования** новых методов лечения вирусного **гепатита** С. Решение компании связано с резким падением продаж противогепатитного препарата Инсивек (телапревир). По информации портала Drug Discovery & Development, доход от продажи телапревира в первом квартале этого года снизился на 98%, так как в лечении пациентов стали использовать более современные методы терапии. Препарат был запущен в продажу в 2011 году и принес компании в 2012 году 1,16 млрд. долларов.

Место Инсивека на рынке занял препарат Совалди разработки Гилеад (Gilead), который был одобрен на территории США в декабре прошлого года. Продажи этого лекарственного средства в первом квартале принесли производителю 2,27 млрд. долларов. В октябре 2013 года Вертекс заявила о сокращении 15% работников, основная часть которых занята в продаже и продвижении телапревира. Тогда стало известно, что оставшийся штат компании (около 1800 человек) продолжит продвижение на рынке лекарства для лечения муковисцидоза, а также разработку новых методов терапии заболевания.

[www.medpharmconnect.com](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/17399.htm)

|  |
| --- |
| **Инновационный препарат для лечения гепатита С будет доступен пациентам компании NewMed Center Israel –** *Украина-Сегодня*- 23.05.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc48)*

NewMed Center

Препарат начали испытывать сначала в США в 2011 году, а потом продолжили в Израиле. Сотни больных гепатитом С согласились добровольно принять участие в испытательной программе и не пожалели. Новый препарат гарантирует полное выздоровление, которое наступает уже после трёх месяцев его применения с самыми незначительными побочными эффектами.

Полностью готовый препарат был разработан американской корпорацией AbbVie. Лекарство испытывалось три года после пробного выпуска. В данных испытаниях приняли участие 25 стран и 50 клиник. Всего за период проведения испытаний в этой программе приняли участие 2300 пациентов из Израиля и три клиники: «Рамбам», «Шиба» и «Шаарей цедек».

Пока коммерческое название засекречено, но точно известно, что его регистрация состоится в 2014 году в Америке и Израиле. Поэтому вскоре «NewMed Center Israel» сможет представить больным гепатитом С новейшую методику лечения.

Силу действия препарата можно сравнить с открытием в своё время пенициллина, так как крайне редко удаётся сделать прорыв в лечении не за счёт устранения симптомов, а за счёт уничтожения возбудителя заболевания. Препараты предыдущего поколения обладают тяжелейшими побочными эффектами и могут помочь далеко не всем заболевшим.

По статистике в мире заражены чуть больше 2 млрд. человек, 350 млн. из которых имеют хроническую форму гепатита С. Ежегодно к заболевшим добавляется около 4 млн. человек, а 350 тысяч умирают от различных заболеваний печени, которые провоцирует вирус гепатита. Одна из четырёх операций по пересадке печени – результат её поражения гепатитом HCV. В 78% вирус гепатита С вызывает рак печени.

Израильская компания «NewMed Center» будет проводить мониторинг появления новейшего препарата, чтобы оперативно сообщить необходимые данные пациентам из СНГ, которые пожелают пройти лечение в Израиле.

Пресс-служба NewMed Center+972 3 575 9922+972 54 420 4433Email: info@newmed.co.ilWeb: newmed.co.il

[Украина-Сегодня](http://www.ukraine-today.net/newsroom/news/182954.html)

|  |
| --- |
| **Генферон и Альгерон представили на международной выставке «Здравоохранение» - KIHE-2014 –** *"ИНФАРМ. Фармацевтический портал"* - 28.05.2014 11:57:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc49)*

Компания BIOCAD приняла участие в международной выставке «Здравоохранение» - KIHE-2014 в Казахстане, на которой были представлены более 300 компаний из 26 стран мира. Посетители мероприятия могли познакомиться с новейшими технологиями, современными препаратами и другими новинками и достижениями в области здравоохранения.   
  
В преддверие получения регистрационного удостоверения в республике Казахстан на препарат для лечения гепатита С Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b), Е. А. Климова, д.м.н., профессор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова представила данные эффективности и безопасности лекарственного средства.   
  
Препарат прошел масштабные испытания на базе профильных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска и Казани. По результатам клинического исследования, проведенного в России, применение препарата Альгерон® пациентами позволяет достигать устойчивого вирусологического ответа (стойкое исчезновение РНК вируса из крови). У инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса гепатита С устойчивый вирусологический ответ (УВО) констатирован в 83,0 % случаев. У пациентов с 1 генотипом вируса УВО наблюдался в 67,9% случаев. В рамках данного исследования также была предусмотрена группа сравнения, пациенты которой получали препарат пегилированного интерферона (ПегИнтрон) зарубежного производства. У пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом применявших ПегИнтрон, УВО достигнут в 81,8%. Среди пациентов с 1 генотипом вируса УВО наблюдался в 57,1% случаев. По итогам клинических исследований Альгерон® продемонстрировал высокие показатели эффективности и безопасности, ни в чем не уступающие другим препаратам. Сегодня препарат Альгерон® успешно проходит процедуру патентования более чем в 40 странах мира.

Первый российский препарат пегилированного интерферона альфа – инновационная разработка биофармацевтической компании BIOCAD, вышел на российский рынок в 2013 году. Сегодня в мире существует три лекарственных средства подобного уровня, один из которых Альгерон®.  
  
Лечение существующими на рынке Казахстана препаратами обходится пациенту, больному хроническим гепатитом С, до 2 млн. тенгэ. Появление российского оригинального лекарства позволит значительно сократить эти расходы. Не все больные гепатитом С получают государственную поддержку, значительный пласт социально активных людей лечатся за собственный счет и поэтому не всегда могут пройти полноценный курс терапии. Появление на рынке российского препарата пегилированного интерферона альфа позволит значительно повысить доступность **современного** эффективного **метода** лечения хронического **гепатита** С для пациентов республики Казахстан. Новый оригинальный препарат Альгерон® будет доступнее на 35-50% существующих сегодня на рынке лекарств. Старт продаж запланирован на 4 квартал 2014 года.   
  
В ближайшее десятилетие хронический гепатит С может стать ключевой проблемой большинства стран. По данным Всемирной организации здравоохранения хроническим гепатитом С в мире больны около 150 млн человек. Ежегодно этот показатель увеличивается на 3-4 млн. По данным **Научно-практического** центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга (далее – НПЦСЭЭиМ) в Республике Казахстан наблюдается увеличение случаев хроническими вирусными **гепатитами**. Так в 2012 году зарегистрировано – 5 909 случаев (в 2011году - 3893 случая), в том числе ВГВ – 2729 случая (в 2011году - 1931 случая), ВГС – 3113 случая (в 2011году -1917 случаев).   
  
Е.В. Мелехина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Российского Государственного Медицинского Университета им. Пирогова представила доклад «Клинические особенности течения ОРВИ у детей с активными формами герпесвирусной инфекции».   
  
Острые респираторные вирусные инфекции занимают значительное место в структуре заболеваемости человечества, а среди заболеваний инфекционной этиологии стойко удерживают первое место. По данным ВОЗ на долю ОРВИ и гриппа приходится 90% всех инфекционных заболеваний. Как правило, респираторными инфекциями первыми начинают болеть дети, особенно посещающие детские сады и школы. В структуре заболевших ОРВИ они составляют до 60%.   
  
Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма человека, а также утяжелять течение ОРВИ. Это обусловлено особым типом внутриклеточного паразитизма вирусов герпеса - персистенции в иммунокомпетентных клетках человека.

В докладе было продемонстрировано, что более 60 % детей с тяжёлыми формами ОРВИ требующими госпитализации, имеют активные формы герпесвирусной инфекции, в том числе вызванные вирусом герпеса человека 6 типа. Внезапная экзантема – это самая характерная манифестация первичной инфекции HHV-6. После первичной инфекции сохраняется персистенция вируса в латентном состоянии или в виде хронической инфекции с продукцией вируса. Инфекция, ассоциированная с ВГЧ 6 типа, может вызывать повторные фебрильные приступы у детей с ОРВИ. Это диктует необходимость подключения противовирусной и иммуномодулирующей терапии.   
  
Елена Валерьевна отметила, что Генферон® лайт имеет положительный клинический эффект и может быть назначен детям с тяжелым течением ОРВИ на фоне активных форм герпесвирусной инфекции в сочетании с препаратами прямого противовирусного действия, антибактериальными препаратами или в качестве монотерапии.

Также прозвучал доклад А. А. Толыбековой, к.м.н, доцента Казахстанско-Российского Медицинского Университета, кафедры дерматовенерологии.

В нем были представлены результаты эффективности и безопасности применения иммуномодулятора Генферон® в комплексной терапии смешанных урогенитальных инфекций.  
  
В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 19-45 лет, у которых были выявлены смешанные урогенитальные инфекции. В ходе лечения пациенты были разделены на две равные группы. Основную группу составили 50 % больных, которые получали традиционное лечение в сочетании с Генфероном® по 1 суппозитории в 2 раза в день. Женщины применяли дозировку 500 тыс. МЕ, а мужчины –1 млн. Группу контроля составили оставшиеся 50% пациентов, которые получали аналогичную терапию без применения Генферона®.  
  
Результаты исследования показали стойкий клинико-бактериологический эффект у больных, применявших комплексное лечение с Генфероном®. Нормализация клинических проявлений (исчезновение гиперемии слизистых оболочек, изменение характера и количества выделений и др.) наступила, в среднем, в 1,5 раза быстрее в основной группе, чем в группе контроля.  
  
Также были сделаны выводы, что применение препарата Генферон® на первом этапе лечения вместе со стандартной терапией позволяет преодолеть антибиотикорезистентность, повысить процент элиминации вируса, и, соответственно, снизить количество рецидивов более, чем в 3,25 раза, повышая частоту клинико-микробиологической санации.

Производя эффективные препараты, компания BIOCAD вносит свой вклад в лечение значимых заболеваний и стремится к достижению приоритетной стратегической цели – увеличивать продолжительность жизни людей.

["ИНФАРМ. Фармацевтический портал"](http://www.inpharm.ru/genferon-i-algeron-predstavili-na-mezhdunarodnoj-vyistavke-zdravooxranenie-kihe-2014)

|  |
| --- |
| **В Санкт-Петербурге состоялась VI Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2014» –** *"ИНФАРМ. Фармацевтический портал"* - 06.06.2014 15:35:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc50)*

Крупнейшая международная конференция «Белые ночи гепатологии 2014» прошла в Санкт-Петербурге с 5 по 6 июня. Двухдневный форум традиционно собрал в северной столице сотни ведущих специалистов из России, стран СНГ и Европы. Насыщенная **научная** программа конгресса, прошедшего в 6-й раз под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), суммировала последние достижения в профилактике, диагностике и терапии хронических вирусных **гепатитов**, а также представила современные подходы к лечению наиболее сложных клинических случаев, возможности контроля и управления побочными эффектами.   
  
Одним из ключевых событий конференции стал симпозиум «В поисках универсальной терапии хронических вирусных гепатитов – множество маршрутов, одна цель», в рамках которого с докладами выступили признанные российские и зарубежные гепатологи: Ю. Лобзин, К. Жданов, А. Яковлев, М. Colombo (Италия). В ходе дискуссии эксперты затронули вопросы исходов хронических вирусных гепатитов, актуальные проблемы выбора противовирусной терапии ХГС и ее влияния на развитие осложнений заболевания. Участники симпозиума также подчеркнули необходимость оптимизации стратегии и тактики выбора противовирусной терапии пациентов в России.  
  
Успешность лечения хронического гепатита С определяется рядом факторов, самыми важными из которых являются генотип вируса, уровень вирусной нагрузки (количество вирусных частиц в крови человека), стадия фиброза печени, полиморфизм интерлейкина 28b (определенный вид белка, синтезируемый в организме человека, который помогает в борьбе с вирусом гепатита С). Динамика вирусной нагрузки в процессе противовирусной терапии определяет эффективность лечения ХГС. Мощными предикторами успешного лечения являются быстрый вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в крови на четвертой неделе лечения) и ранний вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в крови на 12-й неделе терапии, сохраняющееся до окончания лечения).   
  
В последнее время все более актуальным становится индивидуальный подход к лечению пациентов c хронической HCV-инфекцией. Участники симпозиума отметили, что в данном случае необходимо учитывать множество факторов: доступность режимов терапии, шансы достижения устойчивого вирусологического ответа, риски для пациента в случае отложенной терапии, а также мотивацию самого пациента к получению лечения.

В рамках симпозиума компания «Рош» представила промежуточные результаты открытого многоцентрового клинического **исследования** эффективности и безопасности комбинированной терапии рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2а (40 кДа) у пациентов с хроническим **гепатитом** С (ХГС) или компенсированным циррозом печени в реальной клинической практике (СТАНДАРТ1). Комбинированная терапия Пегасисом и рибавирином показала наибольшую эффективность у пациентов с генотипом 2 и 3 ХГС. Быстрый и ранний вирусологический ответы являлись мощными предикторами успеха проводимой противовирусной терапии. По данным промежуточного анализа в подгруппе пациентов, достигших быстрого и раннего вирусологического ответа, УВО24 у пациентов с генотипом 2 и 3 ХГС составил 97% и 90% соответственно. У пациентов, инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса, и циррозом печени, достигших УВО и РВО, уровень УВО составил 100% и 64% соответственно.

Участники симпозиума подчеркнули, что даже у пациентов с неблагоприятным первым генотипом вируса при наличии указанных положительных факторов и, главное, при достижении быстрого вирусологического ответа, возможно достижение таких же устойчивых показателей (излечение) при двойной терапии Пегасис + рибавирин, как и при применении тройной терапии, что особенно важно в условиях ограниченного доступа к новым дорогостоящим препаратам для лечения ХГС.   
  
["ИНФАРМ. Фармацевтический портал"](http://www.inpharm.ru/v-sankt-peterburge-sostoyalas-vi-mezhdunarodnaya-konferencziya-belyie-nochi-gepatologii-2014)

|  |
| --- |
| **Итоги расширенного совещания в Зак.собрании Санкт-Петербурга по гепатиту С –** *Сomplexdoc.ru* - 09.06.2014 20:41:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc51)*

3 июня в Законодательном Собрании Санкт-Петербурга состоялось расширенное совещание «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации: роль хронических вирусных инфекций в сокращении продолжительности жизни населения. **Инновационное** решение в терапии **гепатита** С». Совещание, организованное при поддержке Правительства и Законодательного Собрания Санкт-Петербурга, было приурочено к  открытию 6-ой Международной конференции «Белые ночи гепатологии», проходящей в  городе 5-6 июня 2014 г.   
  
В мероприятии приняли участие представители органов исполнительной и законодательной  власти города, ведущие специалисты в области инфекционных заболеваний, гастроэнтерологии и организации здравоохранения, врачи-практики, представители СМИ и пациентского сообщества. Среди экспертов, участвоваших в совещании, были академик Лобзин Ю.В., главный специалист МЗ РФ по инфекционным болезням у детей, Жданов К.В., главный инфекционист Министерства обороны РФ, Попович Л.Д., директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, Рахманова А.Г., главный инфекционист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Яковлев А.А., главный врач Клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина.

Приветствие в адрес организаторов и участников совещания направила Председатель постоянной комиссии ЗС по социальной политике и здравоохранению Косткина Л.А. во вступительном слове отметила необходимость консолидации исполнительной и законодательной власти, медицинского сообщества для решения проблем заболевания гепатитом. «В год от вирусного гепатита умирает вдвое больше людей, чем в результате техногенных катастроф. Это проблема национальной безопасности, поэтому одним из приоритетных направлений ее решения должно быть своевременное лекарственное обеспечение. Депутаты Собрания регулярно поднимают этот вопрос и будут в дальнейшем содействовать выделению необходимого финансирования на лечение вирусных инфекций», - подчеркнула Л.А. Косткина.

Участники совещания отметили, что,  несмотря на существенный прогресс, достигнутый Российской Федерацией в снижении смертности и заболеваемости по ряду социально-опасных заболеваний, инфекционные заболевания являются значимой причиной смертности населения в наиболее активном работоспособном возрасте.

В своем выступлении Засухина Т.Н., заместитель Председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,  подробно остановилась на  тех мерах, которые принимает  Правительство города по снижению уровня заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов,  отметив то серьезное значение, которое Комитет Здравоохранения придает этой проблеме.      
  
Академик Лобзин Ю.В. и профессор Яковлев А.А., на основе анализа имеющихся статистических данных России и  Санкт-Петербурга  обратили внимание, что хроническая вирусная инфекция, обусловленная вирусом гепатита С, помимо очевидного влияния на исходы заболеваний печени, повышает риск смертности от целого ряда других заболеваний. В их числе - сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек:  у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, риск смерти от этих заболеваний выше в 1,5  и  4 раза соответственно. Кроме того, факт инфицирования ХВГС  связан с риском развития и повышения смертности от некоторых онкологических заболеваний внепеченочной локализации: рака простаты в 5,45 раза, рака щитовидной железы в 10,5 раза, лейкемии в 3,8 раза, рака толстой кишки в 1,6 раза. Как отметил академик Лобзин Ю.В., наличие ХВГС  сокращает среднюю продолжительность жизни на 15 лет.   
Крайне негативное влияние на показатели здоровья населения, сокращение продолжительности жизни, повышение риска смертности определяет безусловную необходимость проведения специфического лечения хронической вирусной инфекции, обусловленной ВГС. Участвовавшие в совещании специалисты в области организации здравоохранения, Деркач Е.В. и Доропей Г.В., остановились на имеющихся возможностях по оказанию  помощи больным с хроническим гепатитом С в рамках системы ОМС и территориальных   программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Участники совещания отметили, что большинство зарегистрованных сейчас в Российской Федерации лекарственных средств, не обеспечивает достаточной эффективности лечения. Как отметил профессор Жданов К.В., начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии  - главный инфекционист Министерства обороны РФ, необходимо предпринять все меры, чтобы те инновационные противовирусные препараты прямого действия, появляющиеся сейчас в мировой гепатологии, стали вскоре доступными для пациентов  в России.   
  
 Попович Л.Д., директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ,  подчеркнула необходимость оценки инновационных противовирусных препаратов для подтверждения  их фармакоэкономической эффективности.  По ее мнению,  пришло время рассматривать вложения в здравоохранение как  инвестиции  в экономический  потенциал страны. Как заключила Попович Л.Д., СМИ принадлежит особая  роль в повышении информированности общества о вирусном гепатите С, и прежде всего в «демаргинализации» людей, инфицированных этим вирусом.   
  
Участникам заседания был представлен проект резолюции, определяющий  шаги необходимые для дальнейшего повышения качества медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С в стране. Предлагаемые меры  включают  совершенствование форм учета смертности и  постоянной нетрудоспособности в  связи с ХГС, ускорение регистрации препаратов прямого противовирусного действия для  лечения  ХГС с клинической эффективностью,  доказанной  в ходе широких международных исследований с привлечением российских клинических центров, разработку нормативных документов для обеспечения лечения ХГС в рамках программы госгарантий. Отмечена также была необходимость закупки лекарственных средств для лечения пациентов с ХВГ за счет средств федерального бюджета в рамках действующих государственных программ, а  также потребность в разработке и практическом внедрении программы льготного кредитования населения для лечения ХВГС как социально-значимого заболевания с определяющим влиянием на здоровье, продолжительность и качество жизни.

НП "Медико-фармацевтические проекты. XXI век"Итоги расширенного совещания в Зак.собрании Санкт-Петербурга по гепатиту С

В Петербурге состоялось расширенное совещание «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации: роль хронических вирусных инфекций в сокращении продолжительности жизни населения. **Инновационное** решение в терапии **гепатита** С» <br>   
3 июня в Законодательном Собрании Санкт-Петербурга состоялось расширенное совещание «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации: роль хронических вирусных инфекций в сокращении продолжительности жизни населения. **Инновационное** решение в терапии **гепатита** С». Совещание, организованное при поддержке Правительства и Законодательного Собрания Санкт-Петербурга, было приурочено к  открытию 6-ой Международной конференции «Белые ночи гепатологии», проходящей в  городе 5-6 июня 2014 г.   
  
В мероприятии приняли участие представители органов исполнительной и законодательной  власти города, ведущие специалисты в области инфекционных заболеваний, гастроэнтерологии и организации здравоохранения, врачи-практики, представители СМИ и пациентского сообщества. Среди экспертов, участвоваших в совещании, были академик Лобзин Ю.В., главный специалист МЗ РФ по инфекционным болезням у детей, Жданов К.В., главный инфекционист Министерства обороны РФ, Попович Л.Д., директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, Рахманова А.Г., главный инфекционист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Яковлев А.А., главный врач Клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина.   
  
Приветствие в адрес организаторов и участников совещания направила Председатель постоянной комиссии ЗС по социальной политике и здравоохранению Косткина Л.А. во вступительном слове отметила необходимость консолидации исполнительной и законодательной власти, медицинского сообщества для решения проблем заболевания гепатитом. «В год от вирусного гепатита умирает вдвое больше людей, чем в результате техногенных катастроф. Это проблема национальной безопасности, поэтому одним из приоритетных направлений ее решения должно быть своевременное лекарственное обеспечение. Депутаты Собрания регулярно поднимают этот вопрос и будут в дальнейшем содействовать выделению необходимого финансирования на лечение вирусных инфекций», - подчеркнула Л.А. Косткина.

Участники совещания отметили, что,  несмотря на существенный прогресс, достигнутый Российской Федерацией в снижении смертности и заболеваемости по ряду социально-опасных заболеваний, инфекционные заболевания являются значимой причиной смертности населения в наиболее активном работоспособном возрасте.

В своем выступлении Засухина Т.Н., заместитель Председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,  подробно остановилась на  тех мерах, которые принимает  Правительство города по снижению уровня заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов,  отметив то серьезное значение, которое Комитет Здравоохранения придает этой проблеме.      
  
Академик Лобзин Ю.В. и профессор Яковлев А.А., на основе анализа имеющихся статистических данных России и  Санкт-Петербурга  обратили внимание, что хроническая вирусная инфекция, обусловленная вирусом гепатита С, помимо очевидного влияния на исходы заболеваний печени, повышает риск смертности от целого ряда других заболеваний. В их числе - сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек:  у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, риск смерти от этих заболеваний выше в 1,5  и  4 раза соответственно. Кроме того, факт инфицирования ХВГС  связан с риском развития и повышения смертности от некоторых онкологических заболеваний внепеченочной локализации: рака простаты в 5,45 раза, рака щитовидной железы в 10,5 раза, лейкемии в 3,8 раза, рака толстой кишки в 1,6 раза. Как отметил академик Лобзин Ю.В., наличие ХВГС  сокращает среднюю продолжительность жизни на 15 лет.   
Крайне негативное влияние на показатели здоровья населения, сокращение продолжительности жизни, повышение риска смертности определяет безусловную необходимость проведения специфического лечения хронической вирусной инфекции, обусловленной ВГС. Участвовавшие в совещании специалисты в области организации здравоохранения, Деркач Е.В. и Доропей Г.В., остановились на имеющихся возможностях по оказанию  помощи больным с хроническим гепатитом С в рамках системы ОМС и территориальных   программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Участники совещания отметили, что большинство зарегистрованных сейчас в Российской Федерации лекарственных средств, не обеспечивает достаточной эффективности лечения. Как отметил профессор Жданов К.В., начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии  - главный инфекционист Министерства обороны РФ, необходимо предпринять все меры, чтобы те инновационные противовирусные препараты прямого действия, появляющиеся сейчас в мировой гепатологии, стали вскоре доступными для пациентов  в России.   
  
 Попович Л.Д., директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ,  подчеркнула необходимость оценки инновационных противовирусных препаратов для подтверждения  их фармакоэкономической эффективности.  По ее мнению,  пришло время рассматривать вложения в здравоохранение как  инвестиции  в экономический  потенциал страны. Как заключила Попович Л.Д., СМИ принадлежит особая  роль в повышении информированности общества о вирусном гепатите С, и прежде всего в «демаргинализации» людей, инфицированных этим вирусом.   
  
Участникам заседания был представлен проект резолюции, определяющий  шаги необходимые для дальнейшего повышения качества медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С в стране. Предлагаемые меры  включают  совершенствование форм учета смертности и  постоянной нетрудоспособности в  связи с ХГС, ускорение регистрации препаратов прямого противовирусного действия для  лечения  ХГС с клинической эффективностью,  доказанной  в ходе широких международных исследований с привлечением российских клинических центров, разработку нормативных документов для обеспечения лечения ХГС в рамках программы госгарантий. Отмечена также была необходимость закупки лекарственных средств для лечения пациентов с ХВГ за счет средств федерального бюджета в рамках действующих государственных программ, а  также потребность в разработке и практическом внедрении программы льготного кредитования населения для лечения ХВГС как социально-значимого заболевания с определяющим влиянием на здоровье, продолжительность и качество жизни.

[Сomplexdoc.ru](http://remedium.complexdoc.ru/1614869.html)

|  |
| --- |
| **Британские эксперты усомнились в целесообразности госзакупок софосбувира –** *"Remedium.Ru* - 16.06.2014 19:23:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc52)*

Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (NICE), занимающийся оценкой экономической эффективности новых методов лечения и лекарств, отказался одобрить госзакупки препарата софосбувир (Совалди) для жителей Великобритании, сообщает [Bloomberg](http://www.bloomberg.com/news/2014-06-16/u-k-cost-regulator-may-reject-gilead-s-sovaldi-treatment.html).   
  
В официальном извещении NICE указывается, что эксперты надзорного органа сочли недостаточными данные об экономической эффективности применения софосбувира у некоторых групп больных, в частности - пациентов с циррозом печени и ВИЧ-инфекцией. Рассмотрение вопроса об одобрении закупок препарата за счет Национальной системы здравоохранения (NHS) отложено до получения дополнительных данных от разработчика - компании Gilead.   
  
Софосбувир - принципиально **новое лекарственное** средство для лечения вирусного **гепатита** С, был разрешен к медицинскому применению в ЕС и СЩА в начале текущего года. Согласно результатам клинических **исследований**, препарат позволяет достичь полного излечения **гепатита** С у 90% пациентов, в том числе больных, не отвечающих на традиционные схемы лечения.   
  
Камнем преткновения остается чрезвычайно высокая цена лекарства: 12-недельный курс софосбувира стоит 59,4 тысячи долларов. Ранее свои сомнения в оправданности таких затрат выражали американские страховые компании, а также пациентские организации. Представители Gilead заявляют о готовности предоставить всю затребованную информацию в установленные NICE сроки - то есть не позднее 4 июля.

По оценкам фарманалитиков, в текущем году совокупные продажи софосбувира могут составить 9 миллиардов долларов, а к 2017 года эта сумма возрастет до 14 миллиардов.

["Remedium.Ru](http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=62207)

|  |
| --- |
| **Лечение гепатита С в Израиле с Альянсом GHS –** *"GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"* - 19.06.2014 18:55:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc53)*

Ведущий оператор медицинского туризма Альянс GHS представляет новую программу лечения всех типов гепатита С в Израиле под руководством лучших гепатологов страны и мира. Программа лечения включает использование новейших методик и лекарственных препаратов, прошедших тестирование как в Израиле, так и в США.

Гепатит С – инфекционное заболевание печени, открытое в 1989г. и развивающее в результате инфицирования вирусом HCV, который, как правило, передается через кровь. Лишь 20% заболевших справляются с гепатитом С посредством внутренних сил организма, а у остальных 80 болезнь становится хронической. В долгосрочной перспективе гепатит С может привести к серьезным проблемам со здоровьем – циррозу печени, печеночной недостаточности, раку печени или смерти. Большинство носителей вируса не знают о наличии инфекции, поскольку заболевание не проявляется никакими симптомами. Проблема диагностики и лечения гепатита С становится все более актуальной еще и потому, что с каждым годом заболеваемость этим видом гепатита растет по всему миру.

Израиль традиционно считается передовой державой во всем, что касается диагностики и лечения широкого спектра заболеваний, и гепатит С не является исключением. На протяжении многих лет израильские гепатологи при определении состояния печени используют метод эластографии, суть которого сводится к визуализации неоднородностей тканей органа по их сдвиговым упругим характеристикам. Вследствие различной способности к эластичности, неоднородные элементы ткани сокращаются по-разному, что позволяет специалисту определить состояние печени и своевременно начать терапию. Благодаря своевременной и точной диагностике состояния печени израильские гепатологи назначают лечение, позволяющее избавиться от хронического гепатита навсегда.   
Что касается медикаментозного лечения гепатита, до 2012 программа лечения гепатита С в Израиле включала еженедельные подкожные инъекции препаратов на основе интерферонов, подавляющих репликацию вируса, но положительных результатов удалось достичь лишь у 40% пациентов. В 2012 году программа лечения **гепатита** С была дополнена двумя **новыми препаратами**, буквально нарушающими функцию вируса и значительно увеличивающих таким образом процент избавившихся от недуга пациентов (до 70%).

Профессор Зив бен Ари, признанный эксперт международного класса по заболеваниям печени, в своей статье, опубликованной в газете Хаарец (от 19.01.2014), говорит об усовершенствовании программы лечения **гепатита** С за счет появления двух **новых** антивирусных **препаратов** прямого действия – Совальди и Олисио, которые в различных комбинациях при клинических испытаниях вывели гепатологов на новый уровень победы над болезнью, достигнув 90-100% выздоровевших пациентов.<br />Надежда Громова, исполнительный директор Альянса GHS: "Мы приглашаем всех больных с диагнозом гепатит С приехать на лечение в Израиль с тем, чтобы навсегда избавиться от этого недуга, восстановить функции печени и стать здоровыми. Считаю необходимым отметить, что с использованием **новых препаратов** стоимость лечения **гепатита** в Израиле с Альянсом GHS достигла крайне низкого порога и на сегодняшний день составляет около 50 тысяч долларов".

О компании:

Альянс GHS предлагает клиентам возможность лечения в странах, которые являются ведущими в области проведения научных исследований и медицинских разработок, и используют прогрессивные методы лечения и самые точные технологии диагностики, которые обеспечивают выявление болезней на ранней стадии. Альянс GHS работает с ведущими больницами Израиля и США, в которых пациенту могут предоставить максимально качественные услуги.  
Оператор медицинского туризма Альянс – это высокие стандарты работы с пациентами, современные схемы лечения и диагностики болезней, комфортные условия пребывания и создание атмосферы, которая способствует скорейшему выздоровлению пациента.  
  
["GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"](http://giac.ru/PressRelease/PressReleaseShow.asp?id=504970)

|  |
| --- |
| **Bristol-Myers Squibb попытается вылечить гепатит С за 4 недели –** *Pharma.net.*- 23.06.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc54)*

Bristol-Myers Squibb проведет клиническое **исследование** ультракороткого курса экспериментальной комбинации трех противовирусных препаратов для лечения **гепатита** С. Об этом заявил Reuters руководитель программы BMS по вирусному **гепатиту** С Эрик Хьюгс (Eric Hughes).

Целью организаторов КИ является излечение более 90% участников после 4-6 недель терапии. В ходе исследования будут использоваться ЛС разработки BMS, а также недавно вышедший на рынок препарат Gilead Sciences софосбувир (Sovaldi).

Софосбувир, первый зарегистрированный препарат нового поколения, обеспечивает высокий процент излечения среди пациентов с гепатитом С. Однако серьезным препятствием к масштабному применению лекарственного средства является его цена – более 84 тысяч долларов за 12-недельный курс.

В Bristol-Myers Squibb полагают, что использование софосбувира в комбинации с препаратами компании, при условии сокращения курса 2 или 3 раза, позволит повысить ценовую доступность лечения, даже с учетом стоимости двух других лекарств.

По словам Хьюгса, в исследовании, которое начнется в июле, примет участие 30 пациентов с наиболее распространенным 1 генотипом вируса. Участников разделят на две группы, одна из них будет получать экспериментальное лечение 4 недели, другая – 6. В случае успеха исследование повторят на более многочисленной группе пациентов.

Gilead Sciences не участвует в организации исследования, уточнил Хьюгс, так что BMS придется за свой счет приобретать партию дорогостоящего софосбувира, необходимую для его проведения.

Gilead Sciences и Bristol-Myers Squibb ранее сотрудничали в области разработки новых препартов для лечения гепатита С. В частности, софосбувир первоначально предполагалось применять в комбинации с одним из лекарств BMS, однако затем Gilead приняла решение отказаться от партнерства. Софосбувир был одобрен для применения в комбинации с пегилированным интерфероном и/или рибавирином.

Какие именно препараты будут использоваться в исследовании Bristol-Myers Squibb, в сообщении не уточняется. Известно лишь, что ни один из них еще не одобрен регуляторными органами. В разработке у Bristol-Myers Squibb находится целая серия ЛС для лечения вирусного гепатита С, в том числе ингибитор протеазы NS3 асунапревир, ингибитор вирусного белка NS5B даклатасвир, еще один ненуклеозидный ингибитор NS5B, а также пегилированный нтерферон-лямбда-2a.

remedium.ru

[Pharma.net.](http://pharma.net.ua/bristol-myers-squibb-popytaetsya-vylechit-gepatit-s-za-4-nedeli/)

|  |
| --- |
| **Проект «Авирон» объявляет о начале клинических исследований –** *Сomplexdoc.ru* - 23.06.2014 16:21:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc55)*

«Авирон» объявляет о начале клинических **исследований** Ib фазы **инновационного** препарата **ИД-4025**, пикомолярного ингибитора белка NS5A вируса **гепатита** С (ВГС), предназначенного для лечения хронического **гепатита** С.

Препарат **ИД-4025** разрабатывается компанией ООО «Интеллектуальный Диалог» при поддержке Министерства промышленности и торговли Российской Федерации. В качестве иностранного партнера выступает компания ALLaChem LLC (США).

В рамках **проекта «Авирон»** создается портфель **инновационных** лекарственных препаратов с различными взаимодополняющими механизмами действия для лечения хронического **гепатита** С, входящего в перечень социально значимых заболеваний и известном под названием «тихий убийца». **Хронический гепатит С** - одна из основных причин развития цирроза печени, инвалидизации и гибели пациентов вследствие декомпенсации функции печени. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн. человек, хронически инфицированных ВГС, и ежегодно более 350 000 человек умирает от связанных с гепатитом С болезней печени.

**Инновационный лекарственный кандидат ИД-4025** - ингибитор белка NS5A ВГС, играющего важную роль в сборке репликационного комплекса и репликации вирусного генома, является следующим в своем классе и имеет значительный экспортный потенциал. Антивирусная активность данного препарата in vitro превышает активность имеющихся на рынке ингибиторов ВГС (Телапревира, Боцепревира и Софосбувира).

Результаты доклинических **исследований** препарата показали, что ИД-4025 проявляет значимую активность по подавлению вируса **гепатита** С и не оказывает токсического эффекта на клетки и животных. По данным, полученным в ходе Iа фазы клинических исследований при однократном пероральном применении в дозах 10, 20 и 40 мг у здоровых добровольцев, разрабатываемый препарат **безопасен** и **хорошо переносится**. Фармакокинетический анализ продемонстрировал высокую, дозо-зависимую экспозицию препарата в плазме и длинный период полувыведения.

**Целью клинических исследований Ib фазы** является изучение противовирусной активности, безопасности и фармакокинетики ИД-4025 при монотерапии пациентов с хроническим **гепатитом** С, ранее не получавших лечения. Данное исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Прием препарата будет осуществляться в течение трех дней раз в день в дозах 20 и 40 мг. Проект Авирон Основной целью проекта является проведение **исследований** и разработка **инновационных** таргетных препаратов, обладающих противовирусной активностью по отношению к вирусу **гепатита** С. Для разработки противовирусных препаратов в рамках проекта привлекаются ведущие специалисты мирового уровня в сфере вирусологии. Высокий уровень выполнения исследований обеспечивается привлечением специализированных компаний-партнеров. Проект нацелен на реализацию задач, обозначенных в Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года (Стратегия «Фарма2020»), за счет создания инновационных клинических кандидатов и их дальнейшей коммерциализации на российском и международном рынках.

[Сomplexdoc.ru](http://rusnanonet-news.complexdoc.ru/1635597.html)

|  |
| --- |
| **Экспертный комитет EMA рекомендовал к одобрению противогепатитную терапию разработки Bristol-Myers Squibb –** *Сomplexdoc.ru* - 30.06.2014 15:46:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc56)*

Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) EMA рекомендовал к одобрению экспериментальный препарат компании Bristol-Myers Squibb, разработанный для лечения вирусного гепатита С, [сообщается](http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-positive-chmp-opinion-daklinza-daclatasvir-treatment-chr&t=635397080342462346) в официальном пресс-релизе производителя.   
  
Новое лекарственное средство даклатасвир (daclatasvir) может быть уже в ближайшее зарегистрировано для применения в составе комплексной терапии с асунапревиром (asunaprevir). Даклатасвир является ингибитором вирусного белка NS5A и блокирует выделение вируса из инфицированных клеток в кровь, что препятствует его распространению и поражению здоровых клеток. В свою очередь асунапревир относится к классу ингибиторов вирусной протеазы NS3.   
  
Помимо европейского регулятора, заявки на одобрение терапии вместе с результатами клинических исследований III фазы были направлены в соответствующие органы США и Японии. FDA уже предоставила новинке право приоритетного рассмотрения. Ожидается, что решение будет вынесено 30 ноября 2014 года.

[В ходе КИ III фазы](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=61491&sphrase_id=3177056) была продемонстрирована высокая эффективность комплексной терапии. Спустя 12 недель после завершения лечения устойчивый вирусологический ответ был отмечен у 90% пациентов, не проходивших ранее противогепатитной терапии. Среди больных, не ответивших или частично ответивших на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, устойчивый вирусологический ответ наблюдался в 82% случаях.

В этом месяце также стало известно о [намерении](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=62259&sphrase_id=3177279) Bristol-Myers Squibb провести изучение действия ультракороткого курса экспериментальной комбинации трех противовирусных препаратов для лечения **гепатита** С. В ходе **исследования** будут использоваться ЛС разработки BMS, а также недавно вышедший на рынок препарат Gilead софосбувир (Совалди). Целью организаторов КИ является излечение более 90% участников после 4-6 недель терапии. В Bristol-Myers Squibb полагают, что использование софосбувира в комбинации с препаратами компании, при условии сокращения курса 2 или 3 раза, позволит повысить ценовую доступность лечения, даже с учетом стоимости двух других лекарств.

[Сomplexdoc.ru](http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-positive-chmp-opinion-daklinza-daclatasvir-treatment-chr&t=635397080342462346)

|  |
| --- |
| **ВОЗ: гепатит можно искоренить –** *DailySmi.net* - 28.07.2014 12:26:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc57)*

ЖЕНЕВА - Вирусный гепатит, который ежегодно уносит жизни около полутора миллионов человек, можно искоренить, считают во Всемирной организации здравоохранения. В заявлении по случаю Всемирного дня борьбы с гепатитом, который отмечается 28 июля, ВОЗ говорит, что ключом к решению проблемы одного из самых серьезных заболеваний являются активное тестирование, профилактика и лечение.

Вирусный гепатит в значительной мере игнорируется. Это кажется странным, учитывая, что этот опасный алфавит - группа инфекционных болезней, известных как гепатит А, В, С, D и E ежегодно убивает почти столько же людей, что и ВИЧ/СПИД. Наиболее известными являются гепатиты В и С, вызывающие хронический цирроз и рак печени, которые часто заканчиваются смертью.

Гепатит В передается от инфицированной матери к новорожденному ребенку, а также через контакт с инфицированной кровью и половым путем. Наиболее серьезному риску заражения гепатитом С подвергаются лица, пользующиеся инъекционными наркотиками через общие иглы для шприцов.

Сэмюэл Соу - хирург из Стэнфордского университета, занимающийся пересадками печени. По его словам, лучшим средством лечения рака печени является профилактика, поскольку эффективной химиотерапии для лечения этого заболевания нет, а между тем оно является вторым по числу смертей видом рака после рака легких.

Несмотря на это, говорит Соу, вирусный гепатит можно победить. Такого мнения также придерживаются министры здравоохранения, принимавшие участие в работе Всемирной ассамблеи здравоохранения в этом году. Соу призывает страны-члены ВОЗ активизировать усилия по искоренению этих тяжелых заболеваний.

"Еще 30 лет назад появилась очень эффективная вакцина, позволяющая снизить тяжесть гепатита В, чтобы он не переходил в хронический гепатит, который может закончиться циррозом и раком печени, - говорит он. - Кроме того, есть очень эффективные лекарства для лечения гепатита В. Принимать их просто - по таблетке в день, и, как и в случае ВИЧ, можно предотвратить развитие цирроза и рака печени".

По данным ВОЗ, более полумиллиарда человек в мире живут с хроническим вирусным гепатитом. Около двух третей всех смертных случаев происходят в Азии. Вирус также распространен в африканских странах.

Большинство людей с гепатитом не знают, что они инфицированы. Симптомы обычно проявляются спустя десятилетия после заражения. По этой причине ВОЗ призывает правительства стран мира выделять средства на программы профилактики.

Тем не менее, руководитель Глобальной программы ВОЗ по борьбе с **гепатитами** Штефан Виктор, говорит, что повод дл 00001CDB я оптимизма есть, поскольку достигнут серьезный прогресс в сфере разработки **новых препаратов**.

"Большая часть недавних хороших новостей в сфере борьбы с гепатитом связана с революцией в лечении гепатита С, - говорит он. - У нас есть несколько новых лекарств, которые или уже одобрены или будут одобрены в ближайшее время. Они производят революцию в лечении гепатита. Срок лечения сокращается до 12 недель, а в будущем может быть еще короче. Больше никаких инъекций. Эти лекарства безопасны и излечивают почти всех - 90-95 процентов".

Проблема в деньгах. Пациентам в США придется выложить 84 тысячи долларов за 12-недельный курс лечения. Доктор Виктор согласен, что такая цена неподъемна для большинства людей в мире, особенно в развивающихся странах, но он предполагает, что она будет быстро снижаться.

Он обратил внимание, что в июне Египет достиг соглашения с производителем вакцины о закупке лекарства по цене в 900 долларов за 12-недельный курс лечения для одного пациента.

[DailySmi.net](http://www.dailysmi.net/news/488376/)

|  |
| --- |
| **Петровакс Фарм в ТОП-5 лидеров по количеству клинических исследований –** *Сomplexdoc.ru* - 28.07.2014 15:58:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc58)*

По данным периодического отчета [компании](http://economic_a_ya.academic.ru/715/%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%98) Synergy ResearchGroup (Оранжевой книги), фармацевтическая [компания](http://taxation.academic.ru/357/%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF) НПО Петровакс Фарм вошла в пятерку лидеров по количеству клинических исследований на фармацевтическом рынке России, начатых во втором квартале 2014г.   
  
С [начала](http://drevniy_mir.academic.ru/3850/%D0%9D%D0%B0%D1%87%D0%B0%D0%BB%D0%B0) 2014 года по инициативе Петровакс стартовало 3 клинических **исследования**: инфузионного препарата детоксиканта Витаоксимер, лекарственного [средства](http://dic.academic.ru/dic.nsf/ntes/4529) Азоксиферон, предназначенного для лечения вирусного **гепатита** С и В, и ферментного препарата для профилактики и комплексного лечения гиперплазии соединительной ткани - Лонгидаза.   
  
Важно [отметить](http://business_thesaurus.academic.ru/7992/%D0%BE%D1%82%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D1%82%D1%8C), что Петровакс уделяет особое [внимание](http://sociology_dictionary.academic.ru/3141/%D0%92%D0%9D%D0%98%D0%9C%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%95) научно-исследовательскому направлению, привлекает значительные [инвестиции](http://dic.academic.ru/dic.nsf/stroitel/9787) для [разработки](http://economic_mathematics.academic.ru/3756/%D0%A0%D0%B0%D0%B7%D1%80%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%BA%D0%B8) новых востребованных лекарственных средств и вывода их на отечественный и [мировой](http://business_thesaurus.academic.ru/5293/%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B9) рынки. Компания имеет [собственный](http://business_thesaurus.academic.ru/12590/%D1%81%D0%BE%D0%B1%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9) научно-исследовательский центр, в [функции](http://dic.academic.ru/dic.nsf/bse/172447) которого входит [разработка](http://normative_terms.academic.ru/361/%D0%A0%D0%90%D0%97%D0%A0%D0%90%D0%91%D0%9E%D0%A2%D0%9A%D0%90) инновационных препаратов и новых лекарственных форм: от синтеза [молекулы](http://dic.academic.ru/dic.nsf/natural_science/7826) до регистрации лекарственного средства. В [настоящее время](http://estestvoznanie.academic.ru/833/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D1%89%D0%B5%D0%B5_%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F) на различных этапах разработки находятся [несколько](http://business_thesaurus.academic.ru/6651/%D0%BD%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BA%D0%BE) инновационных продуктов компании.

Значимым этапом создания лекарственного средства является проведение цикла клинических исследований для практической оценки его безопасности и эффективности. В процессе проведения КИ привлекаются [ведущие](http://finance_investment.academic.ru/876/%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D1%83%D1%89%D0%B8%D0%B5) исследовательские центры, контрактно-исследовательские [организации](http://accounting_tax_law.academic.ru/669/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8) и лаборатории, оснащенные современным оборудованием и высококвалифицированным персоналом. Все КИ, инициированные Петровакс, проходят в обязательном соответствии с международными стандартами и правилами GCP.

Synergy Research Group («Синергия») - российская контрактная исследовательская [организация](http://taxation.academic.ru/651/%D0%9E%D0%A0%D0%93%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%97%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%AF), работающая на всей территории России и стран СНГ с 2002 года. В отчете Synergy Research Group отмечается, что во втором квартале 2014 года Минздрав России выдал 194 разрешения на все виды клинических исследований (КИ), что на 3% [меньше](http://business_thesaurus.academic.ru/5180/%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%8C%D1%88%D0%B5), чем за [аналогичный](http://political_therms.academic.ru/31/%D0%90%D0%9D%D0%90%D0%9B%D0%9E%D0%93%D0%98%D0%A7%D0%9D%D0%AB%D0%99)[период](http://sociology_dictionary.academic.ru/4926/%D0%9F%D0%95%D0%A0%D0%98%D0%9E%D0%94) 2013 года. При этом [количество](http://sociology_dictionary.academic.ru/3960/%D0%9A%D0%9E%D0%9B%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%A2%D0%92%D0%9E) новых международных многоцентровых КИ осталось на прежнем уровне по сравнению с этим же периодом прошлого года - 81 [исследование](http://socium.academic.ru/219/%D0%98%D1%81%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5).   
  
**Справка о компании**

«НПО Петровакс Фарм» - лидер среди российских компаний-разработчиков и производителей инновационных фармацевтических препаратов.

Среди основных направлений деятельности «НПО Петровакс Фарм»: [производство](http://sociology_dictionary.academic.ru/5194/%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%97%D0%92%D0%9E%D0%94%D0%A1%D0%A2%D0%92%D0%9E) вакцин [против](http://business_thesaurus.academic.ru/10741/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B2) гриппа для национального календаря профилактических прививок, разработка и [выпуск](http://taxation.academic.ru/120/%D0%92%D0%AB%D0%9F%D0%A3%D0%A1%D0%9A) иммунобиологических лекарственных средств, нанобиопрепаратов пролонгированного [действия](http://dic.academic.ru/dic.nsf/lower/14243).   
Современный фармацевтический производственно-складской [комплекс](http://sociology_dictionary.academic.ru/4018/%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%9B%D0%95%D0%9A%D0%A1) компании, [расположенный](http://business_thesaurus.academic.ru/11379/%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9) в Подольском районе Московской области является одним из [наиболее](http://business_thesaurus.academic.ru/5598/%D0%BD%D0%B0%D0%B8%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B5) высокотехнологичных биофармацевтических предприятий России. Имеет сертификаты соответствия международным стандартам GMP EU и ISO:9001.

Штат «НПО Петровакс Фарм» насчитывает более 600 высококвалифицированных специалистов.   
С 2014 года контрольная доля «НПО Петровакс Фарм» принадлежит компании Владимира Потанина, владельца и основателя группы «Интеррос».   
  
Материал предоставлен пресс-службой компании "Петровакс"

[Сomplexdoc.ru](http://economic_a_ya.academic.ru/715/%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%9F%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%98)

|  |
| --- |
| **Препараты нового поколения позволяют быстро вылечиться от гепатита С –** *Mednovosti.Ru* - 28.07.2014 20:06:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc59)*

Вирус гепатита С. Изображение с сайта freetvshows.info

Два новых пероральных режима лекарственной терапии **гепатита** С с использованием препаратов - антивирусных агентов прямого действия позволяют сравнительно быстро и эффективно добиться излечения пациентов даже с осложненными формами болезни, показали результаты сразу двух клинических **исследований**, опубликованные 28 июля в журнале The Lancet. Новые протоколы лечения предусматривают отказ от применения рибавирина и пегилированного интерферона, имеющих много негативных побочных эффектов.

В ходе обоих **исследований** речь шла о **гепатите** С генотипа 1. Согласно последним данным, [опубликованным](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27259/abstract) 28 июля, в Международный день борьбы с гепатитом, в журнале Hepatology, генотип 1 является наиболее распространенным в мире. Этот тип гепатита С выделен у более чем 83 миллионов пациентов (почти половина всех случаев гепатита С), примерно треть из которых живет в Восточной Азии. На втором месте генотип 3 - более 54 миллионов случаев. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), всего на планете вирусом гепатита C заражены около 150 миллионов человек, при этом ежегодно регистрируется от 3 до 4 миллионов новых случаев заболевания. По информации американского Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), только в США около 3,2 миллиона человек страдают хронической формой заболевания, грозящей циррозом и раком печени.

До сих пор стандартный протокол терапии хронического гепатита С генотипа 1 включает в себя комбинацию из инъекций пегилированного альфа-интерферона и перорального приема рибавирина. Курс лечения продолжается минимум год, его эффективность оценивается в 75 процентов. Однако этот метод имеет серьезные побочные эффекты, включая анемию, лейкопению, сердечную недостаточность и депрессию. Новый класс препаратов - антивирусных агентов прямого действия, как показали клинические испытания, позволяет отказаться от применения интерферона и рибавирина. Антивирусные агенты прямого действия (ингибиторы вирусной протеазы) блокируют ключевой фермент вируса, необходимый ему для выработки функциональных белков и тем самым подавляют репликацию (размножение) вируса.

В ходе [третьей фазы испытаний HALLMARK-DUAL,](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27259/abstract) проводимых профессором Михаэлем Маннсом (Michael Manns) и его коллегами из Ганноверской Школы медицины (Германия), были случайным образом отобраны 645 пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 из 18 стран мира. Часть из них не реагировала на стандартные протоколы лечения, у части наблюдался цирроз печени. Все они в течение полугода перорально в различных режимах получали курс асунапревира (asunaprevir) и даклатасвира (daclatasvir). Еще 102 не проходивших предварительного лечения пациентов входили в контрольную группу, получавшую плацебо. Было установлено, что эта комбинация высоко эффективна и хорошо переносима для всех групп пациентов, включая имеющих устойчивые и осложненные формы заболевания. У 82 процентов таких тяжелых пациентов и у 90 процентов участников, ранее не получавших лечения, наблюдался устойчивый вирусологический ответ (отрицательные результаты наличия РНК вируса в крови), вне зависимости от их возраста, пола, расовой принадлежности и степени поражения печени.

В ходе [клинических испытаний COSMOS](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61036-9/fulltext), проводимых группой американских и европейских исследователей под руководством профессора Эрика Лавица (Eric Lawitz) из Университета штата Техас, были отобраны 167 пациентов, получавших трех- и шестимесячный курс препаратов софосбувир (sofosbuvir) и симепревир (simeprevir) с рибавирином или без него. Только лишь после трех месяцев применения безрибавиринового режима у 93 процентов участников, включая тяжелых пациентов с осложненной циррозом и устойчивой к стандартным протоколам лечения формой болезни, наблюдался устойчивый вирусологический ответ в течение трех месяцев после окончания терапии. При этом двукратное увеличение продолжительности лечения и добавление к двум ингибиторам протеазы рибавирина существенного влияния на результат не оказали. Исследователи отметили, что трехмесячный курс софосбувира и симепревира хорошо переносился практически всеми пациентами - негативные побочные эффекты наблюдались у менее чем двух процентов участников.

"В будущем очень кратковременные пероральные режимы приема антивирусных агентов прямого действия смогут полностью искоренить гепатит С, - [прокомментировал](http://medicalxpress.com/news/2014-07-oral-drug-regimens-hardest-to-treat-hepatitis.html) результаты испытаний профессор Эд Гейн (Ed Gane), директор отделения пересадки печени при городской больнице Окленда (Новая Зеландия). - Единственный барьер на пути к такому будущему - доступность этих препаратов. Из-за высокой стоимости новых лекарств во многих развивающихся странах основанная на интерфероне терапия так и останется базовой. Поэтому основной целью в ближайшие годы должны стать поиски путей снижения цен на препараты нового поколения".

[Mednovosti.Ru](http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/07/28/722hepatit/)

|  |
| --- |
| **Новое поколение препаратов позволит быстро вылечиться от гепатита С –** *Медфармконнект*- 30.07.2014 12:45:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc60)*

Два новых пероральных режима лекарственной терапии **гепатита** С с использованием препаратов – антивирусных агентов прямого действия позволяют сравнительно быстро и эффективно добиться излечения пациентов даже с осложненными формами болезни, показали результаты сразу двух клинических **исследований**, опубликованные 28 июля в журнале Ланцет (The Lancet). Новые протоколы лечения предусматривают отказ от применения рибавирина и пегилированного интерферона, имеющих много негативных побочных эффектов. В ходе обоих **исследований** речь шла о **гепатите** С генотипа 1. Согласно последним данным, опубликованным 28 июля, в Международный день борьбы с гепатитом, в журнале Гепатология (Hepatology), генотип 1 является наиболее распространенным в мире. Этот тип гепатита С выделен у более чем 83 миллионов пациентов (почти половина всех случаев гепатита С), примерно треть из которых живет в Восточной Азии. На втором месте генотип 3 – более 54 миллионов случаев. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), всего на планете вирусом гепатита C заражены около 150 миллионов человек, при этом ежегодно регистрируется от 3 до 4 миллионов новых случаев заболевания. По информации американского Центра по контролю и профилактике заболеваний, только в США около 3,2 миллиона человек страдают хронической формой заболевания, грозящей циррозом и раком печени.

До сих пор стандартный протокол терапии хронического гепатита С генотипа 1 включает в себя комбинацию из инъекций пегилированного альфа-интерферона и перорального приема рибавирина. Курс лечения продолжается минимум год, его эффективность оценивается в 75 процентов. Однако этот метод имеет серьезные побочные эффекты, включая анемию, лейкопению, сердечную недостаточность и депрессию. Новый класс препаратов – антивирусных агентов прямого действия, как показали клинические испытания, позволяет отказаться от применения интерферона и рибавирина. Антивирусные агенты прямого действия (ингибиторы вирусной протеазы) блокируют ключевой фермент вируса, необходимый ему для выработки функциональных белков и тем самым подавляют репликацию (размножение) вируса. В ходе третьей фазы испытаний HALLMARK-DUAL, проводимых профессором Михаэлем Маннсом (Michael Manns) и его коллегами из Ганноверской Школы медицины (Германия), были случайным образом отобраны 645 пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 1 из 18 стран мира. Часть из них не реагировала на стандартные протоколы лечения, у части наблюдался цирроз печени. Все они в течение полугода перорально в различных режимах получали курс асунапревира (asunaprevir) и даклатасвира (daclatasvir). Еще 102 не проходивших предварительного лечения пациентов входили в контрольную группу, получавшую плацебо. Было установлено, что эта комбинация высоко эффективна и хорошо переносима для всех групп пациентов, включая имеющих устойчивые и осложненные формы заболевания. У 82 процентов таких тяжелых пациентов и у 90 процентов участников, ранее не получавших лечения, наблюдался устойчивый вирусологический ответ (отрицательные результаты наличия РНК вируса в крови), вне зависимости от их возраста, пола, расовой принадлежности и степени поражения печени.

В ходе клинических испытаний COSMOS, проводимых группой американских и европейских исследователей под руководством профессора Эрика Лавица (Eric Lawitz) из Университета штата Техас, были отобраны 167 пациентов, получавших трех- и шестимесячный курс препаратов софосбувир (sofosbuvir) и симепревир (simeprevir) с рибавирином или без него. Только лишь после трех месяцев применения безрибавиринового режима у 93 процентов участников, включая тяжелых пациентов с осложненной циррозом и устойчивой к стандартным протоколам лечения формой болезни, наблюдался устойчивый вирусологический ответ в течение трех месяцев после окончания терапии. При этом двукратное увеличение продолжительности лечения и добавление к двум ингибиторам протеазы рибавирина существенного влияния на результат не оказали. Исследователи отметили, что трехмесячный курс софосбувира и симепревира хорошо переносился практически всеми пациентами – негативные побочные эффекты наблюдались у менее чем двух процентов участников. «В будущем очень кратковременные пероральные режимы приема антивирусных агентов прямого действия смогут полностью искоренить гепатит С, – прокомментировал результаты испытаний профессор Эд Гейн (Ed Gane), директор отделения пересадки печени при городской больнице Окленда (Новая Зеландия). – Единственный барьер на пути к такому будущему – доступность этих препаратов. Из-за высокой стоимости новых лекарств во многих развивающихся странах основанная на интерфероне терапия так и останется базовой. Поэтому основной целью в ближайшие годы должны стать поиски путей снижения цен на препараты нового поколения».

[Медфармконнект](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/18229.htm)

|  |
| --- |
| **Опубликованы новые данные о распространенности генотипов вируса гепатита С в мире –** *Сomplexdoc.ru* - 30.07.2014 16:50:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc61)*

Британские ученые провели одно из самых значительных **исследований** распространенности разных генотипов вируса **гепатита** С (HCV) на уровне национальностей и регионов земного шара. Джейн Мессина (Jane P. Messina) из зоологического отделения оксфордского университета и коллеги подтвердили, что наиболее распространенным является вариант генотипа 1, которым инфицированы 83 млн человек, треть из которых - жители Юго-Восточной Азии. Следующим по частоте встречаемости является генотип 3 с 54 млн случаев, и варианты генотипов 2, 4, 6 и 5.   
  
Несмотря на все усилия по контролю заболеваемости, гепатит С остается одной из самых распространенных болезней на Земле, насчитывая порядка 150 млн человек в состоянии хронической инфекции. Это заболевание ведет к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме, может привести к раку. От заболеваний печени, возникших после заражения вирусом гепатита С, ежегодно умирают 350000-500000 человек, согласно оценкам ВОЗ. При этом несмотря на снижение числа новых случаев инфекции в развитых странах, достигнутое в последние 20 лет, растет число умерших от вторичных заболеваний печени. Возможно, усовершенствовать подходы к профилактике и лечению гепатита С поможет знание о специфике отдельных генотипов опасного вируса.   
  
Мессина и коллеги выявили 1217 разных генетических исследований HCV с 1989 года, когда вирус был впервые обнаружен. Ученые провели мета-анализ этих данных, включив в него данные о распространенности вируса из проекта ВОЗ по глобальной заболеваемости (WHO Global Burden of Disease). Всего данные оказались доступны для примерно 90% населения планеты из 117 стран. В 46% инфекция относилась к 1 генотипу вируса, в 30% - к третьему. Генотипы 2, 4 и 6 вместе заняли долю в 23%, и генотип 5 - меньше 1%.

Авторы отмечают, что в развивающихся странах доля генотипов 4 и 5 оказалась выше.   
Региональную специфику должны обязательно учитывать авторы клинических рекомендаций, и даже более внимательно - разработчики новых лекарств и вакцин, чтобы набирать в клинические исследования максимально подходящие группы пациентов. Вместе с тем, необходимо сотрудничество всех стран для получения полной информации о генотипах вируса по всей планете и для оценки требуемых вариантов лечения.

[Сomplexdoc.ru](http://remedium.complexdoc.ru/1695644.html)

|  |
| --- |
| **Гепатит С: атлас распространения генотипов по планете –** *Здоровье Украины (www.health-ua.org)*- 19.08.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc62)*

Точная идентификация разновидности вируса, вызвавшего гепатит С у того или иного больного, повышает шансы на успех лечения. Британские ученые завершили фундаментальную работу по изучению распространенности разных штаммов этого вируса на планете.

Возбудителем гепатита С является особый вирус, который, как и многие другие вирусы (например, вирус гриппа), может принадлежать к разным штаммам – в случае с вирусами гепатитов такие штаммы называются генотипами.

Принадлежность вируса к тому или иному генотипу оказывает влияние на его свойства и обязательно должна учитываться врачами при выборе лекарственных препаратов.

Масштабная **научная** работа, которую недавно завершили английские ученые из Оксфордского университета (University of Oxford), представляет ценность не только как своеобразный географический атлас распространенности разных генотипов вируса **гепатита** С – она также позволяет прогнозировать заболеваемость различными болезнями печени, являющимися осложнениями этой формы **гепатита**, на ближайшие десятилетия.

Авторы провели тщательный анализ 1 217 **научных** работ, посвященных изучению генотипов вируса **гепатита** С, которые были опубликованы в период между 1989 годом (годом, когда был открыт вирус **гепатита** С) и 2013 годом.

Информация, содержащаяся в этих публикациях, охватывает почти 90% населения Земли, проживающего в 117 странах.

Оксфордские ученые сообщают, что среди всех 6 штаммов вируса гепатита С наиболее распространен генотип 1 (им инфицировано 46% всех больных этой формой гепатита).

Генотипом 1 во всем мире инфицировано в общей сложности более 83 миллионов человек, из которых почти 35% проживают в Восточной Азии.

За ним следует генотип 3 (30% все случаев гепатита С); вирусами генотипов 2,4 и 6 инфицировано в общей сложности 23% больных, а генотип 5 встречается лишь менее чем у 1% больных.

[Здоровье Украины (www.health-ua.org)](http://www.health-ua.org/news/18027.html)

|  |
| --- |
| **В ЕС появился новый препарат для лечения гепатита С –** *Сomplexdoc.ru* - 28.08.2014 16:58:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc63)*

Европейская комиссия по лекарственным средствам (EMA) зарегистрировала **новый препарат** против вирусного **гепатита** C разработки компании Bristol-Myers Squibb. ЛС даклатасвир (daclatasvir) выйдет в продажу под торговым наименованием Даклинза (Daklinza), [сообщается](http://news.bms.com/press-release/rd-news/european-commission-approves-bristol-myers-squibbs-daklinza-daclatasvir-across) в официальном пресс-релизе компании.

Лекарственное средство предназначено для применения в составе комплексной терапии взрослых пациентов с вирусным гепатитом С 1,2, 3 и 4 генотипов. Как показали клинические **исследования**, даклатасвир в комплексе с софосбувиром обладает 100% эффективностью, в том числе в терапии пациентов, которые не ответили на лечение ингибиторами протеазы вируса **гепатита** С. <br>   
Даклатасвир является ингибитором вирусного белка NS5A и блокирует выделение вируса из инфицированных клеток в кровь, что препятствует его распространению и поражению здоровых клеток. Этот первый препарат данного класса, зарегистрированные в ЕС. Эксперты EMA рекомендовали Даклинзу к одобрению [в июне текущего года](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=62355&sphrase_id=3277305).

В поддержку заявки нового препарата были направлены результаты различных КИ, в том числе исследований эффективности [комплексной терапии с асунапревиром](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=61491&sphrase_id=3177056) (ингибитор вирусной протеазы NS3). Спустя 12 недель после завершения терапии устойчивый вирусологический ответ был отмечен у 90% пациентов, не проходивших ранее лечения. Среди больных, не ответивших или частично ответивших на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, устойчивый вирусологический ответ наблюдался в 82% случаях.

[Сomplexdoc.ru](http://news.bms.com/press-release/rd-news/european-commission-approves-bristol-myers-squibbs-daklinza-daclatasvir-across)

|  |
| --- |
| Туберкулез |

|  |
| --- |
| **Противотуберкулезные средства –** *"Remedium.Ru* - 20.03.2014 11:37:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc65)***

Патент № 2496475   
Название ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И НАБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ   
Патентообладатель: Иващенко Александр Васильевич, Иващенко Андрей Александрович, Савчук Николай Филиппович   
Реферат   
Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтическим композициям и фармацевтическим наборам для лечения бактериальных инфекций и нового способа лечения заболеваний, связанных с бактериальными инфекциями, в том числе туберкулеза. Фармацевтическая композиция включает Рифалазил в качестве рифамицина и Циклоферон в качестве индуктора интерферона в фармакологически эффективных дозах. Изобретение также касается фармацевтического набора для лечения заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями. Набор включает в фармакологически эффективных дозах Рифамицин в виде таблеток, капсул или инъекций, Циклоферон в виде таблеток, капсул или инъекций и инструкцию для администрирования компонентов этого фармацевтического набора.   
  
----------------   
  
Патент № 2496475   
Название СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6(H-2b)   
Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза" Российской академии медицинских наук   
Реферат   
Изобретение относится к области ветеринарии и клеточных технологий. Предложен способ лечения экспериментального туберкулеза легких у мышей с использованием трансплантации стволовых клеток путем введения в хвостовую вену мышей один раз в неделю суспензии стволовых клеток, выделенных из костей мышей гибридов, резистентных к туберкулезу, с генотипом "k" в области H-2E   
  
----------------   
  
Патент № 2491935   
Название ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ИЗОНИАЗИДА, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ   
Патентообладатель: Закрытое акционерное общество "ФАРМАПЭК"   
Реферат   
Изобретение относится к медицине и фармацевтической технологии и касается комбинированного противотуберкулезного средства, содержащего гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) и 2-бензилбензимидазол (дибазол), и в качестве полимерного носителя - интерполимерный комплекс поли(мет)акриловой кислоты и полиэтиленгликоля, а также способа его получения. Противотуберкулезное средство по изобретению обладает бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении микобактерий туберкулеза, обеспечивает длительное поддержание концентрации действующего вещества на терапевтически эффективном уровне, не вызывает значительных колебаний лекарственного вещества в крови, в 2,5 раза менее токсично, чем изониазид и в 10 раз активнее изониазида.   
  
----------------   
  
Патент № 2487719   
Название СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С РЕАКЦИЯМИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ   
Патентообладатель: Общество с ограниченной ответственностью "ВИТАЛАНГ"   
Реферат   
Изобретение относится к области медицины и фармацевтической промышленности. Средство для лечения заболеваний с реакциями гиперчувствительности замедленного типа в патогенетическом процессе представляет собой легко проникающий через биологические мембраны мылкий амфифильный комплекс высокополимерной РНК Saccharomyces cerevisiae с олеиновой кислотой при следующем соотношении компонентов: высокополимерная РНК - 80-90%, олеиновая кислота - 10-20%. Предлагаемое рыночное название - Виталанг-2. Средство оказывает разнонаправленное влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ: стимулирует антителообразование (Th2 ответ) и подавляет Th1 ответ. Перспективно для апробирования при лечении заболеваний с реакциями ГЗТ в патогенетическом процессе (туберкулез, проказа, шистосомоз, саркоидоз и болезнь Крона). Терапевтическая доза - 50 мг/кг массы тела животного или человека. Изобретение обеспечивает создание эффективного препарата для лечения заболеваний с реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в патогенетическом процессе с использованием доступных и недорогих компонентов.   
  
----------------   
  
Патент № 2487702   
Название ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА   
Патентообладатель: Республиканское Унитарное производственное предприятие "Белмедпрепараты" (BY)   
Реферат   
Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицины, в частности предназначено для лечения различных форм и локализации туберкулеза. Лекарственное средство по данному изобретению, состоящее из натрия аминосалицилата и декстрана, обеспечивает эффективное лечение мультирезистентного туберкулеза легких   
  
----------------   
  
Патент № 2486175   
Название ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА, В ЧАСТНОСТИ 5,6,7-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-(2-ХЛОРХИНОЛИН-3-ИЛ)-4-ДИМЕТИЛАМИНО-2-(НАФТАЛИН-1-ИЛ)-1-ФЕНИЛБУТАН-2-ОЛЫ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ   
Патентообладатель: Закрытое акционерное общество "Фарм-Синтез"   
Реферат   
Настоящее изобретение относится к новым производным хинолинов или их фармацевтически приемлемым солям с кислотами, обладающих антимикобактериальной активностью. Также изобретение относится к способу получения этих соединений и их применению для лечения инфекционных заболеваний микобактериальной природы, в частности туберкулеза. Технический результат: получены новые производные хлорхинолина, обладающие полезными биологическими свойствами.   
  
----------------   
  
Патент № 2484819   
Название КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА   
Патентообладатель: Пфайзер Инк. (US), Де Джонс Хопкинс Юниверсити (US)   
Реферат   
Группа изобретений относится к области медицины и предназначена для терапии туберкулеза. Применяют соединение формулы (I), (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-тиоморфолинил)фенил]-2-оксо-5-оксазолидинил]метил]ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере двумя агентами для изготовления лекарственного средства для лечения туберкулеза после того как субъект прошел начальную фазу лечения туберкулеза. Использование заявленной группы изобретений обеспечивает высокий терапевтический эффект при лечении туберкулеза.   
  
----------------   
  
Патент № 2477135   
Название СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ СТРЕПТОМИЦИНА НА СТРЕПТОМИЦИНО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА   
Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Курская государственная сельскохозяйственная академия имени профессора И.И. Иванова Министерства сельского хозяйства Российской Федерации   
Реферат   
Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой способ повышения активности стрептомицина на стрептомицино-резистентные микобактерии туберкулеза, заключающийся в том, что детоксикацию и полимеризацию стрептомицина проводят вначале с помощью 0,15±0,05% раствора глутарового альдегида при 38-40°С в течение 2-3 суток, а затем 0,1% раствора этония, или 0,1% раствора алкилдиметилбензила аммония, или 0,1% раствора Биопага-Д при 38-40°С в течение 2-3 суток в отношении 100-150 мг/мл антибиотика. Изобретение обеспечивает повышение эффективности и снижение токсичности антибиотиков.   
  
----------------   
  
Патент № 2477127   
Название ПОЛУЧЕНИЕ КВАРТЕРНИЗОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА   
Патентообладатель: Автономная Некоммерческая Организация "Научно-исследовательский центр биотехнологии антибиотиков и других биологически активных веществ "БИОАН"   
Реферат   
Изобретение относится к области медицины и фармацевтики и касается ингибиторов роста патогенных грамположительных микроорганизмов, представляющих собой (+) и (-)-энантиомеры производных усниновой кислоты, содержащих квартернизованный атом азота. Ингибиторы обладают высокой биологической активностью. Изобретение позволяет эффективно воздействовать на микобактерии и, тем самым, повысить лечение туберкулеза.   
  
----------------   
  
Патент № 2476426   
Название СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОГО ПЕРХЛОРАТА 4-ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫСОКОЙ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ   
Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук   
Реферат

["Remedium.Ru](http://remedium.ru/section/detail.php?ID=61178)

|  |
| --- |
| **Лист від 28.04.2014 р. № 8569-1.3/2.0/17-14 –** *Аптека.ua*- 30.04.2014 12:43:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc66)***

Лист

від 28.04.2014 р. № 8569-1.3/2.0/17-14

**На підставі позитивних результатів додаткового дослідження серії 10/50-0413 медичного імунобіологічного препарату АЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ОЧИЩЕНИЙ У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ, (ОЧИЩЕНИЙ ТУБЕРКУЛІН У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ), виробництва ФДУП «Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут вакцин і сироваток та підприємство по виробництву бактерійних препаратів» Федерального медико-біологічного агентства, Росiйська Федерацiя, (сертифікат аналізу № 1979 від 16.04.2014, протокол випробувань від 28.04.2014 № 577/3021, висновок від 25.07.2013 № 687.13-9/В про відповідність медичного імунобіологічного препарату показникам якості, виданого Міністерством охорони здоров’я України), за показниками АНД (МКЯ) та у відповідності до Положення про Державну службу України з лікарських засобів, затвердженого Указом Президента України від 08.04.2011 № 440**, п.п. 3.3., 3.3.2. «Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України», затвердженого наказом МОЗ України від 22.11.2011 за № 809 (зі змінами), зареєстрованого Міністерством юстиції України від 30.01.2012 за № 126/20439, дозволяю поновлення обігу медичного імунобіологічного препарату АЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ОЧИЩЕНИЙ У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ, (ОЧИЩЕНИЙ ТУБЕРКУЛІН У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ), серії 10/50-0413, виробництва ФДУП «Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут вакцин і сироваток та підприємство по виробництву бактерійних препаратів» Федерального медико-біологічного агентства, Росiйська Федерацiя.

Розпорядження Державної служби України з лікарських засобів № 25511-1.2/2.1/17-13 від 26.11.2013 про ТИМЧАСОВУ ЗАБОРОНУ реалізації та застосування медичного імунобіологічного препарату АЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ОЧИЩЕНИЙ У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ, (ОЧИЩЕНИЙ ТУБЕРКУЛІН У СТАНДАРТНОМУ РОЗВЕДЕННІ), серії 10/50-0413, виробництва ФДУП «Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут вакцин і сироваток та підприємство по виробництву бактерійних препаратів» Федерального медико-біологічного агентства, Росiйська Федерацiя, відкликається.

-----

Заступник Голови

А.Д. Захараш Обязательно прочтите:

Лист від 20.02.2013 р. № 4290-1.3/2.0/17-13

Розпорядження від 26.11.2013 р. № 25511-1.2/2.1/17-13

ЛИСТ від 06.04.2011 р. № 6728-03/07.3/17-11

Проект наказу МОЗ України «Про внесення змін до Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України»

ПРИПИС від 17.01.2011 № 797–03/07.3/17–11

ПРИПИС від 17.01.2011 № 796–03/07.3/17–11

<http://www.apteka.ua/article/290254>

[Аптека.ua](http://www.apteka.ua/article/290254)

|  |
| --- |
| **Российские фтизиатры обсудили новейшие тенденции в лечении туберкулеза – *"Remedium.Ru***- 10.06.2014 12:29:00 |

*[Оглавление](" \l "article_toc67)*

**29-30 мая 2014 года в Москве прошли Пленум Российского общества фтизиатров и Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: ситуация, проблемы и пути решения**". На мероприятиях обсуждалась проблема диагностики и лечения больных, страдающих туберкулезом с множественной (МЛУ ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) возбудителя.   
  
По данным Всемирной организации здравоохранения, количество пациентов с МЛУ ТБ ежегодно увеличивается. Так, в Российской Федерации в 2013 году было зарегистрировано 34 778 таких больных (1). Распространение штаммов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью представляет собой серьезную угрозу здоровью общества и требует новых подходов к лечению заболевания.

Ситуация осложняется тем, что пациентам с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ необходимы особые лекарства. Это препараты резервного ряда, не такие активные и более токсичные, чем препараты основного ряда. Но длительность лечения такими препаратами, а также их токсичность негативно сказываются на терапии. Снижается эффективность лечения, часто приходится его досрочно прекращать, и, как следствие, в обществе распространяются лекарственно устойчивые формы туберкулезной инфекции. Для национальных программ борьбы с туберкулезом стала очевидной потребность в уменьшении сроков химиотерапии и использовании новых противотуберкулезных препаратов.   
  
Одним из позитивных моментов в современной противотуберкулезной терапии участники конференции и пленума отметили появление и одобрение регулятивными органами США, Европы и России (2) представителя нового класса препаратов, обладающих уникальным механизмом действия и доказанной бактерицидной активностью, - бедаквилина. Это первое принципиально новое средство для лечения туберкулеза за 50 лет, и  с его помощью рассчитывают эффективно справляться с лекарственно устойчивыми формами туберкулезной инфекции. Российское общество фтизиатров (РОФ) включило бедаквилин в свои рекомендации по лечению МЛУ и ШЛУ ТБ.   
  
  (1) http://ria-ami.ru/read/26904   
  (2) В декабре 2012 года бедаквилин получил одобрение U.S. Food and Drug Administration (FDA) в США, в марте 2014 года - в European Medicines Agency (EMA) в Европе. В России бедаквилин зарегистрирован в октябре 2013 года.

["Remedium.Ru](http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=62167)

|  |
| --- |
| **Российская компания «Ниармедик Плюс» подписала соглашение с Швейцарским федеральным университетом –** *"GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"* - 16.06.2014 13:47:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc68)***

Компания «Ниармедик Плюс» получила эксклюзивное право на производство и вывод на рынки России и других стран Евразийской Патентной Организации уникального противотуберкулезного средства.   
Официальное подписание лицензионного соглашения российской компании «Ниармедик Плюс» и Швейцарского федерального политехнического университета (EPFL) состоялось в конце мая 2014 года. По оценкам международных экспертов, препарат может стать одним из самых эффективных средств лечения туберкулеза различной степени тяжести за последние 10 лет.  
По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 9 млн. случаев заболевания туберкулезом. При этом только в 2012 г. зафиксировано 1, 3 миллиона летальных случаев. Высокая смертность обусловлена осложнениями в период длительной процедуры подбора препаратов, которым мутировавшие штаммы оказывают сопротивление.

Новое лекарственное соединение, разработанное швейцарскими учеными, обладает уникальным механизмом действия в борьбе, как со стандартными, так и лекарственно устойчивыми формами туберкулеза. Эффективность препарата показана в работах с клинически изолированными штаммами, собранными в разных частях Земного шара. Химическая структура нового соединения обеспечивает низкую токсичность вещества, которую не может предложить на сегодняшний день ни один из существующих препаратов. Это является очень важным для пациентов, учитывая длительность противотуберкулезной терапии. Данные характеристики, а также возможность использования нового соединения, и как препарата комбинированной терапии, и как препарата первой линии, были доказаны в ходе проведения доклинических исследований в ведущих европейских центрах. Высокий конкурентный потенциал и коммерческая перспективность разработки подтверждается публикациями в мировых экономических изданиях.  
«В ближайшее время компания начнет требуемые для российской регистрации процедуры (доклинические и клинические исследования), а также организует производство препарата полного цикла на собственной индустриальной площадке, которая будет запущена в конце 2014 г. в Обнинске», - комментирует ближайшие планы компании «Ниармедик Плюс» директор по специальным проектам Роман Болгарин.

Справка:  
Евразийская Патентная Организация (EAPO) включает Туркменистан, Беларусь, Таджикистан, Россию, Казахстан, Азербайджан, Кыргызстан, Армению, Молдову. Лицензия дает право на вывод препарата также в Украину, Грузию, Узбекистан и Монголию.  
Общество с ограниченной ответственностью «Ниармедик Плюс» - российская фармацевтическая, биотехнологическая, медицинская компания создана в 1989 году учеными-единомышленниками НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи для внедрения в широкую медицинскую практику результатов собственных научных исследований и разработок в различных областях лабораторной диагностики, иммунологии, инфектологии и других направлениях. Компания производит диагностические тест-системы, оригинальные фармацевтические препараты, в том числе противовирусный препарат Кагоцел® и восстановительный комплекс Коллост®. Поставляет на внутренний рынок лабораторное оборудование производства ведущих мировых производителей, проводит его сервисное обслуживание, а также развивает сеть многопрофильных клиник для оказания комплексной медицинской помощи. Сегодня «Ниармедик Плюс» входит в топ-10 лучших инновационных компаний России, активно использующих биотехнологии в медицине. Генеральный директор и основатель компании, доктор медицинских наук, профессор Владимир Нестеренко.  
Швейцарский федеральный институт технологий Лозанны (Йcole Polytechnique Fйdйrale de Lausanne - EPFL) - один из ведущих мировых научно-исследовательских и учебных центров создан в 1853 г.   
Global Health Institute (GHI) - специализированный научно-исследовательский институт сформирован в 2006г. на площадке EPFL с целью изучения, лечения и профилактики наиболее социально значимых инфекционных заболеваний (СПИД, туберкулез).   
**Работы ученых GHI, в области исследований туберкулеза, СПИД, лепры получили широкое** признание во всем мире. Руководитель института и один из разработчиков лекарственного соединения, переданного по лицензии компании «Ниармедик Плюс», профессор Стюарт Коул, получил специальную награду ВОЗ за вклад в борьбу против туберкулеза.  
В 2011 г. EPFL в лице GHI, во главе с Габриэлем Клерком, руководителем Департамента трансфера технологий EPFL и основателем Швейцарской ассоциации трансфера технологий, выступили инициаторами создания крупнейшего международного научно-исследовательского консорциума More Medicines for Tuberculosis - MM4TB, в состав которого вошли такие гиганты фарминдустрии как AstraZeneca и Sanofi Aventis, Университеты Павии, Упсалы и Кембриджа, а также 19 других крупных научно-исследовательских центров из 13 стран мира.   
**Ключевой задачей данного консорциума, ставшего сегодня уникальным союзом ведущих мировых научных центров и представителей «Big Pharma», является разработка и внедрение в практику новейших лекарственных средств для лечения туберкулеза**.

["GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр"](http://giac.ru/PressRelease/PressReleaseShow.asp?id=504103)

|  |
| --- |
| **ВОЗ и Европейское респираторное обществе представили новую программу по ликвидации туберкулеза –** *"ИНФАРМ. Фармацевтический портал"* - 04.07.2014 11:35:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc69)***

В четверг, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Европейское респираторное обществе (ЕРО) представили новую программу по ликвидации туберкулеза в странах с низкими уровнями заболеваемости. На сегодняшний день в 33 странах и территориях на 1 миллион человек приходится менее 100 случаев заболевания туберкулезом. К их числу относятся: Австралия, Австрия, Багамские Острова, Бельгия, Германия, Греция, Дания, Западный берег и сектор Газа, Израиль, Иордания, Ирландия, Исландия, Италия, Канада, Кипр, Коста-Рика, Куба, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Объединенные Арабские Эмираты, Пуэрто-Рико, Словакия, Словения, Соединенные Штаты Америки, Финляндия, Франция, Чешская Республика, Швейцария, Швеция и Ямайка.  
  
На начальной стадии предполагается уменьшить к 2035 году число новых случаев заболевания туберкулезом в этих странах до менее 10 на 1 миллион человек в год.  
  
В дальнейшем инфекция должна быть полностью ликвидирована, что означает снижения уровня заболеваемости до показателя - менее 1 случая заболевания на 1 миллион человек в год. Согласно представленному документу это должно произойти к 2050 году.  
  
Сейчас в этих 33 странах и территориях 155 000 человек ежегодно заболевают туберкулезом и 10 000 человек умирают от нее, а миллионы других людей приобретают инфекцию и подвергаются риску развития заболевания.  
  
В новую программу ВОЗ вошли 8 ключевых мероприятий:  
  
**• обеспечение финансирования и разумного руководства для планирования и высококачественного обслуживания;  
• ориентация на наиболее уязвимые и труднодостижимые группы населения;  
• удовлетворение особых потребностей мигрантов; решение трансграничных проблем;  
• проведение скрининга на активный туберкулез и скрытую инфекцию в группах населения высокого риска и обеспечение надлежащего лечения;  
• оптимизация профилактики МЛУ-ТБ и его лечения;  
• обеспечение непрерывного эпиднадзора, а также проведение мониторинга и оценки программ;  
• инвестирование в научные исследования и новые методики;  
• поддержка глобальной борьбы с туберкулезом.**

«Мощные антибиотики и улучшенные жилищные условия практически вытеснили болезнь из многих стран с высоким уровнем дохода. Но мы до сих пор не достигли цели. И если мы сейчас сделаем неверные шаги, туберкулез может активизироваться, в том числе путем появления большего числа лекарственно устойчивых форм, — заявил профессор Г.Б. Мильори (G.B. Migliori) из ЕРО. — Но если мы все будем делать правильно, укрепим решимость в борьбе с этой болезнью как в своей стране, так и за ее пределами, то в конечном итоге туберкулез перестанет представлять угрозу для здоровья людей».

«Страны с низким бременем туберкулеза уже сейчас имеют возможности для значительного уменьшения числа случаев заболевания к 2035 году, — заявил д-р Хироки Накатани (Hiroki Nakatani), помощник Генерального директора ВОЗ. — Краеугольным камнем является обеспечение всеобщего охвата медико-санитарными услугами, в результате которого каждый человек будет иметь доступ к необходимому для него медицинскому обслуживанию, не испытывая при этом финансовых трудностей. Ключевое значение имеет то, чтобы хорошо продуманные мероприятия по борьбе с туберкулезом были ориентированы на тех людей, кто больше всего в них нуждается».  
  
По словам экспертов ВОЗ, новая программа по ликвидации туберкулеза в странах с низкими уровнями заболеваемости будет актуальной и для стран, приближающихся к заболеваемости на уровне менее 10 случаев заболевания на 100 тыс человек в год.  
  
Напомним, что в России заболеваемость туберкулезом в 2013 году, по данным Минздрава, составляла 63 случая на 100 тысяч человек, смертность - чуть более 11 случаев на 100 тысяч россиян. За последний год смертность от этого заболевания снизилась более чем на 8%.  
  
  
["ИНФАРМ. Фармацевтический портал"](http://www.inpharm.ru/voz-i-evropejskoe-respiratornoe-obshhestve-predstavili-novuyu-programmu-po-likvidaczii-tuberkuleza)

|  |
| --- |
| **Доказана высокая эффективность экспериментального протокола фармакотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких –** *Medstrana.com* - 22.07.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc70)***

**В ЮАР успешно завершен очередной этап испытаний нового протокола лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Комбинация трех препаратов оказалась намного эффективнее по сравнению со стандартным протоколом лечения.**

**Сотрудники Международного альянса по борьбе с туберкулезом" (TB Alliance), некоммерческой организации, занимающейся разработкой новых препаратов и методов терапии туберкулеза, сообщают об успешном завершении фазы IIb клинических испытаний экспериментального протокола терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, который получил название PaMZ.**

Для лечения предлагается использовать комбинацию препаратов Pa-824 (бициклический нитроимидазол), моксифлоксацин и пиразинамид.

В испытаниях принимали участие 207 добровольцев, больных легочным туберкулезом, из которых у 20% имелась коинфекция ВИЧ.

У 71% больных, получавших лечение по протоколу PaMZ, возбудители болезни не обнаруживались в отделяемом органов дыхания всего 2 месяца спустя после начала лечения. В контрольной группе, больные из которой получали стандартное лечение (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол), 8 недель спустя после начала лечения таковых было только 38%.

Лечение больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом потребовало всего 4-6 месяцев, что намного меньше 2-х лет - рекомендованного срока терапии этой формы заболевания стандартными препаратами.

Одновременно было также обнаружено, что терапия туберкулеза по протоколу PaMZ у больных с коинфекцией ВИЧ не оказывала какого-либо отрицательного влияния на эффективность антиретровирусной терапии.

[Medstrana.com](http://medstrana.com/news/5429/)

|  |
| --- |
| **Новый комбинированный препарат оказался эффективен при лекарственно-устойчивом туберкулезе –** *УНИАН - Здоровье (health.unian.net)* - 25.07.2014 16:37:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc71)***

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, лекарственно-резистентная форма заболевания составляет порядка 3,7% новых случаев туберкулеза во всем мире. Это 450000 впервые выявленных заболевших в год Фото: пресс-служба фонда Р.Ахметова "Развитие Украины"

В тех странах, где туберкулез распространен, доля резистентной формы может составлять до трети всех случаев. Россия, Китай, Индия, ЮАР являются домом для 60% людей, больных лекарственно-резистентным туберкулезом. Лечение таких людей является дорогостоящим и чрезвычайно неудобным: пациентам буквально приходится пить лекарства горстями на протяжении долгого времени. Не удивительно, что приверженность такому лечению невысока, и многие пациенты не пролечиваются до конца.

**На международной конференции по проблемам СПИДа в Мельбурне, Австралия Мэл Шпигельман (Mel Spigelman), директор некоммерческой организации TB Alliance, представил результаты исследования PaMZ, в котором принял участие 181 человек с обычной формой туберкулеза и 26 человек - с резистентной.** PaMZ - новое средство - комбинация трех действующих веществ. Главный ингредиент - антибиотик под обозначением PA-824, он препятствует образованию клеточной стенки бактерий. Кроме него, в состав PaMZ входят моксифлоксацин и пиразинамид. Моксифлоксацин - распространенное эффективное средство, которое раньше не применяли для лечения людей, больных туберкулезом. В исследовании, проведенном TB Alliance, пациенты с обычной формой заболевания были разделены на три группы по типу терапии: высокая доза PaMZ, низкая доза либо стандартная схема лечения. Пациенты с резистентной формой получали только повышенную дозу PaMZ.

Прием препаратов продолжался два месяца. За это время 71% из тех, кто получали PaMZ, смог избавиться от инфекции. Эффективность была одинакова как для обычной, так и для резистентной формы заболевания. Участники исследования, получавшие лекарства по стандартной схеме, за два месяца набрали лишь 38% чистых смывов. После двух месяцев эксперимента всех участников перевели на стандартный вариант лечения по этическим соображениям, так что долговременные результаты оценки эффективности PaMZ выяснить не удалось. Однако то, чего добились на данном этапе, уже внушает оптимизм. TB Alliance начинает сбор средств для проведения масштабного исследования мощностью в 1500 человек, которое должно начаться уже в 2014 году.

[УНИАН - Здоровье (health.unian.net)](http://health.unian.net/stoptb/943909-novyiy-kombinirovannyiy-preparat-okazalsya-effektiven-pri-lekarstvenno-ustoychivom-tuberkuleze.html)

|  |
| --- |
| **Разработан тест на выявление туберкулеза у детей по анализу крови –** *Mednovosti.Ru* - 01.09.2014 22:03:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc72)***

Бактериальные колонии возбудителя туберкулеза Mycobacterium tuberculosis. Изображение с сайта cdc.gov

Разработанный швейцарскими и немецкими специалистами новый тест на выявление активного туберкулеза у детей по анализу крови в ходе проведенных в Танзании экспериментальных испытаний показал себя в качестве быстрого и точного диагностического инструмента, который может широко применяться в педиатрии, в особенности в эндемичных по туберкулезу региона планеты. Отчет об итогах испытаний [опубликован](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70884-9/fulltext#aff1) в журнале Lancet Infectious Diseases.

Диагностика педиатрического туберкулеза обычно затруднена из-за того, что симптомы заболевания у детей, как правило, неспецифичны и похожи на проявления других детских инфекционных заболеваний. Кроме того, медики зачастую сталкиваются с проблемой получения у детей подходящих для анализа на присутствие микобактерий образцов выделений из дыхательных путей. Поэтому имеется настоятельная необходимость в появлении в педиатрической практике точного, быстрого и доступного диагностического теста на туберкулез, не требующего сбора мокроты.

Специалисты из Швейцарского Института тропической медицины и общественного здравоохранения и Университета Людвига Максимилиана (Мюнхен, Германия) разработали иммунодиагностический анализ крови на выявление маркера активации Т-клеток при активной стадии туберкулеза (T-cell activation marker-tuberculosis, TAM-TB). Тест основан на иммунологическом феномене, наблюдаемом при активной форме инфекции - утратой специфичными к микобактериям CD4+ Т-лимфоцитами поверхностного рецептора CD27. Применение стандартных процедур внутриклеточного окрашивания цитокинов и полихроматической потоковой цитометрии позволяет получить результаты уже через сутки после взятия крови на анализ, в то время как при культивировании образцов выделений из дыхательных путей на это требуется в среднем 19,5 суток.

Клинические испытания TAM-TB были проведены в эндемичных по туберкулезу регионах Танзании. У 290 детей с подозрительными на туберкулез симптомами были получены образцы мокроты и крови для сравнения эффективности двух методов диагностики. Дети также прошли стандартное медицинское обследование на туберкулез. В итоге TAM-TB продемонстрировал высокий уровень чувствительности и специфичности, диагностировав активный туберкулез в 15 из 18 случаев и подтвердив его отсутствие в 96,8 процентах случаев, признанных таковыми при культивировании мокроты. Кроме того, TAM- выявить пятерых дополнительных пациентов, у которых с высокой степенью вероятности присутствовал туберкулез, но микобактерии в мокроте изолированы не были.

В настоящее время создатели теста работают над его оптимизацией и удешевлением с тем, чтобы как можно быстрее ввести этот быстрый и точный диагностический инструмент в педиатрическую практику, прежде всего в бедных, эндемичных по туберкулезу странах мира.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2012 год, общее число новых случаев детского туберкулеза в мире ежегодно составляет порядка 530 тысяч. Эта цифра основана на статистических данных об официально зарегистрированных педиатрических случаях заболевания, которые в значительной степени варьируются от страны к стране. **Между тем, авторы исследования, опубликованного 9 июля в журнале The Lancet Global Health, пришли к выводу, что заболеваемость туберкулезом среди детей, живущих в 22 странах мира с высоким уровнем распространения заболевания, в том числе в России, на 25 процентов выше, чем это было принято считать до сих пор.**

[**Mednovosti.Ru**](http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/09/01/931tub/)

|  |
| --- |
| **Ученые систематизировали штаммы бактерий, вызывающих туберкулез –** *Медфармконнект*- 09.09.2014 20:28:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc73)***

Бактерии, вызывающие смертельно опасные респираторные заболевания, такие как туберкулез, эволюционируют в семейства штаммов, или линий, которые оказывают разное влияние на организм человека. Чтобы упростить идентификацию различных источников происхождения штаммов и картировать перемещение туберкулеза по всему миру путем распространения от человека к человеку по воздуху, группа исследователей изучила более 90 тыс. мутаций и выявила 62 мутации, необходимые для кодирования глобального семейства штаммов.

**Цель исследования является сделать информацию максимально доступной для врачей и ученых, работающих с туберкулезом, чтобы им было проще узнать, с каким именно штаммом они имеют дело. Усиление интереса к новым технологиям может способствовать разработке новый методов лечения пациентов, больных туберкулезом. Доктор Таане Кларк (Taane Clark), преподаватель курса генетической эпидемиологии и статистической геномики в Лондонской Школе Гигиены и Тропической Медицины (London School of Hygiene & Tropical Medicine, Великобритания), заявил, что новую систему штрих-кодов (баркодов) можно легко внедрить и использовать для определения типа штамма, являющегося болезнетворным источником.**

**Новая технология также упрощает отслеживание мутаций, но геномы очень сложны, и разработчики надеются, что именно простой штрих-код поможет специалистам в их исследованиях. Об этом заявил доктор Рут МакНерни (Ruth McNerney) эксперт по туберкулезу, старший лектор отделения патогенной биологии и диагностики в Медицинской Школе, который также принимал участие в исследовании.**

Туберкулез является бактериальным заболеванием, вызываемым бактерией Mycobacterium tuberculosis, часто поражающей легкие, но способной затронуть любые части тела. В отсутствие лечения заболевание часто является летальным. По оценкам, от туберкулеза ежегодно погибает 1,3 млн. человек. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization), в мире насчитывается 12 млн. больных туберкулезом, а в Великобритании ежегодно диагностируется 9 тыс. новых случаев. Заболевание может распространяться по миру через людей, даже не подозревающих о своем инфицировании.

[Медфармконнект](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/18578.htm)

|  |
| --- |
| **Диагноз на скорость: созданы экспресс-тесты бактериальных инфекций –** *Mednovosti.Ru* - 25.09.2014 8:30:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc74)***

Иллюстрация с сайта responsibletechnology.org

Ежегодно миллионы людей во всем мире, несмотря на относительную доступность существующих методов лечения, умирают от бактериальных инфекций, во многом из-за слишком поздно или неправильно поставленного диагноза. Все идет к тому, что в ближайшем будущем традиционные методы диагностики заменят новые, современные технологии, позволяющие не только очень быстро и точно выявить возбудителя инфекционного заболевания, но и узнать о нем много другой информации, критически важной для эффективной терапии.

По бактериальной ДНК

В первую очередь речь идет о методах секвенирования (расшифровки ДНК) нового поколения (next-generation sequencing, NGS), сравнительно высокая скорость получения результата и дешевизна которых делает их более современной альтернативой традиционным микробиологическим техникам. А также заменой или увеличивающим эффективность дополнением к быстродействующему, но дорогостоящему методу полимеразной цепной реакции (ПЦР). Принципы работы NGS основаны на одновременной расшифровке сразу нескольких участков бактериального генома.

Так, междисциплинарная группа исследователей из Университета Джорджа Вашингтона (США) [сообщила](http://jcm.asm.org/content/early/2014/08/14/JCM.01678-14) в журнале Journal of Clinical Microbiology об успешном опыте применения NGS для выявления патогенов, которые вызывают пневмонию у пациентов, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких. Заболевание развивается довольно часто и может убить и без того ослабленного пациента, так что срочная диагностика инфекции в прямом смысле жизненно необходима. NGS позволило выявить ДНК патогенов в 72 процентах образцов бронхиальных выделений. При этом метод позволил определить состав и количество микроорганизмов в образцах значительно более точно, чем стандартные микробиологические методы. Авторы надеются, что технологии NGS очень скоро войдут в обычную клиническую практику.

Параллельно с американскими специалистами над разработкой и внедрением современных методов диагностики работает группа под руководством профессора Марк Пэллен (Mark Pallen) из Школы медицины Уорвикского университета (Великобритания). Ранее Пэллен и его коллеги при помощи NGS реконструировали геном возбудителя бруцеллеза - бактерии Brucella melitensis. Ее ДНК была выделена из 700-летних человеческих костных останков, найденных во время раскопок в средневековой сардинской деревушке.

Теперь ученые предложили [новый подход](https://peerj.com/articles/585/) к диагностике туберкулеза. Сегодня чтобы диагностировать заболевание, нужно вырастить бактерии из образца мокроты (иногда это занимает недели и месяцы) и исследовать их под микроскопом. Этот метод не менялся с 1880-х годов. Очень часто в микроскоп невозможно определить конкретный штамм бактерий, тем более, если инфекция смешанная.

Пэллен и его коллеги впервые применили для диагностики "метод дробовика", который ученые используют при секвенировании длинных участков ДНК. Суть метода в следующем. Геном дробится на случайные фрагменты, которые затем секвенируют обычными методами. Полученные таким образом перекрывающиеся нуклеотидные последовательности собирают с помощью специальных программ в единое целое. Используя настольный секвенатор Illumina MiSeq, ученые выявили ДНК туберкулезной бактерии во всех восьми исследуемых образцах мокроты и смогли определить штамм возбудителя в семи из них. Для разных образцов процесс занял от одного до двух дней.

**Проведенное исследование было призвано принципиально подтвердить возможность использования метода для диагностики туберкулеза. Теперь группа Пэллена планирует продолжить изучение его возможностей на более широком спектре образцов.**

По запаху

А вот пример совершенно иного подхода к идентификации патогенных микроорганизмов. Команда химиков и микробиологов из Лестерского Университета (Великобритания) [разработала метод](http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11306-014-0692-4), позволяющий выявлять десять различных штаммов патогенной бактерии Clostridium difficile по выделяемым ими комбинациям летучих органических соединений (ЛОС).

C. difficile вызывает тяжелую диарею у пациентов, прошедших курс лечения антибиотиками в стационаре. Различные штаммы бактерии сильно различаются по своей патогенности, поэтому быстрая и точная диагностика очень важна. Стандартные тесты не позволяют быстро выявить штамм микроорганизма. При этом комбинации ЛОС уникальны для каждого штамма. "Запах" каждого из них формируют такие вещества, как метанол, диметиламин, p-кресол, а также соединения серы. При помощи масс-спектрометра авторы работы выявили в общей сложности 69 видов ЛОС. Ученые планируют продолжить работу в этом направлении и создать доступный диагностический инструмент, способный практически мгновенно по уникальному "запаху" выявить присутствие в фекалиях больного определенного бактериального штамма, даже если бактерии представлены в образце в очень небольшом количестве.

Бактерия или вирус?

Тем временем исследователи из Школы медицины Университета Дьюка (США) [разработали и успешно испытали](http://stm.sciencemag.org/content/5/203/203ra126) методику, позволяющую с 90-процентной точностью выяснить вирусную природу инфекции верхних дыхательных путей, исключив бактериальное заражение, и избежать таким образом необоснованного применения антибиотиков.

В отличие от действующих методик, которые выявляют следы конкретных патогенов в крови, Джеффри Гинзбург (Geoffrey S. Ginsburg) и его коллеги смотрели, насколько активно в клетках крови работают три десятка генов, специфично вовлеченных в иммунный ответ на острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ).

Испытание метода на 102 добровольцах, поступивших в приемное отделение больницы с повышенной температурой, позволило установить, что 28 из них заражены вирусной, а 39 - бактериальной инфекцией. Чувствительность метода к присутствию вируса составила 89 процентов, а точность - 94 процента. Результаты анализа были готовы через 12 часов, но Гинзбург уверяет, что в дальнейшем это время удастся сократить.

"В свете грозящих человечеству пандемий различных вирусов становится чрезвычайно важной более быстрая и значительно более точная диагностика наличия вирусной инфекции, чем используемая в клинической практике в настоящее время, - отмечает Гинзбург. - Эти анализы для подтверждения присутствия инфекции требуют знания, о каком патогене идет речь, так как являются штаммо-специфичными. Предложенный нами метод может быть использован при появлении новых, ранее неизвестных патогенов, в том числе в случае биотерроризма".

Соавтор Гинзбурга Кристофер Вудс (Christopher W. Woods) отмечает еще одну причину, по которой технологию стоит как можно быстрее внедрять в практику. "Метод, позволяющий точно идентифицировать вирусную инфекцию, при которой применение антибиотиков бесполезно, даст возможность снизить неоправданное использование антибактериальных препаратов и тем самым ограничить процесс появления все более резистентных патогенов", - считает Вудс. Распространение устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов - одна из самых серьезных проблем, которые угрожают человечеству. И ученые из разных областей пытаются предотвратить катастрофу, о которой большинство людей даже не догадываются.

[Mednovosti.Ru](http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/09/24/179new/)

|  |
| --- |
| **Американские ученые предлагают новый метод лечения туберкулеза –** *INFOX* - 29.09.2014 23:13:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc75)***

текст: Анна Говорова/Infox.ru

источник: Sello lab / Brown University

ADEP соединяется с бактериальным ″мусорщиком″ СlpP

Ученым из Брауновского университета и Массачусетского технологического института под руководством профессора Джесона Селлоу (Jason Sello), возможно, удалось приблизиться к созданию нового метода лечения туберкулеза. Он основан на модификации работы особых молекул ADEPs, которые, как считается, способны победить растущую устойчивость бактерий к антибиотикам, поскольку действуют по другим, не таким как антибиотики, принципам.

Проблема роста устойчивости многих бактерий к антибиотикам все больше тревожит медиков. Несколько лет назад ученые предложили одно из возможных решений этой проблемы: был открыт новый класс молекул - ацилдепсипептиды (ADEPs), которые способны уничтожать бактерии, но делают это не так, как антибиотики. ADEPs внедряются в работу бактериальной клетки и мешают ей удалять свои собственные продукты жизнедеятельности.

Как объясняют ученые, такой мусор из бактериальной клетки удаляет белок ClpP. Молекулы ADEPs, связываясь с этим «мусорщиком», нарушают его работу. В результате ClpP не только перестает удалять продукты жизнедеятельности из бактериальной клетки, но еще и начинает «пожирать» здоровые белки. Из-за такого сбоя бактериальная клетка погибает.

Вначале ученые обнаружили молекулы ADEPs в природе, но потом научились синтезировать их аналоги в лаборатории. Причем, группе профессора Селлоу в декабре этого года удалось не только синтезировать аналоги ADEPS, но и улучшить качества этой молекулы для более эффективной борьбы с болезнетворными бактериями.

Лабораторные исследования уже подтвердили эффективность ADEPS против стафилококков и бактерий, вызывающих некоторые формы пневмонии.

Но, как говорит профессор Селлоу, по какой-то причине ADEPS оказываются беспомощными перед возбудителем туберкулеза *-* микобактериями *Mycobacterium* *tuberculosis* .

«Устойчивость *Mycobacterium* *tuberculosis* к действию ADEPs не давала нам покоя и только подстегивала наше любопытство. В своем исследовании мы хотели выяснить, можно ли нарушить эту устойчивость и может ли здесь ADEP работать, как и в случае с другими бактериями», - говорит профессор Селлоу.

Как считают ученые, возможная причина такой устойчивости *Mycobacterium* *tuberculosis* состоит в том, что ClpP - их «мусорщики» - устроены гораздо сложнее, поэтому и обмануть их намного труднее. Например, как показали предыдущие исследования, у *Mycobacterium* *tuberculosis* не один мусорщик, а два - ClpP1 и ClpP2 и каждый состоит из семи копий.

Загадку устойчивости *Mycobacterium* *tuberculosis* команде профессора Селлоу помог разгадать рентгенодифракционный анализ.

Он показал, что умные ADEPs соединяются только с одним из мусорщиков микобактерий - с ClpP2.

По словам профессора Селлоу, это, скорее всего и объясняет устойчивость возбудителя туберкулеза.

**«К счастью, нам известна структура ADEPs и мы знаем, как ее можно изменить для того, чтобы эти молекулы могли бороться с туберкулезом. Мы очень надеемся, что модифицированные ADEPs смогут стать основой для нового класса препаратов для лечения туберкулеза», - говорит профессор Селлоу.**

Статья американских ученых [опубликована](http://www.pnas.org/content/early/2014/09/24/1417120111.abstract?sid=442687d0-3bfc-424c-9b38-94c6fd8fd537) в последнем номере журнала PNAS.

[INFOX](http://www.infox.ru/03/body/2014/09/29/Amyerikanskiye_uchye.phtml)

|  |
| --- |
| **Ученые разработали дыхательный тест на туберкулез –** *УНИАН*- 30.09.2014 9:19:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc76)***

**Фото: фонд Рината Ахметова**

**Ученые разработали первый дыхательный тест на туберкулез, который можно проводить в лаборатории.**

Это обеспечивает быструю обработку информации об устойчивости к лекарствам. Благодаря стандартным методам этот процесс продолжается шести недель, сообщают американские ученые в журнале Nature Communications.

**Кролям в лаборатории ввели антибиотики и заставили дышать "зараженным" воздухом. Бактерии туберкулеза, реагируя на это, выделяют специфический газ.**

**Ежегодно в мире туберкулезом заражаются 8,6 млн человек и умирают 1,3 млн. В смертности туберкулез уступает только ВИЧ.**

По данным Всемирной организации здравоохранения, приоритетом в борьбе против этой болезни является ранняя диагностика и лечение.

**В новом исследовании ученые применили дыхательную форму антибиотика изониазид, распространенном при лечении туберкулеза, который активируется определенным ферментом.**

**Этот фермент является уникальным для туберкулеза, говорит руководитель исследования, доцент Университета Нью-Мексико Грэхем Тимминс.**

**"Мы поняли, что могли фактически посмотреть на преобразования изониазида в его более активную форму путем исследования одного из меченых газов, который выделялся во время его активации",- пояснил ученый.**

Исследователи дали кроликам в лаборатории вдохнуть специальную замеченную молекулами форму антибиотика.

**Если туберкулез есть, легкие кроликов выделяют замечен газообразный азот.**

**Его обнаруживают с помощью устройства под названием масс-спектрометр.**

**Положительный результат означает, что в организме присутствуют бактерии туберкулеза,** которые чувствительны к изониазиду.

bbc.co.uk

<http://health.unian.net/worldnews/990569-uchenyie-razrabotali-dyihatelnyiy-test-na-tuberkulez.html>

[УНИАН](http://health.unian.net/worldnews/990569-uchenyie-razrabotali-dyihatelnyiy-test-na-tuberkulez.html)

|  |
| --- |
| научные статьи |

|  |
| --- |
| **Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени –** *Украинский Медицинский Журнал (Часопис)*- 28.05.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc77)***

Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Глущенко С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образованияУДК 616.36+615.244 Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, хронические заболевания печени (ХЗП) диагностируют у 30% населения планеты. В связи с высоким ростом заболеваемости ХЗП называют второй эпидемией нашего века после эпидемии сердечно-сосудистой патологии.

В этиологической структуре болезней печени, помимо метаболических, аутоиммунных, лекарственно-индуцированных, токсических, генетических факторов, все большее значение приобретают нарушения пищевого поведения (переедание), эпидемия ожирения, употребление генетически модифицированных продуктов на фоне роста влияния гепатотропных вирусов и вирусных микст-инфекций. Нередко эти факторы присутствуют у одного и того же больного, что ускоряет прогрессирование имеющегося заболевания.

При развитии ХЗП в условиях алиментарного, экологического и эмоционального стресса происходит снижение уровня эндогенного адеметионина (S-adenosyl-L-methionine — SAMe), что влечет многообразные метаболические и гомеостатические изменения в организме, особенно в печени. При различных заболеваниях печени нарушается синтез фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT), что приводит к дефициту SAMe. Последний коррелирует с показателями окислительного стресса, такими как повышение токсичных альдегидов и снижение уровня глутатиона, ассоциированного с повреждением митохондрий (митохондриальные цитопатии). Эти процессы выражены на ранних стадиях алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), хронического гепатита и цирроза печени.

В последние годы во многочисленных клинических исследованиях установлено прогрессирующее снижение уровня SAMe в организме на всех стадиях патологических изменений в печени.

Патогенетически обоснованным считают широкое применение SAMe с целью заместительной терапии, особенно на доклинических, часто бессимп­томных, стадиях заболевания, когда изменения биохимических маркеров печени являются случайной находкой (при стеатозе, минимальной активности НАЖБП). Биологические эффекты SAMe

SAMe — эндогенный биологически активный метаболит аминокислоты метионина, присутствующий практически во всех тканях организма и играющий важную роль в биохимических и метаболических процессах. Его молекула включена в большинство биологических реакций, среди которых важными и хорошо изученными являются трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование (рис. 1). Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAMe.

С современных позиций SAMe рассматривают не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный «переключатель», регулирующий такие важные функции печени, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению. Рис. 1 Структура SAMe

SAMe синтезируется из пищевого L-метионина, являющегося единственным субстратом для синтеза SAMe, и аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью MAT — единственного фермента, катализирующего биосинтез SAMe.

МАТ существует в трех изоформах (табл. 1). Гены МАТ І/ІІІ в наибольшей степени экспрессируются в печени взрослых людей, где существует высокая способность генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAMe. МАТ ІІ предположительно в меньшей степени способствует печеночному метаболизму метионина у здоровых взрослых в физиологических условиях, тогда как изоформы, кодируемые MAT IA (MAT I/III), поддерживают высокие уровни синтеза SAMe приблизительно до 6–8 г/сут. Таблица 1. Свойства МАТ человека

-----

Изоформы МАТ Ген Каталитическая субъединица Регуляторная субъединица Структурa Тканевая локализация Ингибируется SAMe

-----

МАТ І

МАТ ІА

1

–

Тетрамер

Печень,поджелудочная железа

Нет

-----

МАТ ІІІ

МАТ ІІА

2

–

Димер

Печень,поджелудочная железа

Нет

-----

МАТ ІІ

МАТ ІІАМАТ ІІ

2

Различная

Внепеченочная ткань, фетальная ткань, гепатоцеллюлярная карцинома

Да

Неизвестно

Воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF)-) могут инактивировать MAT I/III, а следовательно, и синтез SAMe и глутатиона. Доказано, что ингибирование МАТ І/ІІІ в условиях окислительного стресса приводит к снижению уровня SAMe, дисингибируя МАТ ІІ (Erdmann K. et al., 2008; Шифф Ю.Р. и соавт., 2011; Halsted C.H., Medici V., 2011; Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

В ткани здоровой печени человека экспрессируется ген МАТ ІА, в непеченочных тканях — МАТ ІІА. У пациентов с заболеваниями печени экспрессия гена МАТ ІА снижается, при этом SAMe непосредственно влияет на экспрессию генов МАТ (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., 2014; Харченко Н.В., 2014).

При снижении содержания SAMe в организме резко запускается экспрессия гена МАТ ІІА и его индукция в МАТ ІІ, что наблюдается при развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Снижение активности МАТ приводит к нарушению клеточного синтеза SAMe и многих метаболических реакций, протекающих с его участием. Экспрессия МАТ ІА и активность МАТ І/ІІІ снижены у лиц с циррозом печени, следствием которого является накопление метионина и снижение синтеза SAMe. Данные литературы свидетельствуют о снижении активности МАТ на 50% у пациентов с циррозом печени по сравнению с контролем, что объясняет механизмы нарушения обмена метионина. Это подтверждено в экспериментальных моделях алкогольного и токсического поражения печени (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

Окислительный стресс, развитию которого способствует употребление алкоголя, вирусный, лекарственный, токсический гепатит, жировая инфильтрация печени, высокий уровень синтеза оксида азота, TNF-, снижают активность МАТ І/ІІІ, и следовательно, синтез SAMe и глутатиона.

При окислительном стрессе (как главном патогенетическом повреждающем факторе) при любой этиологической причине развития ХЗП SАМе может восполнить уровень митохондриального глутатиона печени и нормализовать текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет жизненно важное значение для поддержания полноценной функции гепатоцитов и адекватного метаболизма. Низкий уровень глутатиона ведет к снижению защиты от окислительного стресса, что усугубляет поражение печени. Снижение уровня SAMe обусловливает уменьшение гепатопротекции и способствует поражению печени через каскад воспалительных реакций: активацию TNF-, трансформирующего фактора роста-p, интерлейкина-8, активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящих к стимуляции звездчатых клеток, фиброзу, дефициту ферментов пероксисомального b-окисления жирных кислот и его следствию — накоплению дикарбоновых кислот, отложению жирных кислот в митохондриях с развитием митохондриальной дисфункции и другим патологическим эффектам.

Существуют свидетельства того, что недостаточность SАМе возникает на ранних этапах развития ХЗП (гепатопатия, стеатоз, алкогольная болезнь печени) даже при нормальных биохимических параметрах и/или минимальном цитолизе, что позволяет применять SAMe в качестве патогенетической терапии при различной патологии печени.

В физиологических условиях бо`льшая часть синтезированного SAMe участвует в реакциях трансметилирования, которые являются наиболее значимыми для организма. Метильная группа СН3, прикрепленная к атому серы в составе SАМе, обладает высокой химической реактивностью и передается в процессе трансметилирования SАМе молекулам-акцепторам. Насчитывают более 40 реакций, в которых метильная группа переносится от SАМе к различнм субстратам, таким, как нуклеиновые кислоты, белки, липиды.

В результате трансметилирования SAMe превращается в S- аденозилгомоцистеин и затем — в гомоцистеин. Обмен гомоцистеина в организме тесно связан с обменом метионина и его метаболически активной «модификации» SAMe.

Существует несколько путей биотрансформации SAMе и гомоцистеина в организме. Гомоцистеин может преобразоваться обратно в метионин двумя способами. Во-первых, метионин может быть восстановлен из гомоцистеина с помощью метионинсинтазы, использующей в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолат при наличии витамина В12. Этот путь реметилирования распространен повсеместно, в основном в клетках печени. Во-вторых, гомоцистеин может превращаться в цистатионин и цистеин при участии цистатионин--синтазы и пиридоксальфосфата. Эти превращения координируются SAMе, действующим одновременно как аллостерический ингибитор метилентетрагидрофолатредуктазы и как активатор цистатионин--синтазы. Свойство SАМе стабилизировать фермент цистатионин--синтазу, преобразующий гомоцистеин в цистеин — предшественник глутатиона, определяет способность SAMе модулировать антиоксидантную способность клетки (Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., 2014) (рис. 2). Рис. 2 Метаболические пути SAMe

Нарушения реакций реметилирования и транссульфирования приводят к выходу и накоплению гомоцистеина в крови и межтканевой жидкости. Через окислительный стресс гомоцистеин инициирует каскад воспалительных реакций, вызванных активацией нуклеарного фактора В — противовоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стрессзависимых генов.

Гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Влияние гипергомоцистеинемии обусловлено повреждающим действием окислительного стресса, нарушением выделения оксида азота, изменением гомеостаза и активацией воспалительного процесса в печени.

Повышение содержания в крови гомоцистеина приводит к снижению продукции мукополисахаридов, активирующих плазменную липопротеинлипазу, вследствие чего в мембранах повышается содержание липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и развивается НАЖБП.

Основные эффекты SАМе как универсального донора метильных групп, действующего на каскад биохимических реакций, заключаются в модуляции процессов апоптоза в гепатоцитах (активирует ингибитор апоптоза ВсL-xL в клетках), осуществлении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, обеспечении синтеза белков, биогенных аминов, мелатонина, гормонов, креатина, нейротрансмиттеров (допамин, серотонин), регуляции обмена липидов и др. SАМе является прекурсором глутатиона в микросомах печени.

В реакциях транссульфирования SАМе выполняет роль предшественника цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима процесса ацетилирования, обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации, восполняет энергетический потенциал клетки, повышает содержание глутамина в печени, снижает содержание метионина в плазме крови, нормализуя метаболические реакции в печени.

Нарушения процессов транссульфирования приводят прежде всего к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта, что сопряжено с неконтролируемой продукцией активных форм кислорода и активацией ПОЛ. Последнее и дефицит глутатиона вызывают повреждение гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза, апоптоза и усиления холестаза.

Аминопропилирование связано с тем, что SAMe служит предшественником полиаминов (спермина и спермидина), участующих в процессах пролиферации и роста клеток, стабилизации интактных клеток, субклеточных структур (органелл, мембран), осуществляющих синтез белка, формирующих структуры рибосом, обладающих анальгезирующими и противовоспалительными свойствами.

Современное понимание метаболизма метионина и физиологической роли SАМе в организме предопределило способность SAMe снижать интенсивность поражения печени и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Терапевтические возможности препарата Гептрал®

Эквивалентность препарата Гептрал® компании «Abbot Laboratories S.A.» эндогенному SАМе определяет высокий уровень его терапевтической активности за счет полноценного быстрого включения в биохимические реакции и метаболические процессы в организме и позволяет восполнить дефицит эндогенного метионина уже на самых ранних стадиях развития заболеваний печени.

Поступивший в организм человека с пищей SАМе всасывается в тонком кишечнике, после чего поступает в воротную вену, доставляется с кровью в печень, где метаболизируется при участии витаминов B6, B12и бетаина (триметилглицина). SАМе с кровью поступает во все клетки организма, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и медленно накап­ливаться в цереброспинальной жидкости. Он может также поступать в синовиальную жидкость суставов. Избыток SАМе выводится с мочой и калом.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что Гептрал® улучшает клинические и биохимические показатели функции печени, а также проявляет анальгезирующий, антидепрессантный и антиоксидантный эффекты (Lieber C.S., Packer L., 2002; Martnez-Chantar M.L. et al., 2002; Cederbaum A.I., 2010; Anstee Q.M., Day C.P., 2012).

SAMе является патогенетическим средством при НАЖБП, поскольку на ранних стадиях заболевания снижается скорость трансметилирования метионина и реметилирования гомоцистеина, что вызвано инактивацией МАТ І/ІІІ из-за выраженного окислительного стресса (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Харченко Н.В., 2014).

Результаты доклинических исследований подтверждают важную роль SAMe в прекращении прогрессирования НАЖБП (Anstee Q.M., Day C.P., 2012; Филлипович М. и соавт., 2014). У грызунов длительный пищевой дефицит метионина или холина приводил к снижению уровня SAMe и развитию стеатогепатита (Caballero F. et al., 2010). У мышей без гена MAT ІA наблюдали снижение мобилизации триглицеридов, секреции триглицеридов в ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина. При этом 7-дневное применение SAMe восполняло этот дефицит (Гладкий А., 2014; Харченко Н.В., 2014).

При алкогольном поражении печени у бабуинов, которым в рацион питания длительно добавляли алкоголь, наблюдали истощение запасов SAMe в печени, а добавление его в пищу способствовало восстановлению запасов глутатиона и уменьшению повреждения печени (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packer L., 2002).

Применение препарата Гептрал® в дозе 1200 мг/сут способствовало нормализации показателей цитолиза у 86,2% пациентов с НАЖБП уже на 10-й день. Терапия SAMe также улучшала ультрасонографическую картину печени у пациентов. Позитивный эффект препарата Гептрал® на показатели цитолиза (уровень аланин­аминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в крови) сохранялся спустя 2 мес после окончания терапии (Птицина С.Н., 2010).

SAMe является многообещающим средством для лечения при алкогольном циррозе печени, особенно класса А и В по классификации Чайлд-Пью. У больных циррозом печени наблюдают нарушения метаболизма метионина, проявляющиеся его нормальным/повышенным содержанием, сниженным плазменным клиренсом, что сопровождается инактивацией аденозилтрансферазы и препятствует синтезу SAMe, вызывая истощение запасов глутатиона в печени. E. Mezey (1993) показал, что у пациентов с алкогольным циррозом печени долгосрочное дополнительное применение SAMe нормализует метаболизм метионина и способствует восстановлению концентрации глутатиона, что частично ингибирует ПОЛ и препятствует повреждению печени.

**В недавних исследованиях продемонстрировано, что SAMe может быть эффективен в качестве дополнительной терапии при хроническом вирусном гепатите C. В этом плане обнадеживают результаты открытого пилотного исследования M. Filipowicz и соавторов (2010), а также результаты исследования J.J. Feld и соавторов (2011), позволившие за­явить, что SAMe является первым веществом, чья эффективность в отношении повышения чувствительности вируса гепатита С к интерферону подтверждена in vivo.**

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования обследовано 30 больных (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте 26–60 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Пациенты применяли Гептрал® в дозе 800 мг/сут внутривенно в течение 7 дней, затем пер­орально в таблетках в дозе 1600 мг/сут в течение 2 нед. По данным лабораторных исследований, у всех больных выявлен синдром цитолиза: достоверное повышение активности аминотрансфераз в плазме крови (АлАТ 104,8±7,92 Ед, АсАТ 93±8,9 Ед). Показатели функционального состояния печени (белковые фракции плазмы крови, уровни билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, тимоловая проба) у пациентов не превышали норму. При анализе липидного профиля у всех больных отмечено достоверное повышение показателей общего холестерина (5,92±0,25 ммоль/л), -липопротеинов (65,3±3,9 Ед), три­глицеридов (1,86±0,21 ммоль/л), ЛПНП (4,41±0,4 ммоль/л), ЛПОНП (0,53±0,07 ммоль/л), коэффициента атерогенности (4,5±0,65 ммоль/л). Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) достоверно не отличался от такового контрольной группы.

У пациентов отмечена гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом SAMе: уровень гомоцистеина, определяемый в плазме крови методом иммуноферментного анализа, был достоверно повышен у всех больных (32,99±4,01 мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой.

На фоне проводимой терапии препаратом Гептрал® отмечена положительная динамика биохимических показателей. Достоверно (p

-----

Показатель До лечения После лечения

-----

Гомоцистеин, мкмоль/л

32,99±4,01

11,4±0,961

-----

АлАТ, Ед

104,8±7,92

27,9±3,61

-----

АсАТ, Ед

93,3±8,5

28,5±2,31

-----

Общий холестерин, ммоль/л

5,92±0,25

4,5±0,31

-----

-Липопротеины, Ед

65,3±3,9

40,7±2,611

-----

Триглицериды, ммоль/л

1,86±0,21

1,05±0,211

-----

ЛПВП, ммоль/л

1,19±0,19

1,51±0,322

-----

ЛПНП, ммоль/л

4,41±0,4

2,8±0,441

-----

ЛПОНП, ммоль/л

0,53±0,07

0,27±0,091

-----

Коэффициент атерогенности, ммоль/л

4,5±0,65

2,2±0,471 1p

Снижение уровня гомоцистеина обусловлено тем, что Гептрал® запускает каскад реакций последовательного метилирования, что способствует уменьшению гипергомоцистеинемии и снижению активности окислительного стресса (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2009; Ткач С.М., 2009; Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., 2010; Bottiglieri T., 2010; Юрьев К.Л., 2012). Выводы

1. При развитии ХЗП различной этиологии уже на ранних стадиях происходит снижение уровня эндогенного SAMe, что является прогностически неблагоприятным фактором, запускающим целый каскад патологических изменений метаболизма в организме (в частности гипергомоцистеинемию), вызывающих хронизацию и прогрессирование воспалительного процесса в печени.

2. Гептрал® значительно повышает печеночный уровень эндогенного SAMе и является патогенетическим средством заместительной терапии на всех этапах развития патологии печени, начиная от гепатопатии при различных интоксикационных и метаболических поражениях, стеатоза, заканчивая прогрессирующим фиброзом и циррозом печени.

3. Результаты исследований подтверждают высокую терапевтическую эффективность препарата Гептрал® при НАЖБП (достоверное снижение гипергомоцистеинемии, нормализация липидного спектра крови, показателей цитолиза), что дает возможность считать препарат средством выбора в лечении НАЖБП.

4. Учитывая многообразие клинических эффектов препарата Гептрал®, изучен­ных во многочисленных исследованиях, и собственный опыт его применения, можно считать Гептрал® универсальным средством метаболической цитопротекции при широком спектре заболеваний печени. Список использованной литературы

Гладкий А. (2014) Адеметионин в лечении заболеваний печени. Здоров’я України, 4(329): 23.

Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. (2009) Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Суч. гастроентерол., 3(47): 37–42.

Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. (2010) Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. Здоров’я України, 2: 4–5.

Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М. (2014) Биологические свойства S-аденозил-L-метионина и возможности его применения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Укр. мед. часопис, 2(100): 8–14 (http://www.umj.com.ua/article/73291).

Птицина С.Н. (2010) Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал. Фарматека, 20: 26–34.

Ткач С.М. (2009) Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. Здоров’я України, 6(1): 7–10.

Филлипович М., Бернсмайер К., Террачиано Л. и др. (2014) S-аденозилметионин и бетаин улучшают ранний вирусологический ответ у пациентов с хроническим гепатитом С. Здоров’я України, 6(331): 3–4.

Харченко Н.В. (2014) S-аденозилметионин при заболеваниях печени: механизмы действия и клиническая эффективности. Здоров’я України, 1(31): 26–27.

Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. (2011) Болезни печени по Шиффу. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 67–69.

Юрьев К.Л. (2012) Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. Укр. мед. часопис, 1(87): 10–16 (http://www.umj.com.ua/article/28041).

Anstee Q.M., Day C.P. (2012) S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J. Hepatol., 57(5): 1097–1109.

Bottiglieri T. (2010) Effect of S-adenosylmethionine on blood homocysteine (http://projectreporter.nih.gov/project\_info\_description.cfm?aid=7410173).

Caballero F., Fernndez A., Matas N. et al. (2010) Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. J. Biol. Chem., 285(24): 18528–18536.

Cederbaum A.I. (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. World J. Gastroenterol., 16(11): 1366–1376.

Erdmann K., Cheung B.W., Immenschuh S., Schrder H. (2008) Heme oxygenase-1 is a novel target and antioxidant mediator of S-adenosylmethionine. Biochem. Biophys. Res. Commun., 368(4): 937–941.

Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. et al. (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Gastroenterology, 140(3): 830–839.

Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al. (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. PLoS One, 5(11): e15492.

Halsted C.H., Medici V. (2011) Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. Adv. Nutr., 2(5): 421–427.

Lieber C.S. (2002) S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1183S–1187S.

Lieber C.S., Packer L. (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1148S–1150S.

Martnez-Chantar M.L., Garca-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. (2002) Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1177S–1182S.

Mezey E. (1993) Treatment of alcoholic liver disease. Semin. Liver Dis., 13(2): 210–216.

Получено 16.05.2014

Обязательно прочтите:

Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

Потенциал адеметионина и перспективы его применения при неалкогольном стеатогепатите

Риск развития рака печени при алкогольном циррозе печени преувеличен

Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени

РОЛЬ ИММУННОЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ JavaScript is required to load the comments. Loading comments...

[Украинский Медицинский Журнал (Часопис)](http://www.umj.com.ua/article/74871/rol-ademetionina-v-razvitii-i-progressirovanii-xronicheskix-zabolevanij-pecheni)

|  |
| --- |
| **Моксифлоксацин в арсенале борьбы с полирезистентными инфекциями –** *Украинский Медицинский Журнал (Часопис)*- 01.08.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc78)***

**Федорова О.А.**

Редакция "Украинского медицинского журнала"

Резюме. Глобальная угроза антибиотикорезистентности предъявляет мировой медицинской общественности новые требования в отношении оптимизацииприменения антибактериальных препаратов в клиниче- ской практике. Фторхинолоны ІІІ–IV поколений на сегодняшний день являются наиболее эффективным классом антибиотиков, в особенности в отношении антибиотикорезистентных штаммов.Структурные и фармакодинамические особенности моксифлоксацина — представителя IV поколения фторхинолонов — позволяют рассматривать его в качестве препарата, наиболее полно соответствующего современным критериям клинически эффективного антибиотика в терапии широкого спектра инфекционных заболеваний.В условиях ограниченного доступа на фармацевтическом рынке Украины к эффективным фторхинолонам последних поколений отечественный генерический препарат моксифлоксацина Максицин® является оптимальным выбором и надежным инструментом клиницистов в борьбе с полирезистентными инфекциями

УДК 615.33-577.18: 616.24-002 Антибиотикорезистентность — глобальная проблема современного здравоохранения

30 апреля 2014 г. опубликован доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), впервые посвященный антибиотикорезистентности в глобальном аспекте. В докладе констатировано, что на сегодняшний день указанная проблема уже не является угрозой будущего — она стала для человечества реальностью, потенциально затрагивающей каждого человека, независимо от возраста и страны проживания. Антибиотикорезистентность в настоящее время рассматривают в качестве одной из наиболее угрожающих проблем современного здравоохранения (World Health Organisation, 2014).

В докладе ВОЗ «Антимикробная резистентность — данные глобального наблюдения» акценты сфокусированы на антибиотикорезистентности семи возбудителей, ответственных за возникновение наиболее распространенных и тяжелых заболеваний, таких как сепсис, диарея, пневмония, мультирезистентный туберкулез, инфекции мочевыводящих путей и гонорея. Обозначена проблема роста антибиотикорезистентности к антибактериальным препаратам резерва во всех регионах мира (World Health Organisation, 2014).

Отмечено, что антибиотикорезистентность также способствует повышению затрат на здравоохранение в целом вследствие увеличения периода госпитализации и более высокой частоты применения интенсивной терапии (World Health Organisation, 2014).

Доклад ВОЗ стал мощным инициирующим мероприятием, призывающим к скоординированным усилиям мировой общественности в борьбе с глобальной угрозой. Фторхинолоны. Клинические преимущества препаратов последних поколений

Фторхинолоны — уникальный класс антибактериальных агентов с широким спектром антимикробной активности и благоприятным профилем клинической безопасности. Открытие американским ученым Г. Лешером (G. Lesher) и соавторами в 1962 г. в лаборатории Sterling Winthrop Laboratories (США) налидиксовой кислоты в качестве побочного продукта синтеза хлорохина стало отправной точкой в истории развития фторхинолонов.

Значительные по важности открытия последних четырех десятилетий стали основой стремительного распространения данного класса антибиотиков. Ряд новых агентов (моксифлоксацин, гатифлоксацин), появившихся на рынке в конце 90-х годов ХХ ст., стали неоценимой альтернативой для клиницистов в лечении больных с инфекциями, вызванными грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, резистентными к действию антибиотиков ранних поколений (Nightingale C.H., 2000).

Все препараты ІІІ–IV поколений отличаются хорошим фармакокинетическим профилем, в частности имеют высокий уровень биодоступности (левофлоксацин — 99%, моксифлоксацин — 86%, гемифлоксацин — 70%) (Zanel G.G., Noreddin A.M., 2001). Вследствие угнетения топоизомераз II и IV препараты оказывают бактерицидное действие и демонстрируют высокую активность in vivo, поскольку обладают большим объемом распределения и высоким уровнем пенетрации, накапливаясь в тканях- и клетках-мишенях в концентрациях, значительно превышающих необходимые значения минимально подавляющие концентрации (МПК). В частности, отмечают высокую степень их накопления в респираторных путях — слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах. Высокие внутриклеточные концентрации являются предиктором эффективной эрадикации «атипичных» (внутриклеточных) микроорганизмов (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Данные метаанализа с обзором 23 рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что фторхинолоны ІІІ–IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) в терапии при тяжелых формах пневмонии демонстрируют более высокую эффективность и лучшие клинические исходы в сравнении с комбинированным применением бета-лактамных антибиотиков и макролидов (Vardakas K.Z. et al., 2008). Доступность фторхинолонов IV поколения. Анализ ситуации

Мощный клинический потенциал фторхинолонов IV поколения открывает новые возможности в лечении пациентов с тяжелыми, жизнеугрожающими состояниями, вызванными антибиотикорезистентными, в том числе специфическими, патогенами. К таким состояниям следует, прежде всего, отнести нозокомиальные пневмонии, интраабдоминальные инфекции, сепсис, мультирезистентный туберкулез. Для данной категории больных применение фторхинолонов последних поколений в монотерапии либо в комбинации с антибиотиками других классов является жизнеспасающей и органосохраняющей терапией.

Вместе с тем возможности клинического применения данной группы антибактериальных препаратов в Украине ограничены, с одной стороны, выявленными побочными эффектами у ряда современных фторхинолонов, с другой — доступностью на фармацевтическом отечественном рынке, который переживает определенные сложности. Так, в настоящее время по ряду причин на украинском фармацевтическом рынке не представлен препарат гемифлоксацин, уменьшается присутствие гатифлоксацина.

История создания и опыт клинического применения фторхинолонов являются красноречивым примером сопряженности проблем расширения спектра, усиления антимикробного действия и роста частоты развития тяжелых побочных эффектов, что стало причиной вывода с фармацевтического рынка ряда фторхинолонов IV поколения (грепафлоксацина, тровафлоксацина, клинафлоксацина и др.) (Stahlmann R., 2002). Зарегистрированы случаи возникновения пятнисто-папулезной кожной сыпи при длительном применении гемифлоксацина у женщин в возрасте 7 дней). Применение гемифлоксацина может способствовать также удлинению интервала Q–T на электрокардиограмме, вследствие чего препарат не рекомендован к применению у пациентов с удлинением интервала Q–T в анамнезе, электролитным дисбалансом и одновременным приемом антиаритмических препаратов IА и III классов (Ball P. et al., 2004). Наиболее выраженный отрицательный эффект на проводящую сис­тему сердца присущ спарфлоксацину и грепафлоксацину. При их применении зарегистрировано наибольшее количество сообщений о развитии тяжелой, в том числе фатальной аритмии (Ball P., 2000).

Единственным доступным фторхинолоном IV поколения, который также имеет наилучшую переносимость среди фторхинолонов последнего поколения, в Украине на сегодняшний день остается моксифлоксацин. Однако ситуация с данным препаратом также в преддверии ряда сложностей — оптимальное равновесие на рынке с возможностью выбора как оригинального препарата моксифлоксацина, так и ряда более доступных по цене генериков, может смениться резким ограничением доступности препарата, обусловленным решением компании-разработчика о продлении срока патентной защиты дополнительно на 5 лет. Указанное решение может повлечь за собой вытеснение с отечественного фармацевтического рынка генерических препаратов моксифлоксацина с монопольным присутствием дорогостоящего оригинального препарата фармацевтической компании «Bayer AG».

Таким образом, доступные большинству пациентов генерические препараты моксифлоксацина, в том числе отечественный препарат Максицин®, оказываются под угрозой ухода с рынка, что ограничивает возможности применения препарата у пациентов, успех лечения и сохранение жизни которых зависят от применения адекватной антибиотикотерапии. Ситуация усугубляется также внутренней экономической нестабильностью и низким уровнем доходов населения. Преодолениие бактериальной антибиотикорезистентности. Моксифлоксацин

Активность моксифлоксацина in vitro и его фармакодинамические свойства достаточно хорошо изучены, в особенности в отношении пневмококковых штаммов, резистентных к бета-лактамным антибиотикам и фторхинолонам II поколения. Среди агентов, наиболее часто применяемых при резистентной пневмококковой инфекции, моксифлоксацин демонстрировал активность, в 2 раза превосходящую активность гатифлоксацина, в то время как активность левофлоксацина в 4 раза уступала таковой у моксифлоксацина (Andriole C.L., Andriole V.T., 2002; Boswell F.J. et al., 2002).

Препарат IV поколения — моксифлоксацин — обладает повышенной антибактериальной активностью в отношении патогенов, устойчивых к действию фторхинолонов предыдущих поколений, и расширенным спектром действия в отношении грамположительных микроорганизмов.

Ключевые структурные изменения фторхинолоновой молекулы, результатом которых стало создание более эффективных препаратов:

включение фтора в положении С6: повышение антибактериальной активности;

создание тяжелой боковой цепи в положении С7: связывание с ДНК-гиразой, противодействие выведению хинолонов из бактериальной клетки, увеличение периода полувыведения из плазмы крови, повышение активности в отношении грамположительных микроорганизмов;

включение оксиметильной группы в положении С8: повышение антибактериальной активности и уменьшению токсичности препаратов (Andriole V.T., 2002).

Полученные данные свидетельствуют, что соединения с оксиметильной группой в положении С8 (моксифлоксацин и гатифлоксацин) разрушают бактериальные клетки в неделящемся состоянии, что снижает вероятность селекции мутантных резистентных форм. Кроме того, тяжелая боковая цепь в положении С7, которой обладают лишь немногие представители IV поколения фторхинолонов (моксифлоксацин, тровофлоксацин), способствуют снижению риска токсичности и подверженности антибактериального препарата активной элиминации из бактериальной клетки. Усиленное «выталкивание» молекулы антибиотика из клетки — важнейший механизм первой линии защиты бактерии, обеспечивающий ее краткосрочное выживание до момента формирования резистентности путем мутаций (Domagala J.M., 1994; Peterson L.R., 2001).

Структурные параметры моксифлоксацина дают основание рассматривать его в качестве идеального антибактериального агента, поскольку препарат наделен всеми перечисленными выше молекулярными характеристиками. Моксифлоксацин обладает высокой и одинаково выраженной аффинностью к топоизомеразе ІІ (ДНК-гиразе) и топоизомеразе IV, что обеспечивает высокую антимикробную активность в отношении широкого спектра патогенов и минимизирует вероятность возникновения мутантных форм, имеющих резистентность лишь к одному из двух топоизомеразных ферментов (Zhao X. et al., 1998). С учетом указанных структурных параметров, моксифлоксацин является наиболее перспективным из новых агентов данного класса.

Период полувыведения моксифлоксацина составляет ~12 ч (диапазон 10–16 ч). Благоприятные фармакокинетические характеристики и низкие показатели МПК (минимальной подавляющей концентрации) в отношении потенциальных патогенов позволяют принимать препарат 1 раз в день. Моксифлоксацин характеризуется невысокой степенью связывания с белками, афинность к протеинам плазмы крови составляет 48%, независимо от плазменной концентрации препарата (Muller M. et al., 1999). Моксифлоксацин в терапии негоспитальных респираторных инфекций

В развитии антибиотикорезистентности существенную роль сыграли респираторные инфекции, вследствие присущей данному классу болезней традиционно высокой заболеваемости во всем мире и частоты применения антибактериальных препаратов (Arroll B., Kenealy T., 2003).

Установлено, что микробиологические характеристики патогенов при негоспитальной пневмонии и ХОБЛ в стадии обострения представлены тремя условными этиологическими группами (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Первая группа включает микроорганизмы с невысоким уровнем природной резистентности к антибиотикам (S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis), отмечаемым в более чем половине всех микробиологически диагностированных случаев негоспитальной пневмонии и обострения ХОБЛ.

Вторая группа, составляющая 20–30% этиологической доли инфекций нижних дыхательных путей, представлена внутриклеточными возбудителями (M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila).

Третья группа объединяет микроорганизмы с высоким уровнем природной или приобретенной резистентности ко многим классам антибактериальных препаратов (Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Enterobacteriaceae), что существенно сужает возможность эмпирического выбора этиотропной терапии (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Антибиотикорезистентность среди указанных возбудителей критически возросла с 80-х годов ХХ ст. (Nightingale C.H., 2000). Многие штаммы наряду с высокой пенициллинрезистетностью проявляют умеренную или высокую устойчивость к бета-лактамным антибиотикам и макролидам (амоксициллину-клавуланату, цефуроксима аксетилу, цефтриаксону и кларитромицину) (Thornsberry C. et al., 1997). В противоположность этому, фторхинолоны последних поколений демонстрируют высокую активность в отношении всех пневмококковых изолятов, независимо от чувствительности к пенициллинам, в то время «старые» фторхинолоны проявляют лишь пограничную активность в отношении некоторых изолятов S. pneumoniae, Streptococcus sputum и S. aureus (Nightingale C.H., 2000).

Появившиеся в конце 90-х годов ХХ ст. фторхинолоны III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV поколений (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин) получили неофициальное название «респираторные фторхинолоны» за их высокую активность против всех клинически значимых респираторных патогенов (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Наиболее ярким и заслуживающим внимания представителем «респираторных» фторхинолонов является препарат моксифлоксацин. Хотя моксифлоксацин эффективен в отношении широкого спектра патогенов и может успешно применяться в терапии при инфекционных заболеваниях различной локализации, препарат изначально разработан в качестве «респираторного» антибиотика. Помимо повышенной активности в отношении грамположительных микроорганизмов, обладает дополнительным свойством — низкой предрасположенностью к развитию резистентности (Куценко М.А., Чучалин А.Г., 2013).

Моксифлоксацин обладает мощным антибактериальным воздействием на широкий спектр наиболее распространенных патогенов респираторного тракта, в том числе грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий. Кроме того, in vitro препарат демонстрирует высокую активность в отношении анаэробных возбудителей (Aldridge K.E., Ashcraft D., 1997; Brueggemann A.B. et al., 1997; Blondeau J.M., 1999; Rckdeschel G., Dalhoff A., 1999).

Концентрация препарата в периэпителиальном бронхиальном секрете и бронхиальной ткани превышает концентрацию в плазме крови (Andrews J.M. et al., 1997). Концентрация моксифлоксацина в максиллярных синусах также превышает концентрацию препарата в плазме крови с достижением пиковой концентрации через 3 ч после применения. Концентрация моксифлоксацина в бронхиальном секрете превышает МПК, обозначенную для наиболее распространенных респираторных патогенов, в том числе H. Influenzae и M. catarrhalis, и сохраняется на указанном уровне в течение 24 ч (Andrews J.M. et al., 1997).

Лекарственные формы моксифлоксацина предусматривают как пероральный, так и парентеральный пути введения, что позволяет применять их в режиме ступенчатой терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением пневмонии. Моксифлоксацин в терапии инфекционных осложнений диабетической стопы

Инфекционные осложнения в области стопы — распространенная и достаточно тяжелая патология у больных сахарным диабетом (СД). Кроме того, инфекции диабетической стопы — частая причина летальных исходов среди пациентов (Lipsky B.A. et al., 2013). У 15–20% пациентов с СД в области стопы возникают изъязвления, у 60% из них развиваются локальные инфекционные осложнения (Lavery L.A. et al., 2006.) Инфекционные осложнения при диабетической стопе способствуют преждевременной смертности больных, ограничивают их способность к самостоятельному передвижению, способствуют развитию депрессивных расстройств и ухудшению качества жизни пациентов. Инфекции диабетической стопы в 85% случаев становятся причиной диабетассоциированных ампутаций нижних конечностей, что возводит заболевание в статус наиболее частой причины нетравматических ампутаций (Frykberg R.G., 2005).

Инфекции диабетической стопы, как правило, развиваются с появлением раны, часто формирующейся по типу нейропатического изъязвления. Ключевое значение в успешном лечении при данной патологии имеет адекватная антибактериальная терапия (Lipsky B.A. et al., 2004).

Как отмечено в практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней по диагностике и лечению инфекционных осложнений диабетической стопы 2012 г. (2012 Infectious Diseases Society оf America Clinical Practice Guideline For The Diagnosis And Treatment Of Diabetic Foot Infections), аэробные грам­отрицательные бактерии являются частыми копатогенами при хронических инфекциях диабетической стопы, облигатные анаэробы могут быть копатогенами при изъязвлениях ишемического либо некротического характера (Lipsky B.A. et al., 2013). При ранах без признаков инфицирования мягких тканей или костей проведения антибиотикотерапии не требуется. У пациентов с острым инфекционным процессом эмпирическая антибиотикотерапия по спектру возбудителей может быть ограничена грамположительными кокками, вместе с тем у больных с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, хроническим инфекционным процессом, получавших антибиотикотерапию ранее, тяжело протекающим процессом необходимо применение антибактериальных агентов с широким спектром действия (Lipsky B.A. et al., 2013).

Моксифлоксацин — представитель фторхинолонов широкого спектра действия — одобрен к применению при инфекциях кожи и подкожной клетчатки, вызванных чувствительными патогенами, можно применять как внутривенно, так и перорально (Keating G.M., Scott L.J., 2004). В отличие от ряда фторхинолонов ІІІ–IV поколений, применение которых ассоциируется с развитием фототоксичных реакций (спарфлоксацин), моксифлоксацин не проявляет указанные побочные реакции (Nightingale C.H., 2000).

Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования подтвердили клиническую и микробиологическую эффективность ступенчатого (внутривенного/перорального) применения моксифлоксацина при лечении госпитализированных пациентов с различными клиническими формами инфекции кожи и подкожной клетчатки (Giordano P. et al., 2005).

В более позднем проспективном двойном слепом исследовании оценивали клиническую эффективность моксифлоксацина при лечении больных с инфекционными осложнениями диабетической стопы путем сравнения эффективности моксифлоксацина с пиперациллином- тазобактамом/амоксициллином-клавуланатом (Lipsky B.A. et al., 2007). Пациенты в возрасте 18 лет с инфекционным осложнением диабетической стопы и необходимостью проведения стартовой внутривенной терапии были рандомизированы в группы терапии с применением моксифлоксацина (400 мг/сут) или пеперациллин-тазобактам (3,0/0,375 г каждые 6 ч) в течение как минимум 3 дней с последующим применением моксифлоксацина (400 мг/сут) или амоксициллин-клавуланата (800 мг 2 раза в сутки перорально) в течение 7–14 дней. Инфекции диабетической стопы верифицировали при какой-либо инфекции с локализацией в области стопы и диабетическом анамнезе. Результаты исследования свидетельствуют, что внутривенное и/или пероральное применение моксифлоксацина сопоставимо по клинической эффективности с внутривенным применением пиперациллин-тазобактама в комбинации или без амоксициллина-клавуланата. Моксифлоксацин можно применять в качестве эффективной антибактериальной монотерапии при инфекционных осложнениях диабетической стопы (Lipsky B.A. et al., 2007). Преимущества моксифлоксацина в лечении больных с сепсисом

Сепсис — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке остается высокой и при последнем достигает 40–60% (Angus D.C. et al., 2001). Заболеваемость сепсисом в США за период 1979–2000 гг. повысилась в 3 раза — с 83 до 240 случаев на 100 тыс. населения в год (Martin G.S. et al., 2003; Wang H.E. et al., 2007).

**В настоящее время сепсис уже не является проблемой преимущественно хирургических стационаров. Распространение внутрибольничных инфекций, применение инвазивных методов исследования и мониторирования состояния больного, увеличение числа пациентов с иммунодефицитными состояниями, широкое применение цитостатиков и иммуносупрессоров, увеличение числа микст-патологий стали причиной частого развития сепсиса у пациентов отделений нехирургического профиля (Wang H.E. et al., 2007).**

Критическое значение для уменьшения количества осложнений, сроков и стоимости лечения, риска летального исхода при сепсисе в комплексе интенсивной терапии имеет ранний и клинически адекватный старт внутривенной эмпирической антибиотикотерапии (Нестеренко А.Н., 2013). Выбор адекватных антибиотиков значительно затруднен в связи с широким распространением полирезистентных к антибактериальной терапии штаммов патогенов, в особенности представителей грамотрицательной микрофлоры, таких как P. aerugenosa, K. pneumonia, Acinetobacter spр., а также грамположительных S. aureus и энтерококков. В условиях глобального роста антибиотикорезистентности степень чувствительности клинически значимых патогенов — возбудителей госпитальной инфекции и сепсиса становится — решающим фактором выбора тактики антибактериальной терапии (Нестеренко А.Н., 2013).

Широкий спектр действия моксифлоксацина, в том числе в отношении указанных полирезистентных штаммов, расширяет клинические возможности применения моксифлоксацина в лечении больных с сепсисом в комплексе проводимой интенсивной терапии. Успешное использование в качестве монотерапии моксифлоксацитна подтверждено также при лечении больных с сепсисом, осложнившим течение негоспитальной пневмонии (Руднов В.А., Носков И.Ю., 2009). В исследовании 85 пациентов с негоспитальной пневмонией, осложнившейся развитием сепсиса, получали одну из схем антибактериальной терапии: цефтриаксон 2,0 г внутривенно + азитромицин перорально в течение 5 дней (49 человек) либо моксифлоксацин — 0,4 г внутривенно в течение 3–4 дней с последующим переходом на прием препарата per os (36 человек). Показанием к переводу на пероральный прием моксифлоксацина служили отсутствие шока, регресс-синдрома системной воспалительной реакции , температура тела

Разработка новых эффективных противотуберкулезных препаратов, способных существенно сократить сроки лечения при туберкулезе, является глобальной необходимостью. Более короткие сроки лечения больных туберкулезом могут способствовать значительному снижению вероятности рецидива заболевания, развития химиорезистентности и смертности от туберкулеза. **Кроме того, с учетом ежегодного выявления около 500 тыс. случаев туберкулеза, резистентных к препаратам первой линии, очевидна высокая потребность в новых препаратах, активных при мультирезистентных формах туберкулеза (Conde M.B. et al., 2009).**

Фторхинолоны являются единственными препаратами резервного ряда, обладающими бактерицидным действием в отношении Micobacterium tuberculosis. Первые данные о том, что ципрофлоксацин оказывает заметное действие на микобактерии туберкулеза, появились в 1984 г., позднее получены данные об активности in vitro офлоксацина, левофлоксацина и спарфлоксацина.

Более поздние исследования показали, что моксифлоксацин и гатифлоксацин обладают высокой активностью в отношении M. tuberculosis (Berning S., 2001; Valerio G. et al., 2003).

В настоящее время фторхинолоны заняли прочное место в ряду препаратов резервного ряда, применяемых в лечении больных лекарственнорезистентным, и особенно мультирезистентным туберкулезом. Во фтизиатрической практике в настоящее время наиболее часто применяют моксифлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин. Важным свойством фторхинолонов является их воздействие на M. tuberculosis, находящихся не только во внеклеточном пространстве, но и внутри альвеолярных макрофагов (Berning S., 2001; Duman N. et al., 2004).

**Данные рандомизированных клинических исследований, проведенных среди больных туберкулезом с бацилловыделением, свидетельствуют, что применение моксифлоксацина в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами первой линии способствует существенному сокращению периода лечения, занимающего, как правило, несколько месяцев. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 170 больных туберкулезом с бацилловыделением сравнивали эффективность применения этамбутола (15–20 мг/кг массы тела) и моксифлоксацина (400 мг/сут) в качестве четвертого препарата в многокомпонентной схеме противотуберкулезной терапии.** Через 8 нед в группе моксифлоксацина показатель абациллирования составил 80% в сравнении с 63% в группе этамбутола. Моксифлоксацин в настоящее время рассматривают в качестве наиболее перспективного противотуберкулезного агента, способного существенно повысить эффективность существующих фтизиатрических препаратов (Conde M.B. et al., 2009). Выводы

Глобальная угроза быстро растущей антибиотикорезистентности предъявляет мировой медицинской общественности жесткие вызовы в отношении системного упорядочивания доступа к антибиотикам и оптимизации их применения в клинической практике.

Фторхинолоны ІІІ–IV поколений вследствие уникального спектра антибактериального действия, благоприятного фармакокинетического профиля и безопасности применения на сегодняшний день являются наиболее эффективным классом антибиотиков, в том числе в отношении антибиотикорезистентных штаммов.

Структурные и фармакодинамические особенности моксифлоксацина — представителя IV поколения фторхинолонов — позволяют рассматривать его в качестве препарата, наиболее полно соответствующего требованиям оптимального антибиотика в терапии широкого спектра инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными, грамотрицательными и анаэробными патогенами, в том числе устойчивыми к другим классам современных антибактериальных препаратов.

В условиях ограниченного выбора на рынке Украины эффективных и доступных фторхинолонов последних поколений отечественный генерический препарат моксифлоксацина Максицин® является оптимальным выбором и надежным инструментом клиницистов в борьбе с полирезистентными инфекциями. Список использованной литературы

Куценко М.А., Чучалин А.Г. (2013) Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолов. РМЖ (Русский медицинский журнал), 5: 242–248.

Нестеренко А.Н. (2013) Степень антибиотикорезистентности патоггеногв как доминанта мотивационных факторов выбора тактики антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе. Харків. хірургіч. школа, 3(60): 97–102.

Руднов В.А., Носков И.Ю. (2009) Возможности монотерапии моксифлоксацином внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом. Consilium medicum, 11: 5–7.

Aldridge K.E., Ashcraft D. (1997) Comparison of the in vitro activities of BAY 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes. Antimicrob. Agents Chemother., 41(3): 709–711.

Andrews J.M., Honeybourne D., Brenwald N.P. et al. (1997) Concentrations of trovafloxacin in bronchial mucosa, epithelial lining fluid, alveolar macrophages and serum after administration of single or multiple oral doses to patients undergoing fiber-optic bronchoscopy. J. Antimicrob. Chemother., 39(6): 797–802.

Andriole V.T. (2002) Overview of the Fluoroquinolones focus on moxifloxacin. Modern Medicine Formulary, June 01 (http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/news/clinical/clinical-pharmacology/overview-fluoroquinolones-focus-moxifloxacin?id=&sk=&date=&pageID=2).

Andriole C.L., Andriole V.T. (2002) Are all quinolones created equal? Medicguide Infect. Dis., 21: 1–5.

Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, anassociated costs of care. Crit. Care Med., 29(7): 1303–1310.

Arroll B., Kenealy T. (2013) Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst. Rev., 6: CD000247.

Ball P. (2000) New antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections: improved activity at a cost? Int. J. Antimicrob. Agents, 16(3): 263–272.

Ball P., Mandell L., Patou G. et al. (2004) A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. Int. J. Antimicrob. Agents, 23(5): 421–429.

Berning S. (2001) The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. Drugs., 61(1): 918–1211.

Blondeau J.M. (1999) Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin. Ther., 21(1): 3–40.

Boswell F.J., Andrews J.M., Jevons G., Wise R. (2002) Comparison of the in vitro activities of several new fluoroquinolones against respiratory pathogens and their abilities to select fluoroquinolone resistance. J. Antimicrob. Chemother., 50(4): 495–502.

Brueggemann A.B., Kugler K.C., Doern G.V. (1997) In vitro activity of BAY 12-8039, a novel 8-methoxyquinolone, compared with activities of six fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis. Antimicrob. Agents Chemother., 41(7): 1594–1597.

Conde M.B., Efron A., Loredo C. et al. (2009) Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. Lancet, 373(9670): 1183–1189.

Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M.A. KuglerDomagala J.M. (1994) Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J. Antimicrob. Chemother., 33(4): 685–706.

Domagala J.M. (1994) Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. J. Antimicrob. Chemother., 33(4): 685–706.

Duman N., Cevikbas A., Johansson C. (2004) The effects of rifampicin and fluoroquinolones on tubercle bacilli within human macrophages. Int. J. Antimicrob. Agents., 23(1): 84–87.

Frykberg R.G. (2005) A summary of guidelines for managing the diabetic foot. Adv. Skin Wound Care, 18(4): 209–214.

Gellert M., Mizuuchi K., O’Dea M.H. et al. (1976) DNA gyrase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73: 3872–3876.

Giordano P., Song J., Pertel P. et al. (2005)Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin–tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. Int. J. Antimicrob. Agents, 26(5): 357–365.

Keating G.M., Scott L.J. (2004) Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. Drugs, 64(20): 2347–2377.

Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P. et al. (2006) Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care, 29(6): 1288–1293.

Lesher G.Y., Froelich E.J., Gruett M.D. et al. (1962) 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Chem., 5: 1063–1065.

Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B et al. (2013) 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. J. Am. Podiatr. Med. Assoc., 103(1): 2–7.

Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H. et al. (2004) Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin. Infect. Dis., 39(7): 885–910.

Lipsky B.A., Giordano P., Choudhri S., Song J. (2007) Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. J. Antimicrob. Chemother., 60 (2): 370–376.

Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med., 348(16): 1546–1554.

Muller M., Stass H., Brunner M. et al. (1999) Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. Antimicrob. Agents Chemother., 43(10): 2345–2349.

Niederman M.S. (1998) Introduction: disease management of pulmonary infections. Chest, 113 Suppl. 3: 165S.

Nightingale C.H. (2000) Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. Pharmacotherapy, 20(3): 245–256.

Owens R.C.Jr., Ambrose P.G. (2000) Clinical use of the fluoroquinolones. Med. Clin. North Am., 84(6): 1447–1469.

Peterson L.R. (2001) Quinolone molecular structure-activity relationships: What we have learned about improving antimicrobial activity. Clin. Infect. Dis., 33 Suppl. 3: S180–S186.

Rckdeschel G., Dalhoff A. (1999) In vitro activity of moxifloxacin against Legionella species and the effects of medium on susceptibility test results. J. Antimicrob Chemother., 43(Suppl. B): 25–30.

Stahlmann R. (2002) Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. Toxicology Letters 2002, 127(1–3): 269–277.

Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J., Mauriz Y. (1997) Surveillance of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the United States in 1996–1997 respiratory season. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 29(4): 249–257.

Torres A., Muir J.F., Corris P. et al. (2003) Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first–line therapy in community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J., 21(1): 135–143.

Valerio G., Bracciale P., Manisco V. et al. (2003) Long-term tolerance and effectiveness of moxifloxacin therapy for tuberculosis: preliminary results. J. Chemother., 15: 66–70.

Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos А. et al. (2008) Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ, 179(12): 1269–1277.

Wang H.E., Shapiro N.I., Angus D.C., Yealy D.M. (2007) National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. Crit. Care Med., 35(8): 1928–1936.

Welte T., Petermann W., Schurmann D. et al. (2005) Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community — acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. Clin. Infect. Dis., 41(12): 1697–1705.

World Health Organisation (2014) WHO’s first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. News releases, April 30 (http://www.who.int/mediacentre/news/en/).

Zanel G.G., Noreddin A.M. (2001) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Curr. Opin. Pharmacol., 1(5): 459–463.

Zhao X., Wang J.Y, Xu C. (1998) Killing of Staphylococcus aureus by C-8 methoxy fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother., 42(4): 956–958.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Максицин®

Р.с. № UA/11645/01/01 от 30.08.2011 г.

Состав. 1 мл концентрата раствора содержит 20 мг моксифлоксацина гидрохлорида. Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные средства для системного применения. Антибактериальные средства для системного применения. Антибактериальные средства группы хинолонов. Фторхинолоны. Моксифлоксацин. Код АТС. J01MA14. Показания. Лечение инфекционных заболеваний бактериальной этиологии, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: негоспитальная пневмония, включая негоспитальную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов со множественной резистентностью к антибиотикам; осложненные инфекционные поражения кожи и подкожных тканей (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции (такие как абсцедирование). Побочные реакции: кандидозная суперинфекция, головная боль, головокружение, удлинение интервала Q–T у больных с гипокалиемией, тошнота, рвота, абдоминальная боль, повышение уровня трансаминаз, реакции в месте инъекции и инфузии и др.

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

[Украинский Медицинский Журнал (Часопис)](http://www.umj.com.ua/article/77442/moksifloksacin-v-arsenale-borby-s-polirezistentnymi-infekciyami)

|  |
| --- |
| **Эффективность БЦЖ-вакцинации против туберкулезной инфекции у детей –** *Украинский Медицинский Журнал (Часопис)*- 13.08.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc79)***

**Безшейко В.Г.**

**Издательство «МОРИОН»**

**Резюме. Эффективность БЦЖ\*-вакцины является предметом изучения многих клинических и эпидемиологических исследований на протяжении десятилетий. В целом, по данным большинства из них, протекторный эффект в отношении тяжелых форм туберкулеза, в частности туберкулезного менингита, составляет 64%, а эффективность против легочных форм туберкулеза сильно варьирует в зависимости от страны, в которой проводили исследование (Colditz G.A. et al., 1994). По всей видимости, БЦЖ-вакцинация не защищает/ограниченно защищает от заболевания в случае ее проведения лицам, инфицированным или сенситизированным к микобактериям, распространенным во внешней среде, что объясняет географические различия в ее эффективности (эффективность возрастает при отдалении от экватора) (Mangtani P. et al., 2014).**

УДК 616-002.5+615.371 Введение

До недавнего времени не было возможности объяснить, является ли протекторный эффект вакцинации следствием предотвращения инфицирования или он ограничен предотвращением прогрессирования инфекции до клинического заболевания. Это обусловлено тем, что туберкулиновый кожный тест имеет ограничения, в частности с его помощью нельзя различить позитивную реакцию от инфицирования Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) от таковой при нетуберкулезной микобактериальной инфекции. На данный момент это позволяет сделать метод измерения интерферона-, продуцированного Т- лимфоцитами в ответ на антигены M. tuberculosis (ESAT-6 и CFP-10), или подсчета эффекторных Т- лимфоцитов, продуцирующих интерферон- (interferon gamma release assay — IGRA).

Наличие ряда исследований, в которых использовали метод IGRA, позволил A. Roy и соавторам (2014) провести систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке эффективности БЦЖ-вакцинации против инфицирования M. tuberculosis у детей в возрасте

**Поиск данных литературы позволил ученым включить в анализ 14 исследований из >600 научных статей. Метаанализ включил когортные исследования с участием детей, обследованных при вспышках туберкулеза или при контакте с отдельными заболевшими. Исследования проводили в Великобритании (4), Гамбии, Испании (по 2), Греции, Италии, Индонезии, Турции, Южной Африке и Камбодже (по 1). Доказательств наличия риска системной ошибки в исследованиях не выявлено. Основной (первичный) анализ**

Основной анализ данных 14 исследований с участием 3855 детей установил относительный риск (ОР) 0,81 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,92), что указывает на протекторный эффект, равный 19%, против инфекции среди вакцинированных в сравнении с невакцинированными после экспозиции M. tuberculosis. Гетерогенность (разрозненность) данных была умеренной и составила 40%.

Поскольку в исследованиях использовали два типа IGRA, подсчитали данные для каждого из них отдельно. В работах, в которых использовали ELISpot (подсчет количества Т- лимфоцитов, продуцирующих интерферон- ), протекторный эффект составил 17%, а в тех, в которых применяли QuantiFERON (измерение концентрации интерферона-), — 22%.

В исследованиях, проведенных в странах, расположенных выше 40° широты, протекторный эффект БЦЖ был достоверным и составил 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91), а для расположенных в пределах 20–40° широты (ОР 0,88; 95% ДИ 0,54–1,45) и 20–0° широты (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,04) — был недостоверным.

Доказательств влияния возраста ребенка при вакцинации на ее эффективность не выявлено. Там, где политика региона заключалась в том, чтобы не проводить вакцинацию при рождении, защита БЦЖ от инфекции была эффективной (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93), в других местностях — не столь эффективной (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98), однако различия между этими двумя вариантами были недостоверными (р=0,27).

В пяти исследованиях, в ходе которых детей подвергли экспозиции M. tuberculosis из одного источника единовременно, протекторный эффект вакцинации был выше и составил 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,52–1,00). Дополнительный (вторичный) анализ

**В шести исследованиях сообщали количество детей, у которых инфицирование прогрессировало в активную форму туберкулеза, что позволило сравнить эффект БЦЖ-вакцинации против инфицирования и заболевания. В этих работах защита от инфицирования составила 27% (независимо от того, перешла инфекция в активное заболевание или нет), а защита от активного туберкулеза — 71%. Протекторный эффект против прогрессирования инфицирования в заболевание, подсчитанный по количеству инфицированных, составил 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,23–0,77) (рисунок).**

Рисунок

Схематическое отображение протекторного эффекта БЦЖ-иммунизации (модифицировано по: Roy A. et al., 2014)

ЭВ — эффективность вакцинации. Выводы

Результаты систематического обзора и метаанализа подтвердили эффективность БЦЖ-вакцины против инфекции. Эти результаты идут вразрез с ранее существовавшей парадигмой о неэффективности антимикобактериальных вакцин против инфицирования и предлагают новый взгляд на протекторные эффекты БЦЖ-вакцины.

В отношении различий в исследованиях, проводимых в разных широтах, по-видимому, также играет роль то, что ближе к экватору возрастает распространенность нетуберкулезных микобактериальных инфекций и, таким образом, снижается протекторный эффект вакцины. Список использованной литературы

Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S. et al. (1994) Efficacy of BCG vaccine in prevention of tuberculosis: A meta-analysis of the published literature. JAMA, 271(9): 698–702.

Mangtani P., Abubakar I., Ariti C. et al. (2014) Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. Clin. Infect. Dis., 58(4): 470–480.

Roy A., Eisenhut M., Harris R.J. et al. (2014) Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ, 349: g4643.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*Бацилла Кальметта — Герена (Bacillus Calmette — Guerin, BCG).

[Украинский Медицинский Журнал (Часопис)](http://www.umj.com.ua/article/77891/effektivnost-bczh-vakcinacii-protiv-tuberkuleznoj-infekcii-u-detej)

|  |
| --- |
| **Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів –** *Украинский Медицинский Журнал (Часопис)*- 21.08.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc80)***

Мальцев Д.В.

Институт иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Министерства здравоохранения Украины, Киев

Резюме. Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — імунодефіцитне захворювання, спричинене генетично детермінованою чи набутою недостатністю мікробіцидного ферменту фагоцитів мієлопероксидази, що відносять до так званих малих імунних дисфункцій людини, або мінорних імунодефіцитів. У популяції виявляють із частотою 1:2000–1:4000населення і включають у групу найпоширеніших хвороб імунної системи людини. Дефіцит мієлопероксидази передається за автосомно-домінантним типом, водночас розподіл фенотипу в сім’ї відповідає такому у хвороб з автосомно-рецесивною передачею патологічного гена. Стаття містить вичерпний огляд даних наукової літератури щодо проблеми дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що має привернути увагу клініцистів до нагальної потреби в адекватній діагностиці цієї патології імунної системи серед населення України.

УДК 612.017.1: 616-056.3 Вступ

Однією з найпоширеніших у людській популяції малих імунних дисфункцій є дефіцит мієлопероксидази фагоцитів. Це імунодефіцитна хвороба, зумовлена генетично детермінованою чи набутою недостатністю гемвмісного мікробіцидного ферменту нейтрофілів, моноцитів та їх похідних, що каталізує процеси хлорзалежної оксидації патогенів. Частота виявлення імунодефіциту коливається в межах 1:2000–1:4000 населення, однак у деяких регіонах досягає 1:500 населення. Клінічний дебют хвороби можливий у будь-якому віці, навіть у другій половині життя, що не відповідає класичним уявленням про розвиток імунодефіцитних захворювань.

У клінічній картині переважають бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа, а також тяжкі форми інвазивного кандидозу із залученням внутрішніх органів, кісток, центральної нервової системи (ЦНС) і тенденцією до дисемінації. Серед неопластичних проявів імунодефіциту відзначають, насамперед, мієлоцитарний лейкоз, хоча описано також розвиток ряду солідних пухлин, включаючи рак легені та яєчника. Етіологія

Мієлопероксидаза кодується одним геном, що міститься в локусі 17q22–23. Описано кілька генетичних мутацій, що можуть призводити до розвитку фенотипу первинного вибіркового дефіциту мієлопер­оксидази фагоцитів у людей. Заміна аргініну на триптофан у кодоні 569 (R569W) є найпоширенішою причиною цієї хвороби в Західній Європі та США (Nauseef W.M. et al., 1998). Також описано мутації Y173C (DeLeo F.R., 1998), пов’язані з порушенням протеасомної деградації ферменту в ендоплазматичному ретикулумі, та M251T, зумовлені заміною тиміну на цитозин у кодоні 251 (Nauseef W.M. et al., 1994). У деяких регіонах Італії дефіцит мієлопероксидази відзначається аномально часто, досягаючи 1:500. З урахуванням зазначеного C. Marchetti та співавтори (2004) провели спеціальне дослідження, присвячене вивченню природи мутацій, що лежать в основі цієї хвороби серед італійців. Було ідентифіковано три відомі мутації (С.752T>C, C.1705C>T і C.1566\_1579del14) і 6 нових, а саме — 4 місенс-мутації (С.995C>T, C.1112A>G, C.1715T>G і C.1927T>C), делецію аденіну в 3 екзоні та мутацію 3’-сайта сплайсингу 11 інтрону (С.2031–2A>C).

Натомість в Японії виявляють несинонімічну R499C-мутацію, що призводить до субституції аргініну на цитозин у 9 кодоні регулюючого регіону, що спричинює нижчу частоту хвороби у цій країні (Persad A.S. et al., 2006). Також серед японців відзначають місенс-мутацію G501S, яка викликає порушення у гемзв’язуючій кишені ферменту (Ohashi Y.Y. et al., 2004). Відмінність у етіології та поширеності імунодефіциту, найбільш імовірно, зумовлена певною закритістю японської популяції, пов’язаною з обмеженим схрещуванням із представниками інших етносів. Нещодавно K. Wang та співавтори (2013) описали в китайській популяції нову мутацію в 11 екзоні гена мієлопероксидази, що призводить до формування передчасного термінуючого кодону P (Trp602\*).

У Західній Європі та США лабораторний фенотип дефіциту мієлопероксидази характеризується автосомно-домінантним типом передачі, тобто наявний як у гомо-, так і гетерозигот, однак патерн клінічних проявів відповідає такому в автосомно-рецесивних хвороб (Kutter D., 1998). Це зумовлено, передусім, варіабельністю клінічної маніфестації хвороби, а не пенетрантністю патологічного гена, хоча P. Cech та співавтори (1979) продемонстрували варіабельну експресивність гетерозиготного стану серед членів однієї родини. Результати детального аналізу свідчать, що парціальні форми імунодефіциту, ймовірно, передаються домінантно, в той час як тотальні — рецесивно. В Японії та Китаї виявляють класичну автосомно-рецесивну передачу хвороби, хоча в окремих сім’ях можливий автосомно-домінантний патерн трансмісії (Kitahara M. et al., 1981). Деякі європейські пацієнти з доведеною первинною формою імунодефіциту виявилися складними гетерозиготами, тобто містили дві різні мутації у локусах, отриманих від батька й матері (Romano M. et al., 1997). Так, обстежений пацієнт мав водночас дві мутації в різних локусах гена мієлопероксидази — неконсервативну заміну М251Т і делецію 14 основи в 9 екзоні, демонструючи ознаки складної гетерозиготи, в той час як його дочка успадкувала лише зазначену делецію. Нещодавно про подібний випадок повідомили турецькі спеціалісти (Patrolu Т. et al., 2013), які виявили дві мутації в одного пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (С.1705C>T; C.2031–2A>C). Також у деяких сім’ях обґрунтоване бігенне успадкування хвороби (Kutter D., 1998).

Серед відомих причин вторинного імунодефіциту слід виділити тяжке отруєння свинцем на виробництві (Queiroz M.L. et al., 1994), мієлопроліферативні пухлини і синдроми (Lin C.K. et al., 1990), тяжкі форми мегалобластної та апластичної анемії (Bizzaro N. et al., 1988), ідіопатичний мієлофіброз, лімфому Ходжкіна (Caenazzo A. et al., 1997; Wang K. et al., 2013), прелейкемію (Cech P. et al., 1983), карциному з дисе­мінованими метастазами (Cech P. et al., 1982), гостру обструктивну жовтяницю (Arumugan G., Rajagopal R., 2004) (табл. 1). Вторинний дефіцит мієлопероксидази збільшує частоту інфекційних ускладнень у 3,7 раза при гострому мієлолейкозі (Tishchenko L.M., Guseva S.A., 1989) і, найбільш імовірно, повністю визначає розвиток умовно-патогенних інфекцій у разі прелейкемії (Cech P. et al., 1983). Такі генетичні хвороби, як нейрональний ліпофусциноз, синдром Чедіака — Хігасі (Chediak — Higashi) і сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія, можуть супроводжуватися розвитком вторинного дефіциту мієлопер­оксидази (Anzil A.P. et al., 1975; Auwerx J. et al., 1985; Bhambhani V. et al., 2013). Застосування цитостатиків, дапсону, 5-аміносаліцилової кислоти та сульфапіридинів часом призводить до вторинного пригнічення активності мієлопероксидази, однак зазвичай формується більш широкий діапазон імунодефіциту, оскільки зазначені медикаменти не діють на цей фермент селективно. M.L. Queiroz та співавтори (1999) повідомили про розвиток набутого дефіциту мієлопероксидази у робітників, праця яких була пов’язана з фосфор­органічними і карбаматними інсектицидами. Однак неорганічна ртуть призводить, передусім, до дефіциту НАДФ-оксидази, а не мієлопероксидази (Perlingeiro R.C. et al., 1994).

Таблиця 1. Відомі причини вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей

-----

Тяжке отруєння свинцем на виробництві

Отруєння фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами

Мієлопроліферативні пухлини і синдроми

Тяжкі форми мегалобластної та апластичної анеміїІдіопатичний мієлофіброз

Лімфома Ходжкіна

Прелейкемія

Карциноми з дисемінованими метастазамиГостра обструктивна жовтяницяНейрональний ліпофусциноз

Синдром Чедіака — Хігасі

Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія

Деякі лікарські засоби (цитостатики, дапсон, месалазин, сульфапіридини)

Помірне зниження вмісту мієлопероксидази відзначають у новонароджених (Rider E.D. et al., 1988), вагітних (El-Maallem H., Fletcher J., 1980) та в окремих жінок у ранній постменопаузальний період, однак в останніх імунна дисфункція повністю усувається на тлі замісної терапії естрогенами (Bekesi G. et al., 2001). За відсутності вказаного ефекту слід шукати іншу причину імунодефіциту. Набутий дефіцит мієлопероксидази може бути індикатором субклінічної активації системи гемостазу (d’Onofrio G. et al., 1983). Зазначимо, що розвиток вторинного імунодефіциту зумовлюють лише серйозні причини. Умовно-патогенні й опортуністичні мікроорганізми, а також банальні паразитарні інвазії не є причиною розвитку вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей. Епідеміологія

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — одна з найпоширеніших хвороб імунної системи у людей. У Західній Європі та США частота імунодефіциту коливається в межах 1:2000–1:4000 (Nauseef W.M. et al., 1998), хоча R. Becker, K.H. Pflger (1994) виявили хворобу у 0,15% випадків при обстеженні 70 тис. осіб загальної популяції. T.K. Rudolph та співавтори (2012) нещодавно ідентифікували 15 випадків первинного дефіциту мієлопероксидази серед 12 135 (0,12%) обстежених. C. Marchetti та співавтори (2004), вивчаючи дані 40 тис. італійців, виявили імунодефіцит у 15 (0,04%) пацієнтів. F. Lanza та співавтори (1987) ідентифікували дефіцит мієлопероксидази у 36 (0,02%)не пов’язаних між собою осіб серед 148 тис. представників загальної популяції Італії. A.F. Viollier та співавтори (1986) виявили 32 (0,05%) випадки хвороби серед 62 337 обстежених мешканців Німеччини. M.F. Parry та співавтори (1981) діагностували первинний дефіцит мієлопероксидази у США у 28 (0,05%) осіб серед 60 тис. пацієнтів клініки загального профілю.

Висока частота хвороби зумовлена домінантним типом мутацій, які лежать в її основі, та варіабельністю клінічної маніфестації, що обмежує дію природного добору. Крім того, може мати вплив феномен селективної переваги, оскільки зазначений тип імунодефіциту асоційований із деякими позитивними ефектами, зокрема — пом’якшенням перебігу атеросклерозу в другій половині життя (Kutter D. et al., 2000). Не спостерігають відмінностей у характері ураження серед чоловіків і жінок. В Італії відомі окремі території, наприклад Брешія (Airo R. et al., 1985) і регіон Friuli-Venezia Giulia (Cramer R. et al., 1982), де поширеність цієї імунної дисфункції вкрай висока, що, найвірогідніше, пов’язано з високою поширеністю близькоспоріднених шлюбів. Натомість в Японії частота імунодефіциту значно нижча, ніж в Європі та США, оскільки в закритій популяції країни хвороба спричинена іншими мутаціями, що мають рецесивний характер. Так, H. Nunoi та спів­автори (2003) встановили частоту тотального дефіциту мієлопероксидази на рівні 1:57 135 населення, а парціальної форми хвороби — 1:17 501 населення. На сьогодні в Україні відсутні достовірні статистичні дані щодо поширеності дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що має спонукати до проведення відповідних епідеміологічних досліджень. На відміну від людей, у собак первинний дефіцит мієлопероксидази виявляють набагато рідше, разом із тим захворювання у тварин призводить до більш тяжких клінічних наслідків — із розвитком дисемінованої парвовірусної інфекції, сепсису, піометри, піотораксу, пневмонії, панкреатичних абсцесів, циститу (Klenner S. et al., 2010). Патогенез

Мієлопероксидаза — гемвмісний мікробіцидний фермент, що локалізується в азурофільних гранулах нейтрофілів і лізосомах моноцитів/макрофагів крові (Shiohara M., Komiyama A., 2000). Зазначений ензим складається з двох субодиниць і становить 5% сухої маси нейтрофіла. Моноцити містять лише усього пулу мієлопероксидази тіла людини. Синтез ферменту рестриктований фазою промієлоцитів і складається з кількох фаз: формування пептидів-попередників, N-зв’язаного глюкозилювання, вставки гема, протеолітичного процесингу, димеризації субодиниць і надходження їх до азурофільних гранул (Nauseef W.M., 1999). Функціональне призначення мієлопероксидази полягає у потенціюванні кисневого вибуху під час фази перетравлення фагоцитованого об’єкта в нейтрофілах і моноцитах. Зазначений процес здійснюється шляхом каталізування ферментом синтезу гіпохлорної кислоти і гіпохлорит-аніону (HClO–) з перекису водню (рис. 1), що виділяється внаслідок функціонування НАДФ-залежної мікробіцидної системи (рис. 2).

Рис. 1

Мікробіцидна хлорзалежна система мієлопероксидази

CFTR (cystic fibrosis conductance) — регулятор провідності муковісцидозу; ClC3 (chloro channel 3) — канал хлору 3; KCC3 (potassium-chloride channel 3) — калієво-хлорний канал 3; Hv1 — воднева помпа

Рис. 2

Зв’язок НАДФ-оксидазної та мієлопероксидазної мікробіцидних систем фагоцитів (за: Nauseef W., 2014)

Встановлено, що отримана гіпохлорна кислота у 50 разів токсичніша щодо мікроорганізмів порівняно з перекисом водню, що також проявляє певні мікробіцидні властивості (McKenna S.M., Davies K.J., 1988). Мієлопероксидаза забезпечує також пряме хлорування фагоцитованих бактерій, що призводить до їх подальшої загибелі. Відомі й імунорегуляторні функції цього ензиму, зокрема — здатність модулювати функцію хемотаксису фагоцитів, яка може бути пригніченою у пацієнтів з первинним імунодефіцитом (Robertson C.F. et al., 1979). V. Papayannopoulos та співавтори (2010) встановили, що мієлопероксидаза бере участь у регуляції формування екстрацелюлярних плазматичних пасток нейтрофілами, що забезпечують позаклітинне руйнування патогенів. Хоча мієлопероксидаза є прозапальним агентом, у мишей з його дефіцитом розвивається значне нейтрофільне запалення у легенях після додавання зимозану (Takeuchi K. et al., 2012), що свідчить про важливі імунорегуляторні властивості мієлопероксидази. У пацієнтів із дефіцитом цього ферменту виявляється пригніченою індукована нейтрофілами цитотоксичність щодо пухлинних клітин (Lanza F. et al., 1988), чим можна пояснити неопластичні ускладнення хвороби.

**Як зазначено вище, при дефіциті мієлопероксидази порушується фаза перетравлення під час фагоцитозу. Мієлопероксидазонегативні лейкоцити характеризуються посиленим респіраторним вибухом і послабленою мікробіцидністю у ранню фазу постфагоцитарного періоду, хоча етап захоплення патогенів не порушений (Cramer R. et al., 1982). За даними досліджень, фагоцити пацієнтів із первинним імунодефіцитом сповільнено руйнують клітини Staphylococcus aureus, Serratia species (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969) та Escherichia coli (Bos A.J. et al., 1982) при збереженні знешкодження S. faecalis (Lanza F. et al., 1987). Фагоцитовані бактерії аномально тривало зберігаються у фаголізосомах (рис. 3), у зв’язку з цим до них утруднений доступ антибіотиків, зокрема — пеніциліну і стрептоміцину (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), що може ускладнювати проведення антибіотикотерапії. Ескперименти іn vitro демонструють неможливість знешкодження Candida albicans, Candida krusei, Candida stellatoidea та Candida tropicalis зі збереженням нормального перетравлення Candida glabrata, Candida parapsilosis і Candida** pseudotropicalis (рис. 4).

Рис. 3

Накопичення неперетравлених кишкових паличок у фагоциті хворого з дефіцитом мієлопероксидази (за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

N (nucleus) — ядро; B (bacteria) — бактерія

Рис. 4

Неперетравлена C. albicans всередині фагоцита з дефіцитом мієлопероксидази (за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

C (candida) — кандида; N (nucleus) — ядро

Гіфи Aspergillus fumigatus і клітини Candida albicans не зазнають належного руйнування, в той час як спори Aspergillus fumigatus і дріжджова фаза Candida albicans знешкоджуються за мієлопероксидазонезалежним шляхом. Лізис Candida albicans порушується сильніше, ніж золотистого стафілококу (Parry M.F. et al., 1981), що є особливістю імунодефіциту. Продемонстровані також опосередковані гіпохлорит-аніоном віруцидні властивості мієлопероксидази щодо вірусу імунодефіциту І типу (Klebanoff S.J., Coombs R.W., 1996). Останнім часом дедалі більшу увагу приділяють альтернативним функціям мієлопероксидази, в тому числі пероксидації ліпопротеїнів у сироватці крові (El-Bejjani D. et al., 2008) і регуляції судинного тонусу за посередництвом системи оксиду азоту (NO) (Rudolph T.K. et al., 2012), які можуть бути порушеними при дефіциті цього ферменту.

В імуноскомпрометованих пацієнтів реалізуються компенсаторні механізми, спрямовані на зменшення вираженості фагоцитарної недостатності. Відомий альтернативний шлях метаболізму перекису водню, який реалізується у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази і завершується продукцією ОН-радикалів, а не гіпохлорит-аніону (Gerber C.E. et al., 1996). Ще одним механізмом компенсації імунодефіциту є вторинне посилення НАДФ-залежної мікробіцидної системи і потенціювання продукції супероксиду (Ohashi Y.Y. et al., 2004). Пероксидаза мікропероксисом також може певною мірою компенсувати нестачу мієлопероксидази азурофільних гранул (Breton-­Gorius J. et al., 1975). Еозинофільна пероксидаза — біохімічно більш активний ензим порівняно з мієлопероксидазою, оскільки еозинофіли містять, принаймні, вдесятеро більше ферменту, ніж нейтрофіли, тому компенсаторне посилення зазначеної системи може частково компенсувати наявну фагоцитарну недостатність (Nauseef W. et al., 1998). Успішна компенсація імунодефіциту за рахунок альтернативних мікробіцидних механізмів пояснює безсимптомний перебіг хвороби у багатьох осіб із дефіцитом мієлопероксидази.

Загалом первинний дефіцит мієлопер­оксидази може бути зумовлений:

а) порушеним синтезом пептиду-­попередника;

б) аномальною регуляцією синтезу обох пептидів; або

в) абераціями у постсинтетичному процесингу чи упаковці ферменту в азурофільні гранули (Nauseef W.M. et al., 1983).

Механізм вторинного імунодефіциту зумовлений пригніченням синтезу мієлопероксидази — як при виробничій інтоксикації свинцем (Queiroz M.L. et al., 1994) — або порушенням дозрівання клітин мієлоцитарного ряду, що виявляють при неоплазії та мієлофіброзі (Caenazzo A.. et al., 1997). Зважаючи на велику поширеність первинних форм хвороби, при діагностуванні вторинного імунодефіциту має бути доведено, що імунна дисфункція була відсутня до моменту дії несприятливого чинника, так само, як і показано усунення імунної недостатності після припинення дії причинного агента чи компенсації хвороби. Відомий двобічний зв’язок з імунодефіцитом у разі багатьох захворювань. Так, первинний дефіцит мієлопероксидази може бути причиною мієлоцитарного лейкозу (Weil S.C. et al., 1988), в той час як міє­лоцитарний лейкоз, що розвинувся з інших причин, здатен призводити до вторинного зниження вмісту ферменту у нейтрофілах (Lin C.K. et al., 1990). Класифікація

Розрізняють первинні, або генетично детерміновані, та вторинні, або набуті, форми хвороби. Крім того, описано тотальні й парціальні варіанти імунодефіциту за його глибиною. Межа між ними досі не уточнена.

Первинна імунна дисфункція може бути як тотальною, так і парціальною, в той час як вторинний імунодефіцит носить майже виключно парціальний характер. При генетичній патології парціальні форми дефіциту виявляють частіше за тотальні. У Західній Європі та США частковий імунодефіцит виявляють у середньому в 2 рази частіше за повний (частота 1:4000 і 1:2000 населення відповідно).

Загалом повний дефіцит частіше має симптомний перебіг і проявляється більш тяжкими формами порівняно з парціальними формами, разом із тим відмінність не є облігатною. Відомо, що мутації G501S і R499C зумовлюють тотальний дефіцит мієлопероксидази, а R569W — як тотальну, так і парціальну форму хвороби (Nauseef W.M. et al., 1998). Окрім того, можна виділити кількісний і якісний дефіцит, причому в першому випадку виявляють знижений вміст мієлопероксидази, а в іншому — порушення функціональної активності молекули за її нормальної концентрації у фагоциті. Так, мутація M251T призводить до якісного порушення, тоді як R569W — здебільшого до кількісного (Romano M. et al., 1997). Також можна виділити симптомні та асимптомні форми хвороби, хоча відмінностей у генетичній природі інапарантних і клінічно маніфестних варіантів імунодефіциту не продемонстровано. Клінічні прояви

**Клінічний дебют первинного дефіциту мієлопероксидази можливий у будь-якому віці, що відрізняє цей тип імунної дисфункції від класичних імунодефіцитів, для яких характерний початок симптомів із раннього дитячого віку. Описаний безсимптомний перебіг хвороби протягом усього життя. Епідеміологічні дослідження демонструють, що наведені асимптомні варіанти імунодефіциту виявляють у 50% випадків хвороби. Однак щонайменше у половини пацієнтів розвиваються прояви рецидивного інфекційного синдрому, що погіршують якість життя, хоча A.F. Viollier та співавтори (1986) вказують лише на симптомних форм імунодефіциту. У 5–10% випадків** відзначають розвиток тяжкого клінічного фенотипу із життєзагрозливими симптомами, завдяки чому створюється подіб­ність до хронічної гранулематозної хвороби. Можна виділити інфекційні та неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази. Інфекційний синдром

Найтиповішими клінічними проявами є рецидивні бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа, зумовлені умовно-патогенною слабовірулентною мікрофлорою, хоча описані й тяжкі, інвазивні бактеріальні інфекції. Згідно з нашими спостереженнями, полісинусит та пансинусит є своєрідними візитівками зазначеного варіанта імунодефіциту. Відомі випадки розвитку ринофарингіту, тонзиліту, зовнішнього і середнього отиту, кон’юнктивіту (Robertson C.F. et al., 1979), бронхіту (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), дерматиту (Kusenbach G., Rister M., 1985), ураження промежини (Robertson C.F. et al., 1979), флегмони, менінгіту (Kitahara M. et al., 1981), мікробемії (Parry M.F. et al., 1981) та сепсису (Grossl N.A. et al., 1993) бактеріального походження. Найпоширенішими збудниками є стафілококи, стрептококи, кишкова паличка, клебсієла. P. Cocchi та співавтори (1973) продемонстрували, що стрептококова інфекція найтісніше асоційована із зазначеним імунодефіцитом, що пояснює ризик розвитку гострої ревматичної лихоманки. C.F. Ro­bertson та співавтори (1979) повідомили про випадок рецидивної піогенної інфекції шкіри і слизових оболонок, зумовленої Haemophilus influenzae типу b, у немовляти з первинним дефіцитом мієлопероксидази. Можливий розвиток тяжкої форми інфекції сечовивідних шляхів, викликаної E. coli (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997). A. Caenazzo та співавтори (1997) описали летальний сепсис, зумовлений Pseudomonas aeruginosa, після тривалого періоду персистенції орального кандидозу. В.Є. Казмірчук (2005) повідомила про бактеріальну септицемію з ознаками резистентності до антибіотикотерапії у пацієнтки із парціальним дефіцитом мієлопероксидази.

Відомі публікації про розвиток рецидивних фебрильних епізодів нез’ясованої етіології (Caenazzo A. et al., 1997) та випадків швидкого нагноєння ран (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969) у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази.

Зловживання антибіотиками, зокрема цефалоспоринами, може спричиняти розвиток тяжких грибкових ускладнень (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997). Описані також випадки спонтанного розвитку тяжких грибкових інфекцій. Особливо низька резистентність до інфекції, зумовленої Candida albicans (Moosmann K., Boja­novsky A., 1975). Описані випадки розвитку кандидозного дисемінованого пустулярного дерматиту (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997) (рис. 5), стоматиту (Caenazzo A. et al., 1997; Edgerton M., 1999), вульвовагініту (Okuda T. et al., 1991), езофагіту і пневмонії (Kalinski T. et al., 2007), остеомієліту трубчастих кісток (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), ребер (Nauseef W. et al., 1998) і черепа (Weber M.L. et al., 1987), абсцесів внутрішніх органів, зокрема печінки (Cech P. et al., 1979) і м’язів (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), артриту (Казмірчук В.Є., 2005), менінгіту (Ludviksson B.R. et al., 1993), системної (дисемінованої) інфекції та сепсису (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Kalinski T. et al., 2007).

Рис. 5

Дисемінований пустулярний кандиозний дерматит у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Nguyen C., Katner H.P., 1997)

Дисемінована інфекція проявляється кандидемією і множинними метастатичними ураженнями в органах без ознак системного запального процесу. Ускладненнями кандидозного сепсису у цих пацієнтів можуть бути розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гострої ниркової недостатності (Kalinski T. et al., 2007). Кандидоз часто має атиповий перебіг (Edgerton M., 1999), з персистуючим рецидивуванням (Moosmann K., Bojanovsky A., 1975) і потребує проведення інвазивних втручань (Nauseef W. et al., 1998). Бактеріальні інфекції мають здебільшого поверхневий характер, а грибкові ураження тяжіють до глибинної локалізації. Ми повідомляли про випадок інвазивного аспергільозного етмоїдиту з проникненням в очницю у пацієнтки з парціальною формою імунодефіциту (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011). Дефіцит мієлопероксидази віднесений до переліку імунодефіцитів, при яких часто виявляють інвазивні грибкові інфекції (Antachopoulos C., 2010). Тяжкі прояви глибинного кандидозу є певною мірю специфічною ознакою імунодефіциту, що відрізняє його від інших подібних імунних дисфункцій.

В окремих випадках у цих пацієнтів виявляють бактеріально-грибкові асоціації. Так, Z. Erbagci (2003) описав тяжкий номаподібний хейліт, зумовлений мікст-інфекцією Klebsiella pneumoniae і Candida albicans у пацієнта із зазначеним імунодефіцитом. М. Domingues-Ferreira та співавтори (2009) доповіли про розвиток дисемінованого паракокцидіомікозу і туберкульозу при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів. Бактеріальні ускладнення, що потребують антибіотикотерапії, можуть бути наслідком частого застосування антифунгальних лікарських засобів, що підтверджують W. Nauseef та співавтори (1998) на прикладі випадку рецидивного кандидозного остеомієліту.

S.J. Klebanoff, R.W. Coombs у 1996 р. продемонстрували віруцидні властивості еозинофільної пероксидази щодо вірусу імунодефіциту людини. J. Chochola та спів­автори (1994) продемонстрували, що мієлопероксидаза у низькій дозі (1,4–14,3 мОд/мл) призводить до пригнічення вірусу імунодефіциту, а у високій (143 мОд/мл) — проявляє цитотоксичну дію щодо інфікованих клітин. Нами повідом­лялося про випадок лімбічного енцефаліту, спричиненого вірусом герпесу 7-го типу (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011), і три випадки лейкоенцефаліту, зумовленого вірусом герпесу 6-го типу (Мальцев Д.В., 2012), у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (рис. 6, 7).

Рис. 6

Мультифокальний лейкоенцефаліт, викликаний вірусом герпесу 6-го типу, у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази (власне спостереження)

Рис. 7

Позитивна динаміка перебігу мультифокального лейкоенцефаліту внаслідок довготривалої безперервної імуномоделю­ючої терапії рекомбінантним - інтерфероном (власне спостереження**)**

**С. Nguyen, Н.Р. Katner (1997) доповідали про розвиток приглушення і раптового порушення функції короткочасної пам’яті, характерних для герпесвірусного лімбічного енцефаліту, у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази, однак належний вірусологічний пошук не був проведений. У спеціально спланованому дослідженні нами встановлено, що дефіцит мієлопероксидази, на відміну від загального варіабельного імунодефіциту, дефіциту природних кілерів та ідіопатичної CD4+ Т-клітинної лімфопенії, найтісніше асоційований із розвитком мультифокального лейкоенцефаліту, зумовленого вірусами герпесу 6-го і 7-го типу (Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E., 2013). Зазначене можна пояснити порушенням контро­лю над репродукцією вірусів у олігодендроцитах білої речовини мозку з боку мієлопер­оксидазавмісних мікрогліальних клітин, що є похідними моноцитів крові. Неінфекційні прояви**

В окремих пацієнтів неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази переважають інфекційну симптоматику за клінічною тяжкістю або є єдиним проявом клініки існуючого імунодефіциту. Відомі випадки доброякісного лімфопроліферативного ураження легень (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Auwerx J. et al., 1985) і кишечнику (Russo А.J. et al., 2009) у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. До інших клінічних проявів слід віднести розвиток пустулярного псоріазу (Lindgren S., Stendahl O., 1976). Зазначимо, що, попри відому клінічну гетерогенність, імунодефіцит у рідного брата хворого також проявлявся саме у вигляді пустулярного псоріазу (De Argila D. et al., 1996). Існують публікації і про розвиток класичного псоріазу при дефіциті мієлопероксидази, однак це ураження зазвичай має легкий перебіг без залучення суглобів (Granel B. et al., 2000). Відомі випадки розвитку нейтрофільного фолікулярного дерматиту (Disdier P. et al., 1991) і рецидивного афтозного стоматиту (Robertson C.F. et al., 1979) неуточненого походження. В окремих випадках розвивається легеневий гемосидероз (Tarocco R.P. et al., 1983), описаний також при іншій малій імунній дисфункції — селективному дефіциті IgA. Це ускладнення при дефіциті мієлопероксидази пояснюють порушенням діяльності редокс-системи.

Зазвичай у пацієнтів виявляють тяжкі форми вегетосудинної дистонії, зумовленої залученням мієлопероксидази в обмін NO, який є важливим регулятором тонусу судин. За даними T.K. Rudolph та співавторів (2012), нікотинзалежна активація лейкоцитів призводить до пригнічення активності ендотеліального NO (р

Також відзначена схильність до розвит­ку тромбозів, асоційованих із гіперфібриногенемією, оскільки мієлопероксидаза відіграє роль у контролі системи гемостазу (d’Onofrio G. et al., 1983). Повідомлено про асоціацію дефіциту мієлопероксидази з розвитком синдрому аутизму у дітей, однак механізм зв’язку залишається неуточненим (Russo А.J. et al., 2009). Фермент бере участь у оксидативному катаболізмі сечової кислоти (Howell R.R., Seegmil­ler J.E., 1962) і трифосфатованих нуклеотидів (Roberts J., Quastel H., 1964), тому можливий розвиток рефрактерної урацил-сечової анемії у пацієнтів із цим імунодефіцитом (Arakawa Т., 1965). A. Sato (1965) повідомив про два випадки синдрому паркінсонізму при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів, пов’язавши неврологічне ускладнення з перенесеним енцефалітом Економо, діагноз якого, однак, не був уточненим. У результатах проведеної нами попередньої роботи описано три випадки розвитку паркінсонізму у жінок молодого віку з парціальним імунодефіцитом, у яких не відзначали ознак нейроінфекції (Казмирчук В.Е. и соавт., 2011). Як відомо, екстрапірамідні розлади є прямою ознакою іншого фагоцитарного імунодефіциту — синдрому Чедіака — Хігасі (Bhambhani V. et al., 2013).

Існують повідомлення про такі авто­імунні ускладнення імунодефіциту, як ревматизм (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Patrolu Т. et al., 2013), ревматоїдний артрит (Bell A.L. et al., 1993) і розсіяний склероз (Ramsaransing G. et al., 2003), хоча наш досвід діагностики свідчить про найтіснішу асоціацію з автоімунним тиреоїдитом. Серед алергічних ускладнень імунодефіциту найчастіше відзначають риніт і дерматит, які можуть розвиватися за псевдо­алергічним механізмом, оскільки мієлопер­оксидаза бере участь у дезамінуванні гістаміну (Fabian I., Aronson M., 1975). F. Di Stefano та співавтори (2003) доповіли про розвиток тяжкого гіперсенситивного облітеруючого бронхіоліту й альвеоліту — BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) після контакту з похідними бензалконію у пацієнта з первинною тотальною формою дефіциту мієлопероксидази (рис. 8). Раніше зазначене ускладнення описали при загальному варіабельному імунодефіциті (Kaufman J., Komorowski R., 1991). F. Turpin та співавтори (1978) засвідчили розвиток фенотипу системного мастоцитозу в людини з верифікованим дефіцитом мієлопер­оксидази фагоцитів.

Рис. 8

Мікрофотограії мієлопроліферативної неоплазії у хворого із дефіцитом мієлопероксидази (за: Ohno H., 2010)

Eosinophil — еозинофіл; neutrophil — нейтрофіл; monocyte — моноцит

Мієлопероксидаза забезпечує перекисне окиснення ліпопротеїнів, тому її висока концентрація в сироватці крові асоційована з ускладненим перебігом атеросклерозу судин, за винятком ВІЛ- інфікованих пацієнтів (El-Bejjani D. et al., 2008). Натомість у пацієнтів із дефіцитом зазначеного гемопротеїну знижений ризик розвитку серцево-судинних катастроф у другій половині життя, що є позитивною властивістю хвороби, хоча у мишей із дефіцитом мієлопероксидази атеросклероз розвивається швидше (Brennan M.L. et al., 2001). R. Zhang та співавтори (2001) продемонстрували значну позитивну кореляцію між рівнем мієлопероксидази в лейкоцитах і ризиком атеросклерозу серед осіб з ангіографічно підтвердженою хворобою коронарних судин. При цьому, за даними експериментальних досліджень (Brennan M.L. et al., 2001), клініцисти не­одноразово повідомляли про розвиток у родичів хворих із первинним дефіцитом мієлопероксидази інфаркту міокарда та ішемічного інсульту в молодому віці (Lindgren S., Stendahl O., 1976; Cech P. et al., 1979). Переносимість лікарських засобів

Пацієнти з дефіцитом мієлопероксидази можуть мати проблеми з переносимістю лікарських засобів, що утруднює проведення раціональної фармакотерапії. Так, аскорбінова кислота різко погіршує стан пацієнта (Netto B.D. et al., 2012), сульфаметоксазол-триметоприм може викликати неочікуваний асептичний менінгіт (Ludviksson B.R. et al., 1993), необґрунтоване застосування антибіотиків — тяжкий інвазивний кандидоз (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997), а нераціональна тривала терапія антимікотиками — летальний бактеріальний сепсис (Caenazzo A. et al., 1997). Онкологічні ускладнення

D. Hunh та співавтори у 1978 р. вперше повідомили про асоціацію сімейного дефіциту мієлопероксидази і розвитку гострого мієлоцитарного лейкозу у хлопчика з тотальною формою хвороби. Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка з сімейним імунодефіцитом, яка перенесла в минулому промієлоцитарний лейкоз, а її хворий син страждав на ревматоїдний артрит [неопубліковані дані]. Нещодавно H. Ohno (2010) доповів про розвиток мієлопроліферативної неоплазії з мультифокальним ураженням шкіри у пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (рис. 9). Однак у таких хворих також підвищений ризик формування солідних пухлин, особливо — раку легені, яєчника (Lanza F., 1988), сім’яника (Kitahara M. et al., 1981) і гліоми мозку (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Вперше асоціацію хвороби зі злоякісними новоутвореннями продемонстрували F. Lanza та спів­автори (1987) у великому епідеміологічному дослідженні, яке охоплювало 148 тис. представників загальної популяції Італії. Підкреслимо, що іноді пухлина може бути єдиним проявом імунної дисфункції протягом життя. Як зазначають M. Kitahara та співавтори (1981), у 3 із 9 імуноскомпрометованих пробандів діагностували злоякісні новоутворення — у двох лімфому, в одного — тестикулярний рак. Натомість D.C. Castillo-Tong та співавтори (2014) показали асоціацію –463G/A поліморфізму гена мієлопероксидази з ризиком розвитку раку яєчника у жінок (83,3% GG; p=0,008) порівняно зі здоровим контролем (62% GG).

Рис. 9

Гіперсенситивний обілтеруючий бронхіоліт і альвеоліт у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Di Stefano F. еt al., 2003)

Синдром передчасної смерті

Злоякісні новоутворення і кандидозний сепсис — не єдині причини передчасної загибелі пацієнтів із клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази. Існує низка повідомлень, що свідчать про ризик ранньої смерті від соматичних хвороб. Так, P. Cech та співавтори (1979) повідомили про смерть брата пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази, що проявлявся інвазивним кандидозом, від інфаркту міокарда у віці 9 років. Сестра пробанда померла у віці 19 років після перенесеного ішемічного інсульту. S. Lindgren, O. Stendahl (1976) доповіли про ранню смерть від інфаркту міокарда брата хворого з дефіцитом мієлопероксидази, що страждав на пустулярний псоріаз. Клінічна гетерогенність

Спектр клінічних проявів імунодефіциту дуже широкий — від інфекційних епізодів з легким перебігом, зумовлених дією умовно-­патогенних мікроорганізмів, до потенційно летальної мієлопроліферативної неоплазії та раку (Nauseef W., 2014). Важко знайти двох симптомних пацієнтів з ідентичними проявами хвороби. Виражену гетерогенність симптомів імунодефіциту відзначають навіть у членів однієї родини, хоча S. Lindgren, O. Stendahl (1976) повідомили про ідентичні ураження у монозиготних близнюків із дефіцитом мієлопероксидази. Перебіг хвороби

Як і для інших малих імунних дисфункцій, для дефіциту мієлопероксидази характерна широка варіабельність клінічного перебігу хвороби з діапазоном від асимптомних форм до тяжких, несумісних із життям, уражень. У деяких пацієнтів відзначають невпинне рецидивування симптомів, у інших реєструють поодинокі тяжкі епізоди, що чергуються з різними за тривалістю періодами ремісій, як, наприклад, у пацієнта молодого віку з рецидивним кандидозним остеомієлітом трубчастих кісток і ребер (Nauseef W. et al., 1998), у окремих пацієнтів розвивається лише єдиний клінічний епізод загострення хвороби протягом життя, який може стати причиною раптової смерті, про що повідомили T. Kalinski та співавтори (2007), засвідчивши розвиток летального кандидозного сепсису у вагітної з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, у якої раніше відзначали безсимптомний перебіг хвороби.

Причину клінічної маніфестації поперед­нього безсимптомного імунодефіциту до кінця не з’ясовано. Найбільш імовірним є вплив додаткових несприятливих чинників, що зумовлюють декомпенсацію хвороби, до яких належать цукровий діабет (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Cech P. et al., 1979), прееклампсія (Kalinski T. et al., 2007), поєднання з іншим малим імунодефіцитом, зокрема циклічною нейтропенією (Erbagci Z., 2003), стан недоношуваності у немовлят (Chiang A.K. et al., 2000), нераціональна фармакотерапія (Ludviksson B.R. et al., 1993), травматичні пошкодження (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997), гострий некротичний панкреатит (Grossl N.A. et al., 1993), поєднання з анеозинофілією (Muller-Hagedorn S. et al., 1996) та порушеннями хемотаксису (Robertson C.F. et al., 1979). Однак у пацієнтів із зазначеним типом імунодефіциту відомі епізоди розвитку тяжких інфекцій і без дії очевидних негативних чинників (Vzquez-Escobosa C. et al., 1984; Lanza F. et al., 1985a; Domingues-Ferreira М. et al., 2009). Діагностика

Зважаючи на високу поширеність у популяції, ймовірність наявності дефіциту мієлопероксидази слід підозрювати у всіх пацієнтів з аномально тяжкими і/чи рецидивними бактеріальними і кандидозними інфекціями. Наразі запропоновано цілий спектр лабораторних та інструментальних тестів для діагностики цієї імунної дисфункції у людей (табл. 2).

Таблиця 2. Методи діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у людей

-----

Автоматизована гематографія (скринінговий тест)

Проточна цитофлуориметріяБіохімічні дослідження, включаючи гуайаколову пероксидацію і аланін-декарбоксилюючий тест

Спектроскопічний аналіз

Імуноферментний аналіз

Імуноблотинг

Цитохімічні методи, включаючи бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий

Імуноцитохімічні методи

Метод люмінолпосиленої хемолюмінісценціїЕлектронна мікроскопія

Методика автоматизованої гематографії з використанням аналізатора «Bayer-Technicon» із дослідженням >100 тис. лейкоцитів дозволяє проводити рутинну діагностику дефіциту мієлопероксидази у клінічній практиці (Verdot J.J. et al., 1981; Foden A.P. et al., 1988; Kutter D., 1998). L.A. Azarova та співавтори (1993) вперше повідомили про виявлення цієї хвороби в Росії за даними гематологічного аналізатора «Siemens Technicon H1». Імуноцитохімічне дослідження для ідентифікації пероксидази нейтрофілів за допомогою лазерної проточної цитофлуориметрії із використанням мічених моноклональних антитіл застосовують найчастіше у спеціалізованих центрах (Patrolu Т. et al., 2013).

Рис. 10

Основні біохімічні реакції з метою оцінки продукції гіпохлорит-аніону (за: Klebanoff S.J. et al., 2012)

Біохімічні тести свідчать про відсутність продукції гіпохлорит-аніону під час активації фагоцитів у пацієнтів з імунодефіцитом (Gerber C.E. et al., 1996) (рис. 10). Кількісну оцінку мієлопероксидази проводять з використанням методу гуайаколової пероксидації, аланін-декарбоксилюючого тесту і спектроскопічного аналізу (Dri P. et al., 1982). Зниження вмісту мієлопероксидази у фагоцитах зазвичай поєднується з посиленою продукцією супероксиду, що є додатковим лабораторним маркером хвороби (Ohashi Y.Y., 2004) (рис. 11).

Рис. 11

Посилення продукціїсупероксиду у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Control — контроль; partial MPO deficient (Kin. 2, III-6) — парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість ІІ ступеня); complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) — повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); TIME (min) — час (хв); nmO–2/106 PMN — вміст супероксиду/106 поліморфноядерних нейтро­філів

Компенсаторне підвищення експресії еозинофільної пероксидази може зумовлювати псевдонегативні результати діагностики за допомогою гуайаколового методу і автоматизованої гематографії (Nauseef W.M. et al., 1998), що часом створює потребу у проведенні альтернативних тестів. Метод гуайаколової пероксидації з додаванням 3-аміно-1,2,4-триазолу, що селективно пригнічує еозинофільну пероксидазу, нерідко дозволяє провести корект­ну діагностику парціального імунодефіциту навіть у разі підвищеного вмісту еозинофільного ферменту (Cramer R. et al., 1984), хоча інформативнішим є аланін-декарбоксилюючий тест, оскільки еозинофільна пероксидаза, на відміну від мієлопероксидази, не здатна декарбоксилювати L-аланін за наявності Triton X-100 (Dri P. et al., 1982). Спектроскопічний аналіз із додаванням ортодіанізиду як субстрату не лише дозволяє визначити вміст мієлопероксидази, а й допомагає відрізнити цей ензим від еозинофільної пероксидази за спектральними характеристиками (Nauseef W.M. et al., 1998).

Імуноферментний аналіз сприяє досить точному визначенню масової концентрації мієлопероксидази у фагоцитах (Gerber C.E. et al., 1996).

При проведенні люмінолпосиленої хемолюмінісценції отримують аномально послаблену реакцію, в той час як люцигенінпосилена хемолюмінісценція виявляється суттєво посиленою (Carulli G. et al., 1995; Gerber C.E. et al., 1996; Mauch L. et al., 2007), що є важливим у диференційній діагностиці з хронічною гранулематозною хворобою (рис. 12).

Рис. 12

Послаблення хемілюмінесценції нейтрофілів з дефіцитом пероксидази (за: Kita­hata M. et al., 1981)

Control — контроль; complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) — повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); cpm x 103/2.5 x 106 PMN — інтенсивність хемілюмінісценції/2.5 x 106 поліморфноядерних нейтрофілів; TIME (min) — час (хв)

Цитохімічна ідентифікація імунодефіциту можлива за методом Graham-Knoll (Viollier A.F. et al., 1986) та Kaplow (Cech P. et al., 1979) (рис. 13). Однак імуноцитохімічний метод чутливіший навіть за бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий цитохімічні методи діагностики хвороби (Ross D.W., Kaplow L.S., 1985). Електронна мікроскопія нейтрофілів крові демонструє відсутність мієлопероксидази в азурофільних гранулах при тотальному дефіциті (Larrocha C. et al., 1982), хоча результати сучасних біохімічних тестів все ж свідчать про залишкову кількість ферменту у зазначених випадках.

Рис. 13

Цитохімічна ідентифікація дефіциту мієлопероксидази в азурофільних гранулах нейтрофіла різної глибини (за: Cech P. et al., 1979)

A — тотальний дефіцит мієлопероксидази; B — парціальний дефіцит мієлопероксидази; C — парціальний дефіцит мієлопероксидази; D — норма

З метою уникнення помилок M. Romano та співавтори (1997) пропонують паралельне виконання відповідних цитохімічних, біохімічних, спектроскопічних, імунохімічних і генетичних досліджень. Так, M.F. Parry та співавтори (1981) діагностували хворобу на підставі цитохімічного дослідження у 26, біохімічного — у 8, а цитофлуориметричного — у 6 випадках.

W.M. Nauseef (2007) виділяє перший і другий рівні діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів. На першому рівні визначають активність мієлопероксидази в ізольованих лейкоцитах зі збагаченої культури поліморфноядерних клітин крові цитохімічним методом. Подальше проведення імуноблотингу дозволяє визначити кількість молекул ферменту у фагоцитах.

За загальним аналізом крові визначають лише неспецифічні зміни. Персистуюча нейтропенія та пов’язані з цим ускладнення можуть бути єдиним проявом дефіциту мієлопероксидази у людей (Patrolu Т. et al., 2013). У разі гострої тяжкої бактеріальної інфекції можливі епізоди нейтрофільозу (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997). Описані випадки лейкемоїдної реакції (Higashi O. et al., 1965). Еозинофілію часто виявляють у цих хворих, що не свідчить про алергію чи паразитарну інвазію, а є наслідком компенсаторного посилення системи еозинофільної пероксидази, що кодується окремим геном (Nauseef W.M. et al., 1998). Це прогностично сприятлива ознака.

Візуально мієлопероксидазонегативні нейтрофіли можуть не відрізнятися від нормальних клітин, однак F. Lanza та співавтори (1985b) показали, що 50–60% уражених нейтрофілів демонструють фенотип, притаманний гетерозиготним формам аномалії Pegler — Huet’s, включаючи наявність двосегментних ядер у формі пенсне і грубого хроматину. Іноді виявляють нейтрофіли з поділом ядра на 5 часток, що характерно для нуклеарної гіперсегментації клітин (Hrycek A. et al., 1985).

У рутинній імунограмі зазвичай не виявляють серйозних порушень. Процес поглинання фагоцитами об’єктів при дефіциті мієлопероксидази не уражається чи набуває компенсаторного посилення (Stendahl O. et al., 1984), що створює хибне враження про інтактність фагоцитарної ланки імунітету. Бактерицидну активність фагоцитів можна вивчати за допомогою світлової мікроскопії із застосуванням модифікованого методу Hirsch — Strauss (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Кандидацидну активність оцінюють після культивування протягом 3–7 діб при температурі 33 °С у 2% декстрозному агарі Sabourand’s, збагаченому збалансованим сольовим розчином Хенкса (Cech P. et al., 1979). Порушення бактерицидності при дефіциті мієлопероксидази зазвичай виражене менше, ніж кандидацидності (рис. 14, 15). Якщо процес знешкодження Staphylococcus aureus і Serratia marcescens потребує 3–4 год замість 45 хв, то ефективна деструкція Candida albicans не відбувається навіть через 3 год спостереження (табл. 3).

Таблиця 3. Кандидацидна активність лейкоцитів пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази

і нормальних лейкоцитів (модифіковано за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

-----

Мікроорганізм Частка (%) перетравлених клітин за 1 год

-----

Дефіцит мієлопероксидази Нормальні лейкоцити

-----

Сandida albicans

0,1±0,2 (11)

30,5±7,3 (60)

-----

С. albicans із осередка ураження

0

43,9

-----

C. stellatoidea

0

25,5

-----

C. tropicalis

0

25,8

-----

C. krusei

2,0

48,3

Рис. 14

Послаблення бактерицидної активності відносно S. aureus при дефіциті мієлопер­оксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Control (n=15) — контроль; partial MPO deficient (Kin. 2, III–6) — парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість ІІ ступеня); (Kin. 3, III–9) — парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість ІІІ ступеня); (Kin. 1, IV–14) — парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість І ступеня); complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) — повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); TIME (min) — час (хв); % VIABLE S. aureus — частка (%) життєздатних золотистих стафілококів

Рис. 15

Послаблення кандидицидної активності при дефіциті мієлопероксидази (за: Cech P. et al., 1979)

MPO deficient — дефіцит мієлопероксидази фагоцитів; normal — норма; normal glycemia — нормальний рівень глюкози в крові; hyperglycemia (4.4–5 g/l) — гіперглікемія (4,4–5 г/л); % colony count reduction — частка (%) редукції кількості колоній; Incubation time — час інкубації (хв)

Мікробіологічні дослідження дозволяють ідентифікувати умовно-патогенні й опортуністичні мікроорганізми, що спричиняють ураження різних органів і систем у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази. У разі системного кандидозу Candida albicans виявляли у мазках зі слизової оболонки ротової порожнини, мокротинні, випорожненнях, сечі, біоптатах із вогнищ остеомієліту (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969).

**Генетичні дослідження з використанням методик полімеразної ланцюгової реакції або ДНК-секвенування можуть ідентифікувати мутації, що лежать в основі первинного імунодефіциту (Nauseef W.M. et al., 1998) (рис. 16). Разом з тим, зважаючи на генетичну гетерогенність імунодефіциту, негативні результати генетичного тестування не виключають спадковий характер хвороби. Не слід забувати про генеалогічний аналіз як доступний і достатньо інформативний метод ідентифікації спадкових хвороб людини (рис. 17).**

Рис. 16

Ідентифікація R569W-мутації у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази і його матері шляхом ДНК-секвенування (за: Nauseef W. et al., 1998)

Father —батько; mother — мати; RT — хвора пацієнтка; A — аденін; C — цитозин; G — гуанін; T — тимін

Рис. 17

Генеалогічне дерево пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Kindred 1 — спорідненість I ступеня; affected — уражені особи; normal — нормальні особи; not studied — не вивчені особи; deceased — померлі особи; proband — пробанд Критерії діагностики

На сьогодні не запропоновано загальновизнаних усталених критеріїв діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що зумовлено гетерогенністю походження хвороби. В 1989 р. запропоновані та успішно апробовані робочі критерії діагностики на невеликій вибірці пацієнтів із зазначеним типом імунодефіциту, діагноз якого верифікували раніше (Nauseef W.M., 1989). Для тотальної форми було притаманним зниження ензиматичної активності нейтрофілів

Профілактична антибіотикотерапія може бути показаною пацієнтам із клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, у яких переважають прояви бактеріальних інфекцій, однак слід враховувати можливість тяжких грибкових ускладнень, особливо — у разі застосування цефалоспоринів (Nguyen С., Katner Н.Р., 1997). Натомість тривала профілактична терапія із застосуванням бензилпеніциліну з приводу ревматизму виявилася безпечною і ефективною у пацієнтів із верифікованим первинним дефіцитом мієлопероксидази (Patrolu Т. et al., 2013). M. Kitahara та співавтори (1981) повідомили про успішну терапію випадку рецидивної стрептококової флегмони нижніх кінцівок у пацієнта з дефіцитом мієлопер­оксидази із застосуванням пеніциліну без розвитку побічних ефектів. Разом з тим B.R. Ludviksson та співавтори (1993) засвідчили розвиток кандидозного менінгіту після необґрунтованого застосування ампіциліну і хлорамфеніколу у дитини віком 5 років із первинним дефіцитом мієлопер­оксидази, з клінікою асептичного ураження мозкових оболонок. Слід пам’ятати про знижену ефективність антибіотиків у пацієнтів зазначеної групи, зумовлену послаб­леним доступом лікарських засобів до внутрішньоклітинно розміщених бактерій, які зазвичай мають екстрацелюлярну локалізацію (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Відповідно, В.Є. Казмірчук (2005) описала випадок септицемії, спричиненої Staphylococcus epіdermidis, у пацієнтки з парціальним дефіцитом мієлопероксидази, при якому відзначали резистентність до 13 послідовно застосовуваних антибактеріальних препаратів різних фармакологічних груп.

Сульфаметоксазол-триметоприм, що часто застосовують при фагоцитарних дефектах для профілактики бактеріальних інфекцій з огляду на виявлений модулю­ючий вплив на активність фагоцитозу (Emmanouilides C.E. et al., 1990), менш прийнятний при дефіциті мієлопероксидази, оскільки є повідомлення про розвиток асептичного менінгіту під впливом препарату (Ludviksson B.R. et al., 1993), хоча ми маємо позитивний досвід застосування бісептолу в деяких пацієнтів.

У ранніх повідомленнях з метою лікування кандидозу у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази застосовували ністатин. С. Nguyen, Н.Р. Katner (1997) з успіхом використали двотижневу внутрішньовенну терапію із застосуванням флуконазолу в терапії дисемінованого кандидозного дерматиту у 20-річного пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Амфотерицин В у добовій дозі 270 мг внутрішньовенно крапельно протягом 3 тиж поспіль сприяв успішній терапії системного кандидозу у пацієнта з тотальним дефіцитом мієлопероксидази, разом з тим зберігалася потреба в подальшій підтримувальній терапії в дозі 30 мг 1 раз на тиждень протягом 5 міс з метою запобігання рецидивам інфекції (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). M.L. Weber та співавтори (1987) повідомили про успішне застосування амфотерицину В при кандидозному остеомієліті кісток основи черепа у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази. У деяких випадках виникала потреба у проведенні хірургічних втручань, наприклад з приводу кандидозного абсцесу печінки (Cech P. et al., 1979), однак слід пам’ятати про ризик бактеріальних ускладнень ран (у тому числі післяопераційних) у цих пацієнтів (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969).

Оскільки виявлений зворотний зв’язок між концентрацією вітаміну С і активністю мієлопероксидази фагоцитів, аскорбінова кислота протипоказана пацієнтам із дефіцитом цього ферменту (Netto B.D. et al., 2012), хоча зазначений препарат демонструє певний позитивний ефект при синд­ромі Чедіака — Хігасі (Monciotti C. et al., 1983). Застосування розчину глюкози у концентрації 450–500 мг/дл призводить до суттєвого пригнічення лізису Candida albicans нейтрофілами при дефіциті мієлопероксидази (Cech P. et al., 1979), тому слід уникати введення розчинів глюкози цим пацієнтам. Принципово важливим є належний контроль глікемії при супутньому цукровому діабеті.

Онкологічні та мієлопроліферативні ускладнення потребують застосування імуносупресивної терапії, проведення якої, однак, потребує обережності, зважаючи на імуноскомпрометований стан пацієнтів. Зокрема, за даними S.K. Cheong (1987), виявлена позитивна терапевтична відповідь при мієлодиспластичному синдрому з парціальним дефіцитом мієлопероксидази на низькодозову терапію цитозином арабінозиду. F. Di Stefano та співавтори (2003) засвідчили успішну терапію при гіперсенситивного пневмоніту у пацієнта молодого віку з верифікованим тотальним імунодефіцитом із застосуванням преднізолону у дозі 50 мг/кг маси тіла, разом з тим до призначення стероїдів слід ставитися зважено, оскільки кандидоз, що набуває тяжкого перебігу при дефіциті мієлопероксидази, є характерним ускладненням подібного лікування.

Цілком очевидно, що пацієнти з тяжкими формами дефіциту мієлопероксидази потребують проведення профілактичної імунотерапії, яка на сьогодні залишається невідпрацьованим терапевтичним підходом. Переливання лейкоцитів від HLA-сумісного донора призводило до компенсації дефіциту мієлопероксидази, що проявлялося тяжким шкірно-слизовим кандидозом із тривалістю 17 міс (Valdimarsson H. et al., 1972). Відомо, що при хронічній гранулематозній хворобі, яка має певну подібність із дефіцитом мієлопероксидази, в кількох контро­льованих дослідженнях підтверджено ефективність застосування рекомбінантного гамма-­інтерферону (Nunoi H. et al., 2004; Naderi beni F. et al., 2012). Препарат сприяє посиленню активності НАДФ-оксидази у фагоцитах і, принаймні частковій, компенсації наявного імунодефіциту, знижуючи частоту і тяжкість перебігу інфекційних епізодів (Fernandez-Boyanapalli R. et al., 2010). Фунгіцидні властивості рекомбі­нантного гамма-інтерферону в імуно­скомпрометованих пацієнтів з інвазивними грибковими інфекціями виявляли раніше в кількох невеликих контрольованих дослідженнях (Armstrong-James D. et al., 2010; Jarvis J.N. et al., 2012), зниження продукції цього цитокіну спостерігали при хронічному шкірно-слизовому кандидозі (de Moraes-Vasconcelos D. et al., 2001). Ми доповіли про успішний досвід застосування рекомбінантного гамма-інтеферону в окремих випадках дефіциту мієлопероксидази фагоцитів (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011; **Мальцев Д.В., 2012). Існує необхідність проведення спеціального контрольованого дослідження, присвяченого оцінці ефективності й безпеці застосування препаратів гамма-інтерферону при симптомних формах імунодефіциту. На сьогодні таке дослідження здійснюється на базі Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у Києві. Висновки**

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — поширена хвороба природженого імунітету, зумовлена фагоцитарною недостатністю, яка, незважаючи на велику кількість асимптомних форм, чинить виражений негативний вплив на здоров’я сучасної людини. Негативні наслідки хвороби призводять до погіршення якості життя, інвалідизації та передчасної смерті.

Діагностика дефіциту мієлопероксидази фагоцитів в Україні — давно назріла необхідність, яка, на жаль, залишається нереалізованою. Досі не вивчено епідеміо­логію цього захворювання в нашій країні, хоча за екстраполяцією європейських даних наразі в Україні проживає щонайменше 23 тис. пацієнтів із первинним дефіцитом мієлопероксидази.

Вторинний дефіцит мієлопероксидази призводить до розвитку інфекційних ускладнень при різних хворобах і патологічних станах, які є його причиною.

Впровадження стратегій антимікробного лікування, ймовірно, призвело до додаткового зростання частоти імунодефіциту в людській популяції, шляхом підвищення витривалості хворих осіб і відтворення ураженого потомства.

Публікація покликана підкреслити актуальність проблеми дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, оскільки лише спільні скоординовані дії лікарів різних спеціальностей і клінічних імунологів допоможуть досягти істотного прогресу в окресленому напрямку.

Адекватна діагностика дефіциту мієлопероксидази дозволить пояснити походження багатьох випадків імунозалежної патології, сприятиме раціональному плануванню сім’ї та профілактиці можливих ускладнень, розробка ефективних імунотерапевтичних втручань забезпечить безпрецедентний прорив у лікуванні рецидивних інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами. Список використаної літератури

Казмірчук В.Є. (2005) Імунологія в клінічних випадках (діагностика і лікування імунодефіцитних захворювань, моніторинг хворих на конкретних клінічних прикладах). ПоліграфПлюс, Київ, 147 с.

Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В., Слободин Т.Н., Головченко Ю.И. (2011) Синдром паркинсонизма у молодых женщин, страдающих дефицитом миелопероксидазы фагоцитов. Междунар. невролог. журн., 1(39): 15–24.

Мальцев Д.В. (2012) Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу. Укр. мед. часопис, 1(87): 136–142 (http://www.umj.com.ua/article/20513).

Мальцев Д.В., Климчук В.В. (2011) Випадок ятрогенного аспергільозу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Укр. мед. часопис, 1(81): 118–120 (http://www.umj.com.ua/article/9136).

Antachopoulos C. (2010) Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. Clin. Microbiol. Infect., 16(9): 1335–1342.

Anzil A.P., Blinzinger K., Harzer K. et al. (1975) Cytosome morphology and distribution of generalized ceroidlipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity. Neuropadiatrie, 6(3): 259–283.

Arakawa T., Wada Y., Hayashi T. et al. (1965) Uracil-uric refractory anemia with peroxidase negative neutrophils. Tohoku J. Exp. Med., 87(1): 52–75.

Armstrong-James D., Teo I.A., Shrivastava S. et al. (2010) Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients. Am. J. Transplant., 10(8): 1796–1803.

Arumugan G., Rajagopal R. (2004) Evaluation of neutrophil functions in obstructive jaundice patients. Turk. J. Hematol., 21: 189–196.

Auwerx J., Boogaerts M., Ceuppens J.L., Demedts M. (1985) Defective host defence mechanisms in a family with hypocalciuric hypercalcaemia and coexisting interstitial lung disease. Clin. Exp. Immunol., 62(1): 57–64.

Azarova L.A., Vasilenko L.P., Oblamskaia G.V. (1993) Hereditary myeloperoxidase deficiency: its diagnosis on the Technicon H.1 hematological analyzer. Gematol. Transfuziol., 38(2): 41–42.

Becker R., Pflger K.H. (1994) Myeloperoxidase deficiency: an epidemiological study and flow-cytometric detection of other granular enzymes in myeloperoxidase-deficient subjects. Ann. Hematol., 69(4): 199–203.

Bksi G., Kakucs R., Varbiro S. et al. (2001) Induced myeloperoxidase activity and related superoxide inhibition during hormone replacement therapy. BJOG, 108(5): 474–481.

Bell A.L., Markey G.M., Alexander H.D. et al. (1993) Myeloperoxidase deficiency in a patient with rheumatoid arthritis: oxygenation and radical activity by phagocytic cells. Br. J. Rheumatol., 32(2): 162–165.

Bhambhani V., Introne W.J., Lungu C. et al. (2013) Chediak-Higashi syndrome presenting as young-onset levodopa-responsive parkinsonism. Mov. Disord., 28(2): 127–129.

Bizzaro N., Briani G., Boccato P. (1988) Acquired myeloperoxidase deficiency of neutrophils in a patient with aplastic anemia (idiopathic marrow aplasia). Acta Haematol., 80(2): 71–73.

Bos A.J., Weening R.S., Hamers M.N. et al. (1982) Characterization of hereditary partial myeloperoxidase deficiency. J. Lab. Clin. Med., 99(4): 589–600.

Brennan M.L., Anderson M.M., Shih D.M. et al. (2001) Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. J. Clin. Invest., 107(4): 419–430.

Breton-Gorius J., Coquin Y., Guichard J. (1975) Peroxidase activity of neutrophil granules in two cases of congenital myeloperoxidase deficiency. CR Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D., 280(14): 1753–1756.

Caenazzo A., Piva E., Sartori D., Stefani P.M. (1997) Idiopathic myelofibrosis with neutrophil myeloperoxidase deficiency: a case report. Haematologica, 82(4): 465–467.

Carulli G., Minnucci S., Angiolini C. et al. (1995) Luminol-enhanced, whole blood chemiluminescence of human neutrophils evaluated by means of an automated, computer-assisted, and high-sensitivity luminescence analyzer. Int. J. Clin. Lab. Res., 25(4): 216–221.

Castillo-Tong D.C., Pils D., Heinze G. et al. (2014) Association of myeloperoxidase with ovarian cancer. Tumour Biol., 35(1): 141–148.

Cech P., Markert M., Perrin L.H. (1983) Partial myeloperoxidase deficiency in preleukemia. Blut., 47(1): 21–30.

Cech P., Schneider P., Bachmann F. (1982) Partial myeloperoxidase deficiency. Acta Haematol., 67(3): 180–184.

Cech P., Stalder H., Widmann J.J. et al. (1979) Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with Candida albicans liver abscess. Am. J. Med., 66(1): 149–153.

Cheong S.K. (1987) Response of a case of myelodysplastic syndrome with partial myeloperoxidase deficiency to continuous infusion of low-dose cytosine arabinoside. Singapore Med. J., 28(6): 577–578.

Chiang A.K., Chan G.C., Ma S.K. et al. (2000) Disseminated fungal infection associated with myeloperoxidase deficiency in a premature neonate. Pediatr. Infect. Dis. J., 19(10): 1027–1029.

Chochola J., Yamaguchi Y., Moguilevsky N. et al. (1994) Virucidal effect of myeloperoxidase on human immunodeficiency virus type 1-infected T cells. Antimicrob. Agents Chemother., 38(5): 969–972.

Cocchi P., Mori S., Ravina A. (1973) Myeloperoxidase-deficient leucocytes in streptococcal infections. Helv. Paediatr. Acta., 28(1): 79–85.

Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. (1982) Incidence of myeloperoxidase deficiency in an area of northern Italy: histochemical, biochemical and functional studies. Br. J. Haematol., 51(1): 81–87.

Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. (1984) A simple reliable assay for myeloperoxidase activity in mixed neutrophil-eosinophil cell suspensions: application to detection of myeloperoxidase deficiency. J. Immunol. Methods, 70(1): 119–125.

De Argila D., Dominguez J.D., Lopez-Estebaranz J.L., Iglesias L. (1996) Pustular psoriasis in a patient with myeloperoxidase deficiency. Dermatology, 193(3): 270.

de Moraes-Vasconcelos D., Orii N.M., Romano C.C. et al. (2001) Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. Clin. Exp. Immunol., 123(2): 247–253.

DeLeo F.R., Goedken M., McCormick S.J., Nauseef W.M. (1998) A novel form of hereditary myeloperoxidase deficiency linked to endoplasmic reticulum/proteasome degradation. J. Clin. Invest., 101(12): 2900–2909.

Di Stefano F., Verna N., Di Giampaolo L. et al. (2003) Cavitating BOOP associated with myeloperoxidase deficiency in a floor cleaner with an incidental heavy exposure to benzalkonium compounds. J. Occup. Health, 45(3): 182–184.

Disdier P., Harl J.R., Weiller-Merli C. et al. (1991) Neutrophilic dermatosis despite myeloperoxidase deficiency. J. Am. Acad. Dermatol., 24(4): 654–655.

Domingues-Ferreira M., Pereira A., Duarte A.J., Moraes-Vasconcelos D. (2009) Disseminated paracoccidiodomycosis and tuberculosis in myeloperoxidase deficiency. Clin. Immun., 131: S149–S150.

d’Onofrio G., Mancini R., Vallone R. et al. (1983) Acquired neutrophil myeloperoxidase deficiency: an indicator of subclinical activation of blood coagulation? Blood Cells, 9(3): 455–466.

Dri P., Cramer R., Soranzo M.R. et al. (1982) New approaches to the detection of myeloperoxidase deficiency. Blood, 60(2): 323–327.

Edgerton M. (1999) Myeloperoxidase deficiency associated with atypical oral candidiasis: A clinical report. J. Prosthet. Dent., 82(3): 263–265.

El-Bejjani D., Hazen S.L., Mackay W. et al. (2008) Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. HIV Clin. Trials, 9(3): 207–211.

El-Maallem H., Fletcher J. (1980) Impaired neutrophil function and myeloperoxidase deficiency in pregnancy. Br. J. Haematol., 44(3): 375–381.

Emmanouilides C.E. Lianou P.E., Bassaris H.P., Papavassiliou J.T. (1990) Trimethoprim, sulphamethoxazole, bacterial adhesion and polymorphonuclear leucocyte function. J. Antimicrob. Chemother., 26(6): 803–812.

Erbagci Z. (2003) Noma-like gangrenous cheilitis in a child with cyclic neutropenia associated with myeloperoxidase deficiency. Pediatr. Dermatol., 20(6): 519–523.

Fabian I., Aronson M. (1975) Deamination of histamine by peroxidase of neutrophils and eosinophils. J. Reticuloendothel. Soc., 17(3): 141–145.

Fernandez-Boyanapalli R., McPhillips K.A., Frasch S.C. et al. (2010) Impaired phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in chronic granulomatous disease is reversed by IFN- in a nitric oxide-dependent manner. J. Immunol., 185(7): 4030–4041.

Foden A.P., Partridge J.W., Steytler J.G. (1988) Early recognition of hereditary myeloperoxidase deficiency by flow-through differential cell counters. S. Afr. Med. J., 73(11): 680–681.

Gerber C.E., Kui S., Zipfel M. et al. (1996) Phagocytic activity and oxidative burst of granulocytes in persons with myeloperoxidase deficiency. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 34(11): 901–908.

Granel B., Serratrice J., Fossat C. et al. (2000) Psoriasis and myeloperoxidase deficiency. Dermatology, 201(1): 74.

Grossl N.A., Candel A.G., Shrit A., Schumacher H.R. (1993) Myeloperoxidase deficiency and severe sepsis. South. Med. J., 86(7): 832–836.

Higashi O., Katsuyama N., Satodate R. (1965) A case with hematological abnormality characterized by the absence of peroxidase activity in blood polymorphonuclear leukocytes. Tohoku J. Exp. Med., 87(1): 77–89.

Howell R.R., Seegmiller J.E. (1962) Uricolysis by human leucocytes. Nature (London), 196: 482–483.

Hrycek A., Panc B., Szwed W. et al. (1985) Function and ultrastructure of peripheral blood neutrophils in a patient with granulocytic myeloperoxidase deficiency. Pol. Arch. Med. Wewn., 73(1): 49–55.

Hunh D., Belohradsky B.H., Haas R. (1978) Familial peroxidase-deficiency and acute myeloic leukemia. Acta Haematol., 59(3): 129–143.

Ichimori K., Fukuyama N., Nakazawa H. et al. (2003) Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction — study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice. Free Radic. Res., 37(5): 481–489.

Ito K., Nakamura N., Sumitomo H., Koizumi H. (1995) A case of familial myeloperoxidase deficiency associated with Raynaud’s disease. Nihon. Naika. Gakkai. Zasshi., 84(6): 956–957.

Jarvis J.N., Meintjes G., Rebe K. et al. (2012) Adjunctive interferon- immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. AIDS, 26(9): 1105–1113.

Kalinski T., Jentsch-Ullrich K., Fill S. et al. (2007) Lethal candida sepsis associated with myeloperoxidase deficiency and pre-eclampsia. APMIS, 115(7): 875–880.

Kaufman J., Komorowski R. (1991) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in common variable immunodeficiency syndrome. Chest, 100(2): 552–553.

Kitahara M., Eyre H.J., Simonian Y. et al. (1981) Hereditary myeloperoxidase deficiency. Blood, 57(5): 888–893.

Klebanoff S.J, Coombs R.W. (1996) Virucidal effect of stimulated eosinophils on human immunodeficiency virus type 1. AIDS Res. Hum. Retroviruses., 12(1): 25–29.

Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H. et al. (2012) Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. J. Leukoc. Biol., 93(2): 185–198.

Klenner S., Richartz J., Bauer N., Moritz A. (2010) Myeloperoxidase deficiency in dogs observed with the ADVIA®120. A retrospective study. Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere, 38(3): 139–146.

Kusenbach G., Rister M. (1985) Myeloperoxidase deficiency as a cause of recurrent infections. Klin. Padiatr., 197(5): 443–445.

Kutter D. (1998) Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology. J. Mol. Med. (Berl), 76(10): 669–675.

Kutter D., Devaquet P., Vanderstocken G. et al. (2000) Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? Acta Haematol., 104(1): 10–15.

Lanza F., Fietta A., Spisani S. et al. (1987) Does a relationship exist between neutrophil myeloperoxidase deficiency and the occurrence of neoplasms? J. Clin. Lab. Immunol., 22(4): 175–180.

Lanza F., Giuliani A.L., Amelotti F. et al. (1988) Depressed neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity in subjects affected by hereditary myeloperoxidase deficiency and secondary neoplasia. Haematologica, 73(5): 355–358.

Lanza F., Musto P., Franz D. (1985a) Hereditary myeloperoxidase deficiency syndrome: clinical and hematologic features of 10 cases. Recenti Prog Med., 76(2): 71–78.

Lanza F., Spisani S., Fietta A., Traniello S. (1985b) Morphological, ultrastructural, cytochemical and functional analysis of neutrophils deficient in myeloperoxidase. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 61(3): 453–459.

Larrocha C., Fernndez de Castro M., Fontan G. et al. (1982) Hereditary myeloperoxidase deficiency: study of 12 cases. Scand. J. Haematol., 29(5): 389–397.

Lehrer R.I., Cline M.J. (1969) Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection. J. Clin. Invest., 48(8): 1478–1488.

Lin C.K., Liang R., Ma L. (1990) Myelodysplastic syndrome presenting with generalized cutaneous granulocytic sarcomas. Acta Haematol., 83(2): 89–93.

Lindgren S., Stendahl O. (1976) Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in generalized pustular psoriasis. Acta Derm. Venereol., 56(3): 229–233.

Ludviksson B.R., Thorarensen O., Gudnason T., Halldorsson S. (1993) Candida albicans meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. Pediatr. Infect. Dis J., 12(2): 162–164.

Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E. (2013) Herpesvirus neuroinfections in immunocomporimised patients: diagnosis and preventive treatment. Allergy, asthma and immunopathology: from basic scince to clinical management, London, April 27–30: 105–107.

Marchetti C., Patriarca P., Solero G.P. et al. (2004) Genetic studies on myeloperoxidase deficiency in Italy. Jpn. J. Infect. Dis., 57(5): S10–12.

Mauch L., Lun A., O’Gorman M. et al. (2007) Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. Clin. Chem., 53(5): 890–896.

McKenna S.M., Davies K.J. (1988) The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. Biochem. J., 254(3): 685–692.

Monciotti C., Colleselli P., Barbato A., Formentin E. (1983) Prolonged remission of infectious symptoms during treatment with ascorbate in a case of Chediak-Higashi syndrome. Pediatr. Med. Chir., 5(5): 433–436.-

Moosmann K., Bojanovsky A. (1975) Recurrent candidiasis in bone-marrow peroxidase deficiency. Monatsschr. Kinderheilkd., 123(5): 408–409.

Muller-Hagedorn S., Forges T., Kutter D., Conrad R. (1996) A case of total peripheral aneosinophilia associated with complete deficiency of myeloperoxidase. Acta Clin. Belg., 51(4): 275–278.

Naderi beni F., Fattahi F., Mirshafiey A. et al. (2012) Increased production of nitric oxide by neutrophils from patients with chronic granulomatous disease on interferon-gamma treatment. Int. Immunopharmacol., 12(4): 689–693.

Nauseef W.M. (1986) Myeloperoxidase biosynthesis by a human promyelocytic leukemia cell line: insight into myeloperoxidase deficiency. Blood, 67(4): 865–872.

Nauseef W.M. (1987) Posttranslational processing of a human myeloid lysosomal protein, myeloperoxidase. Blood, 70(4): 1143–1150.

Nauseef W.M. (1989) Aberrant restriction endonuclease digests of DNA from subjects with hereditary myeloperoxidase deficiency. Blood, 73(1): 290–295.

Nauseef W.M. (1999) Quality control in the endoplasmic reticulum: lessons from hereditary myeloperoxidase deficiency. J. Lab. Clin. Med., 134(3): 215–221.

Nauseef W.M. (2014) Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency. Methods Mol. Biol., 1124: 537–546.

Nauseef W.M., Brigham S., Cogley M. (1994) Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan. J. Biol. Chem., 269(2): 1212–1216.

Nauseef W.M., Cogley M., Bock S., Petrides P.E. (1998) Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the R569W missense mutation. J. Leukoc. Biol., 63(2): 264–269.

Nauseef W.M., Root R.K., Malech H.L. (1983) Biochemical and immunologic analysis of hereditary myeloperoxidase deficiency. J. Clin. Invest., 71(5): 1297–1307.

Netto B.D., Moreira E.A., Patio J.S. et al. (2012) Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. Nutr. Clin. Pract., 27(1): 114–121.

Nguyen C., Katner H.P. (1997) Myeloperoxidase deficiency manifesting as pustular candidal dermatitis. Clin. Infect. Dis., 24(2): 258–260.

Nunoi H., Ishibashi F., Mizukami T., Hidaka F. (2004) Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. Jpn. J. Infect. Dis., 57(5): S25–26.

Ohashi Y.Y., Kameoka Y., Persad A.S. et al. (2004) Novel missense mutation found in a Japanese patient with myeloperoxidase deficiency. Gene, 327(2): 195–200.

Ohno H. (2010) Association of primary myeloperoxidase deficiency and myeloproliferative neoplasm. Intern. Med., 49(22): 2527–2528.

Okuda T., Yasuoka T., Oka N. (1991) Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. J. Oral. Maxillofac Surg., 49(2): 183–186.

Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. (2010) Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. J. Cell. Biol., 191(3): 677–691.

Parry M.F., Root R.K., Metcalf J.A. et al. (1981) Myeloperoxidase deficiency: prevalence and clinical significance. Ann. Intern. Med., 95(3): 293–301.

Patrolu T., Eke Gngr H., Belohradsky J.S. et al. (2013) Myeloperoxidase deficiency: the secret under the flag of unstained cell. Turk. J. Haematol., 30(2): 232–233.

Perlingeiro R.C., Queiroz M.L. (1994) Polymorphonuclear phagocytosis and killing in workers exposed to inorganic mercury. Int. J. Immunopharmacol., 16(12): 1011–1017.

Persad A.S., Kameoka Y., Kanda S. et al. (2006) Arginine to cysteine mutation (R499C) found in a Japanese patient with complete myeloperoxidase deficiency. Gene Expr., 13(2): 67–71.

Queiroz M.L., Costa F.F., Bincoletto C. et al. (1994) Engulfment and killing capabilities of neutrophils and phagocytic splenic function in persons occupationally exposed to lead. Int. J. Immunopharmacol., 16(3): 239–244.

Queiroz M.L., Fernandes M.D., Valadares M.C. (1999) Neutrophil function in workers exposed to organophosphate and carbamate insecticides. Int. J. Immunopharmacol., 21(4): 263–270.

Ramsaransing G., Teelken A., Prokopenko V.M. et al. (2003) Low leucocyte myeloperoxidase activity in patients with multiple sclerosis. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 74(7): 953–955.

Rider E.D., Christensen R.D, Hall D.C., Rothstein G. (1988) Myeloperoxidase deficiency in neutrophils of neonates. J. Pediatr., 112(4): 648-651.

Roberts J., Quastel J.H. (1964) Oxidation of reduced triphosphopyridine nucleotide by guinea pig polymorphonuclear leucocytes. Nature, 202: 85–86.

Robertson C.F., Thong Y.H., Hodge G.L., Cheney K. (1979) Primary myeloperoxidase deficiency associated with impaired neutrophil margination and chemotaxis. Acta Paediatr. Scand., 68(6): 915–919.

Romano M., Dri P., Da Dalt L. et al. (1997) Biochemical and molecular characterization of hereditary myeloperoxidase deficiency. Blood, 90(10): 4126–4134.

Ross D.W., Kaplow L.S. (1985) Myeloperoxidase deficiency. Increased sensitivity for immunocytochemical compared to cytochemical detection of enzyme. Arch. Pathol. Lab. Med., 109(11): 1005–1006.

Rudolph T.K., Wipper S., Reiter B. et al. (2012) Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. Eur. Heart. J., 33(13): 1625–1634.

Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A. (2009) Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. Clin. Exp. Gastroenterol., 2: 85–94.

Sato A. (1965) Peroxidase-negative neutrophils in Arakawahigashi’s syndrome, in encephalitis Economo, further in «healthy brethren». Tohoku J. Exp. Med., 87(1): 94–100.

Shiohara M., Komiyama A. (2000) Myeloperoxidase deficiency. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 32: 183–185.

Stendahl O., Coble B.I., Dahlgren C. et al. (1984) Myeloperoxidase modulates the phagocytic activity of polymorphonuclear neutrophil leukocytes. Studies with cells from a myeloperoxidase-deficient patient. J. Clin. Invest., 73(2): 366–373.

Takeuchi K., Umeki Y., Matsumoto N. et al. (2012) Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. Inflamm. Res., 61(3):197–205.

Tarocco R.P., Faro G., Sargiotto A. (1983) Idiopathic adult pulmonary hemosiderosis: a new etiopathogenetic hypothesis. Minerva Med., 74(47–48): 2835–2839.

Tishchenko L.M., Guseva S.A. (1989) Myeloperoxidase deficiency of the peripheral blood neutrophils and the incidence of infectious complications in patients with acute myeloblastic leukemia. Vrach. Delo, 3: 49–51.

Turpin F., Lejeune F., Vilde J.L. et al. (1978) Peroxidase deficiency in neutrophils in systemic mastocytosis. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 20(1): 77–97.

Valdimarsson H., Moss P.D., Holt P.J., Hobbs J.R. (1972) Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with leucocytes from HL-A compatible sibling. Lancet, 1(7748): 469–472.

Vzquez-Escobosa C., Puebla-Prez A.M., Gmez-Estrada H. (1984) Myeloperoxidase deficiency in polymorphonuclear cells of children with recurrent infections. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 41(11): 614–616.

Verdot J.J., Bayle J., Juhan I. et al. (1981) Automated hemogram and myeloperoxidase deficiency. Analysis of 33 cases. Sem. Hop., 57(9–10): 450–457.

Viollier A.F., Weschler D., Viollier M., Viollier E.H. (1986) Myeloperoxidase deficiency — blemish or disease? Evaluation of 60,337 differential blood pictures. Schweiz. Med. Wochenschr., 116(43): 1487–1488.

von Leitner E.C., Klinke A., Atzler D. et al. (2011) Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase. Circulation, 124(24): 2735–2745.

Wang K., Lin B., Lin J., Lan X. (2013) A novel mutation in the myeloperoxidase gene in a Chinese female with complete myeloperoxidase deficiency: the role of nonsense-mediated mRNA decay. Gene, 515(1): 205–207.

Weber M.L., Abela A., de Repentigny L. et al. (1987) Myeloperoxidase deficiency with extensive candidal osteomyelitis of the base of the skull. Pediatrics., 80(6): 876–879.

Weil S.C., Rosner G.L., Reid M.S. et al. (1988) Translocation and rearrangement of myeloperoxidase gene in acute promyelocytic leukemia. Science., 240(4853): 790–792.

Zhang R., Brennan M.L., Fu X. et al. (2001) Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. JAMA. 286(17): 2136–2142.

Д.В. Мальцев

Резюме. Дефицит миелопероксидазы фагоцитов — иммунодефицитное заболевание, обусловленное генетически детерминированной или приобретенной недостаточностью микробицидного фермента фагоцитов миелопероксидазы, которое относят к так называемым малым иммунным дисфункциям человека, или минорным иммунодефицитам. В популяции выявляют с частотой 1:2000–1:4000населения и включают в группу наиболее распространенных болезней иммунной системы человека. Дефицит миелопероксидазы передается по аутосомно-доминантному типу, вместе с тем распределение фенотипа в семье соответствует таковому у болезней с аутосомно-рецессивной передачей патологического гена. Статья является исчерпывающим обзором данных научной литературы относительно проблемы дефицита миелопероксидазы фагоцитов, призванной привлечь внимание клиницистов к необходимости адекватной диагностики данной патологии иммунной системы среди населения Украины.

Ключевые слова: миелопероксидаза, фагоциты, иммунодефицит.

D.V. Maltsev

Summary. Myeloperoxidase deficiency of phagocytes — immunodeficiency disease caused by a genetically determined or acquired deficiency of phagocytic microbicidal enzyme myeloperoxidase, referred to the so-called small human immune dysfunctions or minor immunodeficiencies. It’s one of the most common diseases of the human immune system, prevalence in general population is from 1:2000to 1:4000. Myeloperoxidase deficiency is transmitted as an autosomal dominant trait, but the distribution of the phenotype within the family corresponds to that of autosomal recessive transmission of the abnormal gene. This article is a comprehensive view of the scientific literature evidences concerning the problem of myeloperoxidase deficiency of phagocytes, which should attract the attention of clinicians for the need of adequate diagnosis of this immune system disease among the Ukrainian population.

[Украинский Медицинский Журнал (Часопис)](http://www.umj.com.ua/article/78340/deficit-miyeloperoksidazi-fagocitiv)

|  |
| --- |
| **Мета-анализ: пегилированный интерферон A-2а при хроническом гепатите С приводит к более высокой частоте раннего вирусологического ответа, чем пегилированный интерферон A-2b –** *Medstrana.com* - 15.09.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc81)***

М.Ромеро-Гомес, Р.Планас, Х.Ампуэро,Р.Сола, Х. Гарсиа-Аманьего, М.Диаго,Х.Креспо, Х.Л.Галлеха, Х.Турнес

Аннотация

Вводные данные

Кохрановский мета-анализ показал, что пегилированный интерферон α-2а более эффективен, чем пегилированный интерферон α-2b, в отношении частоты достижения устойчивого вирусо-логического ответа (УВО), в терапии хронического гепатита С. В достижении УВО решающее значение для принятия решений в клинической практике имеет достижение быстрого вирусо-логического ответа (БВО) и раннего вирусологического ответа (РВО).

Цель исследования

Сравнение частоты достижения БВО и РВО при терапии пегинтерфероном α-2а по сравнению с терапией пегинтерфероном α-2b при помощи мета-анализа ранее опубликованных рандоми-зированных контрольных исследований (РКИ).

Методы исследования

Поиск проводился по базам данных MEDLINE,EMBASE и LILACS вплоть до сентября 2011г. Было отобрано семь РКИ, в которых сообщалось о достижении пациентами полного раннего вирусологического ответа (пРВО). Был проведен мета-анализ с акцентом на частоту достиже-ния БВО и пРВО и расчетом относительной эффективности (RE) терапии.

Результаты исследования

Мета-анализ исследований, сообщавших о достижении пациентами пРВО, включал в себя 7 исследований (n=4359).Результатом его явился оценочный эффект в пользу пегинтерферона α-2b: приблизительная эффективность (СЕ) составила 53,3% для пегинтерферона α-2а по сравне-нию с 43,8% для пегинтерферона α-2b, RE=1,118 (CI 95% = 1.039-1.203; P = 0.0028), коэффи-циент гетерогенности Q = 8.959; I2 = 33.0% (P = 0.1759). Дальнейший анализ 3 исследований, в которых участвовало 3409 пациентов с генотипом 1 заболевания, привел к следующим ре-зультатам для пегинтерферона α-2а по сравнению с пегинтерфероном α-2b: СЕ 49.4% по срав-нению с 40.2%, RE = 1.151 (CI 95% = 0.968-1.369; P = 0.1124), Q = 9.802; I2 = 79.6% (P = 0.0074). Мета-анализ частоты достижения БВО включал в себя 5 исследований (n = 3833) с оценочным эффектом в пользу пегинтерферона α-2а по сравнению с пегинтерфероном α-2b: ПЕ = 25.0% по сравнению с 16.8%, RE = 1.151 (CI 95%:1.042-1.272; P = 0.0056), Q = 1.461; I2 = 0.0% (P = 0.8335). Анализ 4 исследований, в которых сообщалось о достижении БВО, вклю-чавших 3499 пациентов с генотипами 1 и 4,привел к следующим показателям для пегинтерфе-рона α-2а по сравнению с пегинтерфероном α-2b: 18.3% по сравнению с 12.7%,RE = 1.206 (CI 95% = 1.059-1.374;P = 0.0048), Q = 1.116; I2 = 0.0% (P = 0.7733).

Выводы исследования

Терапия пегинтерфероном α-2а ассоциируется с большей частотой достижения пРВО и БВО, чем терапия пегинтерфероном а-2b.Эти выводы помогут увеличить частоту достижения УВО и послужить основой для принятия клинических решений в сегодняшних схемах тройной комбинированной терапии хронического гепатита С.

Введение

Прогрессирование хронического гепатита С приводит к циррозу печени, печеночной недоста-точности или раку печени. В западном мире гепатит С фактически является главной причиной цирроза, а также одним из факторов, способствующих развитию гепатоцеллюлярной карци-номы(1).За последнее десятилетие появились средства для лечения гепатита С: использование интерферона было дополнено нуклеозидом гуанозина, рибавирином (РБВ), а далее усовер-шенствовано путем соединения интерферона-α с полиэтиленгликолем. Это позволило увели-чить период полувыведения интерферона, модифицировать его фармакокинетические, фарма-кодинамические и иммунологические свойства (2,3) и увеличить частоту достижения УВО до 50%,что в конечном счете привело к включению его в рекомендации к терапии хронического гепатита С в качестве средства терапии первой линии(4). Однако около 50% пациентов не отвечают на терапию или у них возникает рецидив, а частота ответа на лечение зависит от генотипа заболевания. Генотипы 2 и 3 лучше отвечают на терапию, чем генотип 1, и частота УВО при лечении по той же самой схеме при данных генотипах заболевания выше(5). Соот-ветственно, при анализе показаний к терапии, режима дозирования препарата, продолжитель-ности курса лечения, а также при вирусологическом мониторинге следует учитывать генотип гепатита С у пациента.

Сегодня на рынке доступны две лекарственных формы пегилированного интерферона- пегинтерферон α-2а (Пегасис; Hoffmann-LaRoche,Базель,Швейцария) и пегинтерферон α-2b (Пегин-трон®; Schering-Plough, Кенилворт,Нью-Йорк,США).Эти две формы имеют существенные различия в фармакокинетике и фармакодинамике (5-8). Проводились даже исследования для того, чтобы выработать различные схемы терапии этими двумя препаратами(2,9-17).Однако недавний Кохрановский анализ доказал, что пегилированный интерферон α-2а более эффек-тивен, чем пегилированный интерферон α-2b.Хотя СВО считается наиболее важным клиниче-ским показателем ответа на лечение, быстрый вирусологический ответ (БВО)(19) и количе-ственное определение антител (РНК HCV) на 4 и 12 неделе лечения ( полный ранний вирусо-логический ответ, или пРВО) (19) являются критическими факторами в принятии клиниче-ских решений, поскольку эти показатели являются предикторами частоты УВО и предостав-ляют клиницистам важную информацию для принятия решений о наиболее приемлемой стра-тегии терапии еще на ранней стадии лечения. В сегодняшних клинических сценариях, показа-тели БВО и пРВО позволяют применять терапию, основанную на ответе на лечение (напри-мер, принимать решение о начале тройной терапии у пациентов, которые достигли или не достигли БВО, поскольку ингибитор протеазы на этом этапе лечения еще не используется). В настоящее время боцепревир и телапревир (два препарата, которые используются в комбина-ции с пегинтерфероном и РБВ) используются для такой терапии у пациентов с генотипом 1 заболевания. Данная схема терапии существенно улучшает частоту достижения УВО. Соот-ветственно, показатель БВО является неотъемлемой частью стратегии по принятию клиниче-ских решений у пациентов с гепатитом С в эпоху тройной терапии. Более того, анализ показа-телей ответа на лечение на ранних стадиях терапии может способствовать своевременному прекращению лечения, если пациент не получает от него положительного эффекта или такого положительного эффекта не стоит ожидать, что позволяет снизить затраты на лечение и ми-нимизировать побочные эффекты от терапии, которая оказывается неэффективной. Соответственно, выбор соответствующего интерферона помогает определить, будет ли достигнут БВО, пРВО и УВО в режимах тройной терапии, что может привести к переводу больных на более эффективные в плане "выгода-издержки" схемы лечения.

Мы выполнили мета-анализ имеющихся рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивался пегинтерферон α-2а и пегинтерферон α-2b в аспекте достижения БВО и пРВО.

Методы исследования

Обзор литературы

Был проведен систематический поиск с заранее заданными параметрами в базах MEDLINE, EMBASE, LILACS и Кохрановском Центральном Регистре Контролируемых Исследований всех статей и абстрактов, опубликованных до сентября 2011г. Ключевыми словами, которые использовались по отдельности и в сочетании, были "polyethylene glycol- interferon a-2b, PEG-IFN a-2b, pegylated interferon a-2b, PEG IFN a-2b, PEG IFN a-2b, Pegintron, Virafer- onPeg, PEG-Intron, PEG-IFN a-2A, PEG-interferon a-2A, polyethylene glycol-interferon a-2A, PEG-IFN a-2A, Pegasys, Hepatitis C и HCV". Поиск ограничивался исследованиями, которые проводились у людей, у взрослых, и были рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Дальнейшие исследования были идентифицированы с помощью поиска абстрактов конференций и библиографий исследований, которые имели отношение к теме.

Выбор исследований

**Наш обзор включал в себя рандомизированные проспективные исследования, в которых оценивались эффекты стандартной комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, в сочетании с ингибиторами протеазы или без них, у пациентов с хроническим гепатитом С. Соответственно, популяция нашего исследования включала в себя пациентов с хроническим гепатитом С, где контрольной группой были пациенты, получавшие пегилиро-ванный интерферон α-2а и группой сравнения - пациенты, получавшие пегилированный ин-терферон α-2b. Критериями включения были: РКИ, в которых участвовали взрослые( старше 18 лет) с гепатитом С, получавшие терапию пегилированным интерфероном α-2а или α-2b и рибавирином, в сочетании с ингибитором протеазы или без него. Рассматривались только исследования, включавшие в себя данные по частоте пРВО и БВО. Были исключены исследования, в которых участвовали пациенты с коинфекцией ВИЧ или гепатита В, гемофилией, декомпенсированным циррозом печени, гепатоцеллюлярной карциномой и перенесшие трансплантацию почек или печени.**

Отбор данных

Все полученные данные и полные тексты статей проверялись двумя авторами независимо друг от друга, чтобы отобрать РКИ, которые удовлетворяли нашим критериям включения. Данные анализа из отобранных РКИ извлекались в форму, которая включала следующие ко-лонки: временной пункт рандомизации, продолжительность лечения, количество пациентов в каждой из групп, генотипы гепатита С, дозировки пегинтерферона и рибавирина и тип пе-гинтерферона, окончание лечения, уровни пРВО и БВО. Качество РКИ оценивалось при по-мощи шкалы Джадада (20).

Конечные точки, представляющие интерес для исследователей

Конечными точками, представляющими интерес для нас, были уровни БВО (серонегативный результат анализа на РНК HCV через 4 недели после начала лечения) и пРВО (отсутствие РНК HCV после 12 недель лечения)(19).

Статистический анализ

Эффект обеих стратегий терапии на частоту БВО и пРВО у пациентов с хроническим гепати-том С анализировался с учетом дихотомизированного ответа на лечение. Были рассчитаны относительная эффективность(RE) и доверительный интервал (CI). Мы использовали метод взвешенной\обратной регрессии и статистическую модель эксперимента со случайными уров-нями факторов (21). Общая эффективность оценивалась с помощью показателя QA (Q ассоци-ации), гетерогенность - с помощью Q, а для вычисления статистической значимости в обеих случаях использовалось распределение хи-квадрат (22). Показатель I2 рассчитывался в каче-стве дополнительной информации для оценки гетерогенности.

Значение показателя I2 менее 25 % оценивалось как низкая гетерогенность, менее 50% -как умеренная гетерогенность, и менее 75% -как высокая гетерогенность. Искажение в публика-ции результатов оценивалось с помощью проверки ассиметрии в воронкообразных графиках (изображающих взаимозависимость размера выборки и размера эффекта). Показатели относительной эффективности более 1 указывали на большую эффективность пегинтерферона α-2a. Выбранные исследования рассматривались на индивидуальной основе, чтобы обеспечить включение только тех из них, которые соответствовали критериям включения и определить все возможные искажения внутри самих этих исследований.

Для проведения статистического анализа использовалось некоммерческое программное обес-печение, разработанное автономным Университетом Барселоны, а ручные вычисления проводились в дополнение к этому анализу.

Результаты обзора

Изначально мы идентифицировали 13 РКИ, соответствующих нашим критериям включения, но пять исследований были вычеркнуты, поскольку в них не было всей интересующей нас информации. Общее число пациентов во всех этих исследованиях, где сравнивалась терапия пегинтерфероном α-2а и рибавирином (дозировка в зависимости от веса пациента), с терапией пегинтерфероном α-2b и рибавирином (дозировка в зависимости от веса пациента), составило 4566. В пяти исследованиях сообщалось о достижении БВО (2,12-14,23), и в семи - о достиже-нии пРВО (2,9,10,13,14,23,24). Было также включено одно исследование по тройной терапии, которое включало в себя терапию обеими формами пегилированного интерферона с рибавирином и телапревиром (23). На Рисунке 1 представлены результаты скрининга данных иссле-дований. Таблица 1 представляет общие характеристики выбранных исследований, таблица 2 - результаты по шкале Джадада с оценкой их качества. 6 из 8 исследований получили балл вы-ше 3, что указывает на хорошее качество в целом. Доза рибавирина во всех исследованиях зависела от веса пациента - в пределах 800-1400 мг\день. Генотипы заболевания у пациентов отличались во всех исследованиях, однако 5 исследований включали в себя пациентов с наиболее распространенными генотипами. В основном в исследованиях участвовали пациен-ты, не получавшие ранее лечения, за исключением одного исследования, в котором участвовали пациенты, не отвечающие на лечение (21). Результаты пяти исследований были представ-лены в соответствии с генотипом заболевания, что позволило исследователям провести дальнейший анализ (2,12-14,23). Что касается методологического качества выбранных исследова-ний, ни одно из них не было прекращено досрочно и все они проводились с соблюдением дизайна "intention-to-treat" (анализ результатов, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации). Во всех исследованиях, за исключением одного(10), четко соблюдался принцип слепого распределения, однако только одному исследованию было дано определение двойного слепого исследования(9). Количество случаев выбытия в периоде после исследования было пропорционально размеру выборки.

Наш мета-анализ частоты ПРВО включал в себя 7 исследований с участием 4359 пациентов (Рисунок 2). Данный мета-анализ продемонстрировал значительное увеличение в целом коли-чества пациентов ( в процентном отношении), получавших терапию пегинтерфероном α-2а и достигших пРВО (приблизительная эффективность (СЕ)=53,3%) по сравнению с группой, по-лучавшей терапию пегинтерфероном α-2b (43,8%) (RE = 1.118, 95% CI = 1.039-1.203 (P = 0.0028). Параметр Q в отношении гетерогенности в этом анализе составил 8.959, I2 = 33.0% (P = 0.1759). Был проведен дальнейший анализ, включавший в себя только пациентов с геноти-пами HCV 1 и 4, и только 3 исследования (3409 пациентов), в котором результаты были пред-ставлены по отдельности для каждого генотипа заболевания и составили: СЕ = 49.4% и 40.2% для пегинтерферона -2a и пегинтерферона α-2b, соответственно, RE = 1.151; 95% CI = 0.968-1.369 (P = 0.1124). Тест гетерогенности показал следующие результаты: Q = 9.802, I2 = 79.6% (P = 0.0074). Мета-анализ БВО включал в себя 5 исследований с участием 3833 пациентов, с оценочным эффектом в пользу пегинтерферона α-2а-СЕ=25.0% по сравнению с 16.8% для пегинтерферона α-2b (RE = 1.151, 95% CI = 1.042-1.272, P = 0.0056), коэффициент гетерогенно-сти Q = 1.461 и I2 = 0.0% (P = 0.8335). Наши результаты дальнейшего анализа для пациентов с генотипами 1 и 4 (4 исследования с участием 3499 пациентов), в которых сообщалось о дости-жении БВО, оказались следующими: СЕ = 18.3% vs. 12.7%; RE = 1.206; 95% CI = 1.059-1.374 (P = 0.0048), коэффициент гетерогенности Q = 1.116 и I2 = 0.0% (P = 0.7733).

Основываясь на воронкообразных графиках (изображающих взаимозависимость размера вы-борки и размера эффекта) (Рисунок 3) и статистических тестах, вероятность искажений при публикации в сравнении обоих лекарственных препаратов является низкой.

Дискуссия

Awad et al.(18) показал в предыдущем мета-анализе, что пегилированный интерферон α-2а ас-социировался с более высокой частотой УВО, чем пегилированный интерферон α-2b. Хотя данное заключение может быть весьма полезным в клинической практике, где УВО является конечным маркером успешности терапии, нашей целью был анализ возможных различий между данными двумя препаратами в отношении более ранних маркеров ответа на лечение. Наши результаты показали, что пегинтерферон α-2а превосходит пегинтерферон α-2b и в ча-стоте достижения БВО и пРВО, в соответствии с выводами отдельных исследований. Эти знания могут оказаться полезными в свете сегодняшних терапевтических и эксперименталь-ных подходов к лечению, поскольку данные по частоте БВО и пРВО предоставляют наиболее полную информацию для принятия решений. С учетом результатов, представленных Awad et al касательно УВО, и наших собственных результатов, общая эффективность пегинтерферона α-2а была на 11 и более процентов выше, чем у пегинтерферона α-2b в отношении всех генотипов заболевания, и на 20% выше в отношении генотипов 1 и 4 заболевания.

Сейчас появляются новые схемы терапии гепатита С, с особенным вниманием к отдельным аспектам терапии - таким, как возможность сокращения курса лечения и разработке альтерна-тивных схем успешной терапии для пациентов, не отвечающих на стандартную терапию. По-скольку определенные решения приходится принимать в ходе лечения, очень важны индика-торы его успешности на раннем этапе. В случае тройной терапии, 4-недельное лечение ком-бинацией пегинтерферона и рибавирина (обозначаемое как вводная (бустерная) фаза), приме-няется в качестве меры, позволяющей увеличить УВО при добавлении к терапии боцепревира и предотвратить появление резистентных штаммов вируса. Поскольку в течение этого 4-недельного периода ингибиторы протеазы не применяются, определение РНК HCV на 4 неде-ле терапии может быть полезным предиктором потенциальной необходимости тройной тера-пии у пациентов, достигших БВО. Данный тест может также быть полезным для определения пациентов, резистентных к терапии интерфероном и рибавирином, у которых нет шансов на излечение с помощью такой схемы. Соответственно, анализ частоты достижения БВО в бу-стерной фазе позволяет принять клинические решения касательно дальнейшего ведения паци-ентов с хроническим гепатитом С в эпоху тройной терапии.

С другой стороны, было продемонстрировано, что снижение вирусной нагрузки ниже чем 1 log10 МЕ/мл является предиктором резистентности пациента к терапии и может рассматриваться как основание для прекращения лечения у тех пациентов, что ранее не отвечали на лечение, поскольку УВО у данной популяции составляет всего 30%(25). Соответственно, такая информация на раннем этапе лечения может предотвратить продолжение терапии, которая не приносит пациенту пользы, позволяя тем самым сократить затраты на лечение и избежать рис-ка возникновения побочных эффектов, а также усовершенствовать схемы терапии для дости-жения более высокой частоты УВО. Появление первых агентов прямого действия для лечения гепатита С (телапревир и боцепревир) было прорывом в терапии заболевания, а применение тройной терапии - пегинтерферон и рибавирин в сочетании с этими агентами - привело к хорошим результатам в плане увеличения частоты достижения УВО и сокращения риска рецидивов у пациентов с генотипом 1 заболевания(26). Ранние маркеры ответа на лечение крайне полезны в контексте этих новых схем терапии, поскольку они позволяют идентифицировать пациентов, отвечающих на лечение и предотвратить возможное развитие резистентности ви-руса по причине продолжения терапии, которая может оказаться ненужной для данного конкретного пациента, так как вирус легко развивает резистентность к обоим этим ингибиторам протеазы, по данным исследователей (26,27). Далее, выбор интерферона для схемы тройной терапии может повлиять на частоту БВО и соответственно, успешность лечения. Этот расчет выходит за рамки данного мета-анализа, однако он определенно будет произведен в ближайшем будущем. Существует множество генетически отличающихся квази-видов HCV ввиду высокой изменчивости вируса. Прямая антивирусная терапия способствует выявлению штаммов, резистентных к лечению, и сокращению количества штаммов дикого типа до того момен-та, когда новые виды, образовавшиеся в результате мутаций, обретут способность к реплика-ции. В этой ситуации, предвидя появление новых агентов прямого антивирусного действия, крайне важно определить основания для прекращения терапии, чтобы избежать развития резистентности вируса и минимизировать побочные эффекты. Как для телапревира, так и для боцепревира существуют недавно одобренные FDA схемы терапии в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином для генотипа 1 гепатита С, которые включают в себя также правила прекращения терапии: основанием для ее продолжения или прекращения являются результаты определения РНК HCV через 4 и 12 недель от начала лечения.

Некоторые исследователи изучали возможности сокращения курса лечения на основании ран-них маркеров ответа, ввиду не только возможной резистентности вируса, но и проблем с при-верженностью к лечению у пациентов с гепатитом С(29), значительными побочными эффек-тами лечения и фармакоэкономическими особенностями антивирусной терапии(30,31). В ис-следовании Camma et al(32) оценивалась стоимость-эффективность 5 различных режимов тройной терапии с применением ингибиторов протеазы 1 поколения в сравнении со стан-дартной двойной комбинированной терапией у пациентов с генотипом 1 хронического гепа-тита С. Исследование показало, что результаты терапии боцепревиром на основании показателей БВО превосходят как результаты терапии боцепревиром, основанной на ответе на лече-ние, так и результаты терапии боцепревиром, основанной на генотипе IL28B заболевания. Результаты терапии боцепревиром, основанной на генотипе IL28B заболевания соответствен-но превосходили результаты терапии боцепревиром, основанной на ответе на лечение.

Надежность полученных нами результатов подтверждается произведенным нами интенсив-ным поиском исследований, вплоть до опубликованных совсем недавно, и учетом риска системных ошибок (искажений). В поиске исследований вплоть до декабря 2012г, мы не нашли ни одного дополнительного исследования для включения в данный анализ. Хотя некоторые авторы возражают против использования воронкообразных графиков (изображающих взаимо-зависимость размера выборки и размера эффекта) в анализах, включающих в себя малое коли-чество исследований, мы публикуем их для обеспечения полноты информации. Одно из ис-следований, включенных в наш анализ, было доступно только в форме аннотации (10), что сделало невозможным оценку его методологического качества. Однако оно соответствовало всем критериям включения, содержало все необходимые показатели, представляющие ответ на лечение, и соответственно, было включено нами в выборку. Крупные исследования, вклю-ченные в наш анализ, полностью отвечают требованиям методологического качества и значи-тельно влияют на общую оценку эффектов, что в определенной мере перекрывает недостатки нескольких небольших исследований, в которых содержится неполная информация. Для оцен-ки возможности искажений, применялся такой же анализ чувствительности, как в исследованиях Laguno at al, Marcellin et al. Два данных исследования не были включены в наш дальней-ший анализ, поскольку в первом участвовали пациенты с коинфекциями, а во втором изуча-лась только тройная терапия (метод сравнения лицом к лицу, или дизайн head-to-head). Этот анализ чувствительности не показал никаких значительных изменений и несоответствий меж-ду исследованиями, включенными в наш мета-анализ, хотя очень мало исследований соответ-ствовало заданным нами параметрам и критериям включения. Наши результаты могут быть подкреплены последующими мета-анализами на основании данных новых будущих клинических исследований.

Наши результаты могут быть основанием для принятия клинических решений, способствую-щих увеличению частоты УВО и выбора наиболее эффективной терапии на основании ранних маркеров ответа на лечение. Кроме того, они могут способствовать сокращению продолжи-тельности лечения при использовании тройной комбинированной терапии. Это соответствен-но оказывает влияние на уменьшение стоимости терапии, возможность которой требует изу-чения с помощью фармакоэкономического анализа(32).

Авторство

Гарант статьи: Доктор Мануэль Ромеро Гомес

Вклад авторов: М.Р.Гомес планировал исследование и писал проект статьи вместе с Х.Турнесом, Р.Планас и Р.Сола планировали и проводили поиски по библиографии, Х.Гарсиа-Самантьего и М.Диаго собирали данные и проводили статистический анализ вместе с Х.Креспо и Х.Л.Галлеха. Все авторы утвердили окончательную версию статьи для публикации.

Раскрытие информации

Декларация личных интересов: Мануэль Ромеро-Гомес работал спикером, консультантом и чле-ном консультативного совета для Roche, MSD, BMS, Janssen, Trugene, Abbott, и получал гранты на исследования от Gilead, Roche, MSD. Рамон Планас работал спикером, консультантом и чле-ном консультативного совета для Roche, Janssen, Gilead, BMS, MSD и Novartis, и получал гран-ты на исследования от Roche, Gilead, BMS. У Хавьера Ампуэро нет информации к раскрытию. Рикард Сола работал спикером, консультантом и членом консультативного совета для Roche, Janssen, Gilead, BMS, MSD и Novartis, получал гранты на исследования от Roche, Gilead, BMS и MSD. Хавьер Гарсиа-Саманьего работал спикером, консультантом и членом консультативного совета для Roche, Janssen, Gilead, BMS, MSD и Novartis, получал гранты на исследования от Roche и Gilead. Мойсес Диаго работал спикером, консультантом и членом консультативного совета для Roche, Janssen, BMS, MSD и Abbott, получал гранты на исследования от MSD, Roche, Gilead, BMS и Abbott. Хавьер Креспо работал спикером, консультантом и членом кон-сультативного совета для Roche, Janssen, Gilead и MSD. Хосе Луис Галлеха работал спикером, консультантом и членом консультативного совета для MSD; Janssen, Gilead и BMS, получал гранты на исследования от Gilead и Roche. Хуан Турнес работал спикером, консультантом и членом консультативного совета для Roche, Janssen и MSD. Декларация о получении финансирования(гранта): Публикация данного исследования доктором Бланкой Пьедрафита (Medical Sta-tistics Consulting, S.A.) была осуществлена благодаря гранту от Roche Farma S.A.

Список литературы

1. Shimotohno K. Hepatitis C virus and its pathogenesis. Semin Cancer Biol 2000; 10: 233-40.
2. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, et al. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. Antivir Ther 2004; 9: 491-7.
3. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R,et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharma-codynamics, safety, and preliminary ef cacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther 2000; 68:556-67.
4. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepati-tis C: an update. Hepatology 2009; 49: 1335-74.
5. Marcellin P, Bourliere M, Pawlotsky JM, Ouzan D. HCV non-responder patients: de nition of non-response and treatment strategy. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 4S13-9.
6. …….

[Medstrana.com](http://medstrana.com/articles/5500/)

**Імпортозаміщення вакцин — перспективи реальні – Ваше здоров’я**

Опубліковано 19/09/2014

Сергій КОМІСАРЕНКО, Голова Комісії з біобезпеки та біологічного захисту РНБО України, академік-секретар Відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України, директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН **України**, академік НАН і НАМН України, доктор біологічних наук

Упродовж останніх років проблеми вакцинації в Україні стали темою номер один у ЗМІ та експертних дискусіях. Час від часу суспільство шокують повідомлення про появу вакцин сумнівної якості, медики нарікають на перебої з їх постачанням, чиновники — на недостатнє фінансування для закупівлі цих засобів. Дедалі гучніше лунають заклики розпочати власне виробництво вакцин в Україні, щоб гарантувати незалежність держави в питанні вакцинації як однієї зі складових національної біобезпеки.

ВЗ Частина нашого суспільства легковажно ставиться до вакцинації, вважаючи, що інфекційні недуги вже відступили, а сучасна медицина має потужні засоби для лікування.

— Які б ліки не винайшло людство, профілактика завжди буде ефективнішою та дешевшою за лікування. Вакцинація була й нині є основним засобом боротьби з інфекційними зах­ворюваннями — іншого профілактичного засобу проти них поки що не знайдено. А щодо того, ніби інфекційні недуги «відступили», наведу такі дані: за розрахунками фахівців, якби нині не проводилася вакцинація проти кору, щороку від цієї хвороби у світі помирав би 1 мільйон людей. Тож якщо деякі небезпечні інфекції дійсно «здали» свої позиції, то лише завдяки вакцинації. Приміром, у США у 50-ті роки ХХ століття на кір хворіло приблизно мільйон осіб, і понад 500 із них помирали щороку. Натомість нині хворіє лише кілька сотень американців, а від ускладнень кору в цій країні помирають одиниці. Тож розробка вакцин є дуже важливою справою системи охорони здоров’я. Втім, якщо ми дійсно хочемо вивести боротьбу з інфекційними захворюваннями на рівень гарантованої державою біобезпеки, потрібно розробляти вакцини і для людей, і для тварин (а сучасна наука вже думає і над вакцинацією рослин). Адже приблизно 60-70% інфекційних чинників є зоонозами, спільними для тварин та людей.

ВЗ У нашій країні це, мабуть, далека перспектива?   
— Навпаки, в Україні вкрай складна ситуація з вакцинами для людей, а от система запобігання інфекційним захворюванням серед тварин працює краще. Приблизно 15 підприємств в Україні виробляють вакцини проти інфекційних хвороб тварин. А от щодо виробництва вакцин для людей — тут практично вакуум.

ВЗ Його потрібно заповнити чи можна обій­тися без імпортозаміщення?   
— Все залежить від того, які це вакцини (профілактичні — для запобігання розвитку захворювань, чи терапевтичні — для лікування вже існуючих хвороб), які пріоритети в подоланні інфекційних недуг виділяє вітчизняна система охорони здоров’я (це передусім відображається у календарі щеплень) тощо. Взагалі ж ВООЗ рекомендує кожній без винятку країні под­бати про власну біобезпеку, зокрема, про створення власних імунобіологічних препаратів — тих, що використовуються для вакцинації, імунодіагностики чи для пасивної імунізації. Я вважаю, що Україна має досить потужну наукову базу, яка спроможна створити технології для виробництва дуже багатьох сучасних вакцин. Безперечно, не всіх, але таке завдання і не потрібно ставити. Українські вчені можуть генерувати і втілювати подібні ідеї, але для цього їм потрібне соціальне замовлення від держави в особі МОЗ, аграрного сектора тощо. Безперечно, імпортозаміщення заради імпортозаміщення нікому не потрібне. Ми повинні виробляти тільки ті вакцини, які гарантовано будуть за якістю не гірші за імпортовані. Це — головна умова, оскільки відомо, що побічні ефекти від введення вакцин, як правило, пов’язані з їх низькою якістю. Я вважаю, що переважну більшість потрібних нам вакцин ми змогли б виробляти самі, як це було за часів Союзу. На жаль, імунобіологічна база України була зруйнована. Спроби її відновити виявилися провальними. Постанови Уряду, державні програми, які передбачали таке «відродження», не виконувалися.

ВЗ Заважала дороговизна технологій чи небажання вітчизняних фармвиробників освоювати цю «цілину»?   
— Мабуть, небажання держави брати на себе такий клопіт, адже це складний і тривалий шлях. Але його потрібно пройти, зробити перший крок, потім другий. Щодо фармвиробників — необхідно знайти таких, які, по-перше, були б спроможні освоїти сучасні технології виробництва вакцин, забезпечити їх якість. І, по-друге, потрібно зацікавити фармкомпанії в такому виробництві. Ніхто з них не візьметься за роботу, якщо це не буде вигідно. Тому потрібне держзамовлення на виробництво вакцин і гарантована фінансова підтримка державою таких виробників.

ВЗ Вочевидь, виробництво — це вже завершальний крок. А як щодо першого — розробки технологій?   
— Частково вони у нас є (щоправда, в лабораторіях — не на виробництві), частково втрачені й їх треба відновити, а частково доведеться створити нові. На це потрібен час. А якби наші чиновники й політики мислили стратегічно (дбали про майбутнє країни, про розвиток вітчизняної біотехнологічної промисловості), то перший крок ми б зробили не завтра і не сьогодні, а багато років тому. На розробку нових вакцин може піти 3-5 років, залежно від того, яка це вакцина, з чого її виробляють тощо. Деякі напрацювання наших вчених практично готові до впровадження. Нап­риклад, у нашому інституті фахівці детально вивчали збудник дифтерії та імунну відповідь на нього. У нас є субстрат для виготовлення вакцини проти дифтерії, маємо бачення, як її виготовити, і мог­ли б впровадити цю розробку дуже швидко. Тим більше, що дифтерія вирізняється синусоїдальним наступом. Приблизно 10 років тому в Україні виникла епідемія дифтерії, і незабаром вона може повторитися. Особливо з огляду на те, що частина населення відмовлялася від щеплень проти цієї хвороби, тому багато людей не захищені від неї. До речі, наші фахівці розробили методику визначення стану напруженості імунітету до збудника дифтерії. Тобто досить швидко за допомогою імунологічного препарату можна виз­начити ступінь захисту людини від дифтерії і з’ясувати, кого потрібно щепити терміново. Колеги з інших інститутів НАНУ і НАМНУ також мають розробки кількох вакцин, інших імунобіологічних препаратів.

ВЗ Чому ж ці напрацювання не йдуть із лабораторій «у маси»?  
— На жаль, МОЗ роками не виявляло жодної зацікавленості у цьому. Можливо, чиновникам простіше купувати такі препарати за державні кошти. А якби хоча б частину з них використати на створення власної біотехнологічної промисловості, розробку власних технологій, це було б стратегічно й економічно виправданим. Те ж саме стосується і ліків. Наша держава не використовує власного наукового потенціалу, вчені не мають соцзамовленння на розробку ліків, тож і купуємо за кордоном навіть те, що могли б виробляти самі. Закупівля вакцин відомих фармкомпаній, що, як правило, контролюють якість своєї продукції згідно з міжнародними стандартами (хоча трапляються різні випадки), обходиться нашій країні дуже дорого. Купувати ж дешеві, тобто неякісні, вакцини — злочин. Тому єдино правильне рішення — налагоджувати власне виробництво там, де це можливо, як це робить більшість розвинених країн. Не потрібно хапатися за все й одразу — почнімо з 1-2 вакцин, поступово розширюючи їх перелік. Із чого почати? З визначення пріоритетів — це завдання санепідслужби та МОЗ України. Їм відома статистика захворюваності, тяжкість ускладнень від тих чи інших інфекційних хвороб тощо. Відповідно до цих даних і формується соціальне замовлення. А далі — належне фінансування. Це той випадок, коли вкладення коштів означає і економію, і незалежність (від коливання курсу валют, від політики інших держав тощо). Чим обертається неувага до питань національної безпеки, ми вже дізналися — Україна, яка свого часу була потужною військово-промисловою державою, фактично залишилася беззахисною з воєнної точки зору.

ВЗ Хто повинен координувати розбудову біотехнологічної промисловості в Україні?   
— Уряд, але для реалізації державної політики, коли вона буде вибудована і коли наукові установи країни згідно з цією політикою створять нові технології чи відтворять сучасні існуючі, потрібно створити національний біотехнологічний центр. У такому центрі необхідно перевіряти, вдосконалювати розроблені технології та адаптувати їх для масштабного виробництва у фармацевтичній промисловості. На цьому постійно наполягала НАН України, однак пропозиція не була врахована. Схоже, така «глухота» в нашій країні вже стала традицією. На жаль, платимо за неї високу ціну. Ось і зараз, під час військових дій, лікувальним закладам не вистачає препаратів крові. Чи хтось знає, що 15 років поспіль наш інститут бореться з МОЗ за те, щоб воно впровадило технології для отримання таких препаратів? Якби це було зроблено, ми вже мог­ли б виробляти такі необхідні сьогодні кровозамінні чи кровоспинні засоби. Сподіваюся, що біда вчить, і відтепер наша держава буде відшукувати кош­ти та можливості для вирішення актуальних проблем, щоб завтра не було запізно.

Розмову вела Світлана ТЕРНОВА, «ВЗ»

<http://www.vz.kiev.ua/importozamishhennya-vakcin-perspektivi-realni/>

# Вірусний гепатит С: масштаб проблеми, перспективи лікування та роль лікаря первинної ланки

# [№ 4 (102) – VII/VIII 2014 г.](http://www.umj.com.ua/article/magazine/102)

[**Устінов О.В.**](http://www.umj.com.ua/article/writer/ustinov-a)

* [Видавництво «МОРІОН»](http://www.umj.com.ua/article/organization/izdatelstvo-morion)

Резюме. Вірусні гепатити з парентеральним механізмом передачі збудників, одним з яких є гепатит С, є важливою проблемою сучасної медичної науки і практичної охорони здоров’я всіх країн світу. Це зумовлено широким розповсюдженням, високою захворюваністю, вираженою поліморфізмом клінічних проявів, численністю шляхів та факторів передачі збудника, а також надзвичайно несприятливими наслідками, до яких може призвести гепатит — формуванню всього спектра хронічних уражень печінки, в тому числі цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. В останні роки помітна тенденція до збільшення випадків хронічних форм захворювання. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров’я, на хронічний гепатит С хворіють ≈150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С. Захворюваність та летальність внаслідок гепатиту С прогресивно підвищується на планеті та, за даними експертів, подвоїться до 2015–2020 рр. Вже зараз загальна кількість хворих на гепатит у світі у 14–15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусний гепатит у 50–100 разів більш заразний, ніж ВІЛ.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), 57% випадків цирозу печінки і 78% випадків первинного раку печінки зумовлено впливом вірусу гепатиту В або С. Окрім цього, гепатит С має багато позапечінкових проявів, що ускладнює їх діагностику та може перешкоджати призначенню відповідного лікування.

У квітні 2014 р. ВООЗ видало рекомендації зі скринінгу, догляду та лікування хворих на вірусний гепатит С, а у травні цього ж року під час засідання Генеральної асамблеї ВООЗ прийнято резолюцію щодо вірусних гепатитів, у якій зокрема наголошується на важливості реалізації відповідних заходів щодо захисту від інфікування таких груп людей, як користувачі ін’єкційних наркотиків, і ставиться завдання поліпшити їх доступ до засобів діагностики і лікування. Оскільки більшість людей, які страждають на гепатит B або C, не усвідомлюють того, що вони інфіковані, існує також необхідність у вдосконаленні системи скринінгу.

Делегати вирішили розглянути цілий ряд заходів із метою розширення доступу до якісних і доступних за ціною лікарських препаратів проти гепатиту і відповідним діагностичним засобам з урахуванням дотримання прав інтелектуальної власності, які мають відношення до цих продуктів.

Також делегати просили Секретаріат ВООЗ і надалі надавати країнам допомогу в розробці надійних стратегій і цілей щодо боротьби з гепатитом і готувати регулярно доповіді про хід реалізації таких програм, а також розглянути практичну здійсненність усунення гепатиту B і C.

Зазначимо, що за ступенем негативного впливу на здоров’я населення та масштабами захворюваності вірусний гепатит в Україні займає домінуюче місце у структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С — інфіковано ≈3% громадян, що становить ≈1 млн 170 тис. осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40–60%.

Разом із цим слід зазначити, що на сьогодні досягнутий значний прогрес у лікуванні пацієнтів із гепатитом С, зараз його можна вважати виліковним захворюванням. Окрім цього, наукові дослідження в цьому напрямку продовжуються, та нові препарати здатні значно підвищити ефективність лікування. Велике значення у досягненні основної мети терапії — стійкої вірусологічної відповіді — є своєчасне виявлення хвороби, визначення її стадії та призначення оптимальної схеми ліку­вання.

На сьогодні в Україні, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), серед вірусних гепатитів реєструють такі форми: гострий гепатит А (В15), гострий гепатит В (В16), гострий гепатит С (В17), хронічний вірусний гепатит В (В18.0-1, без дельта-агента), хронічний вірусний гепатит С (В18.2). Захворюваність за зазначеними нозологіями реєструють за регіонами, серед міського та сільського населення та в розрізі окремих вікових груп: дорослі, діти віком до 17 років, діти до 1 року, діти 1–4 років, діти 5–9 років, діти 10–14 років та діти 15–17 років. Розподіл захворюваності серед дорослого населення за віком у статистичних формах не передбачений, як і розподіл захворюваності за статтю.

Не передбачена реєстрація форм В94.2 — наслідки вірусного гепатиту, тому відсутня інформація щодо кількості носіїв HBV/HCV, цирозу та раку печінки, етіологічно зумовлених HBV та/чи HCV. В Україні також не реєструють такі нозологічні форми за кодами МКХ-10: В16.0 — гострий гепатит В з дельта-агентом (коінфекція) та печінковою комою; В16.1 — гострий гепатит В і з дельта-агентом (коінфекція) без печінкової коми; В16.2 — гострий гепатит В без дельта-агента з печінковою комою; В16.9 — гострий гепатит В без дельта-агента і без печінкової коми; В17 — інші вірусні гепатити; В17.0 — гострий гепатит дельта, суперінфекція вірусоносія гепатиту В; В17.2 — гострий гепатит Е; В17.8 — інші уточнені гострі вірусні гепатити; В18.0 — хронічний вірусний гепатит із дельта-агентом; В18.8 — інший хронічний вірусний гепатит; В18.9 — хронічний вірусний гепатит неуточнений. Також не ведеться облік поєднаних форм вірусного гепатиту, хоча, за вітчизняними даними, серед пацієнтів лікувально-профілактичних закладів різного профілю мікст-гепатити діагностують доволі часто. Отже, проводячи епідеміологічний аналіз за даними офіційної статистики, ми отримуємо інформацію лише про незначний шар дійсної проблеми поширення та  розмаїття вірусних гепатитів в цілому та їх окремих форм зокрема.

Своєчасне виявлення хворих, а в подальшому налагоджена система їх реєстрації є одним із наріжних каменів у визначенні дійсної інтенсивності, проявів, тенденцій розвитку та рушійних сил епідемічного процесу вірусного гепатиту В і С; дозволяє контролювати та оцінювати ефективність профілактичних та протиепідемічних заходів. Ведення обліку пацієнтів із інфекційними хворобами передбачено статтею 6 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб». У Постанові Кабінету Міністрів України від 21.02.2001 р. за № 157 «Про деякі питання реєстрації, обліку та звітності щодо інфекційних хвороб» зазначається, що «реєстрації підлягає кожен випадок інфекційного захворювання, включеного до Міжнародної статистичної класифікації хвороб десятого перегляду. Заклади та установи охорони здоров’я незалежно від форми власності та підпорядкування, суб’єкти підприємницької діяльності, що займаються медичною практикою, подають статистичну звітність щодо інфекційних хвороб згідно з Переліком». Реєстрація і облік вірусних гепатитів запроваджені наказом Держкомстату від 01.09.1999 р. № 299 «Про затвердження звітних форм № 1 та № 2», на сьогодні здійснюються відповідно до наказу Міністерства охо­рони здоров’я (МОЗ) України від 02.06.2009 р. № 378.

Про те, що робиться в нашій країні для подолання епідемії вірусного гепатиту С, які перспективи лікування цього захворювання і яка роль лікаря первинної ланки, ми попросили розповісти Ольгу Голубов­ську, заві­дувача кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Інфекційні хвороби».

— *Ольго Анатоліївно, що зроблено в нашій державі для подолання проблеми вірусних гепатитів?*

*—* Насправді зроблено не так вже й мало. По-перше, ще у 2011 р. Кабінет Міністрів України схвалив концепцію, а у 2013 р. — Державну цільову соціальну програму профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року, виконання якої повною мірою дасть змогу:

* визначити реальну захворюваність шляхом підвищення якості своєчасної діагностики;
* здійснювати постійний моніторинг поширеності вірусного гепатиту В і С в Україні;
* забезпечити проведення консультацій і тестування громадян за клінічними, епідеміологічними показниками та із профілактичною метою, а також із метою виявлення інфікованих вірусним гепатитом В і С;
* забезпечити вакцинацією проти вірусного гепатиту В осіб групи ризику;
* підвищити рівень обізнаності населення з питань профілактики інфікування вірусного гепатиту В і С;
* охопити лікуванням не менше ніж 30% хворих на вірусний гепатит В і С, які його потребують;
* удосконалити систему обліку хворих на вірусний гепатит;
* знизити інвалідність внаслідок захворювання на вірусний гепатит із термінальними стадіями фіброзу печінки та смертність внаслідок ускладнень, спричинених вірусним гепатитом В і С;
* проводити щорічні інформаційно-просвітницькі кампанії з питань профілактики вірусого гепатиту В і С.

— *Як на сьогодні відбувається виконання Державної програми?*

— У поточному році на здійснення державних закупівель лікарських засобів для спеціальної терапії при вірусному гепатиті виділено >83 млн грн. І хоча засідання номенклатурної комісії, яка приймала рішення щодо закупівель, відбулося ще в січні, і всі необхідні рішення було затверджено, централізовані закупівлі досі не відбулися. Проте закупівлі препаратів для спеціального лікування відбуваються і за рахунок місцевих бюджетів, і за кошти з інших джерел. Такі закупівлі, як і відкриття гепатологічних центрів у тих регіонах, де є кафедри інфекційних хвороб, стали можливими саме завдяки прийняттю концепції, а згодом — і Державної програми.

Проте основним досягненням я вважаю те, що в нашій країні наказом МОЗ України від 02.04.2014 р. № 233 затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Вірусний гепатит С» (далі — Протокол), усі положення якого повністю базуються на даних доказової медицини і відповідають сучасним світовим та європейським вимогам. Зокрема нам вдалося, незважаючи на спроби заінтересованих груп, не включити до Протоколу жодного препарату, який не має доведеної ефективності щодо лікування пацієнтів із вірусним гепатитом. Адже ні для кого не секрет, що в інструкціях до багатьох препаратів, таких як гепатопротектори, серед показань можна побачити і вірусний гепатит. Зауважимо, що у Протоколі дуже чітко прописано, коли і як, залежно від клінічних і вірусологічних особливостей, проводиться так звана подвійна терапія — комбінацією препаратів рибавірину і пегільованого інтерферону, а в разі необхідності додати до цього ще інгібітори вірусної протеази — препарати прямої дії, два з яких на сьогодні зареєстровано в Україні (телапревір та боцепревір. — Прим. ред.). Зазначимо, що такі підходи до лікування повністю відповідають вимогам останніх рекомендацій ВООЗ, які побачили світ у квітні 2014 р., тобто вже після затвердження Протоколу.

*— Які перспективні напрямки, світові тенденції у лікуванні пацієнтів із вірусним гепатитом С відзначають на сьогодні?*

— Почну з того, що перспективи є і будуть, і дуже хороші перспективи, проте необхідно пам’ятати, що класична подвійна терапія — пегільований інтерферон і рибавірин — ще довго буде залишатися на ринку у всьому світі. Чому? Тому що всі ці перспективи спрямовані лише на найбільш проблемний — на перший генотип вірусу. І зараз у спеціалістів виникає таке питання, що в майбутньому в нас із проблемного першого генотипу стане проблемний третій. У світі вже існують інгібітори вірусної протеази другого покоління, вони краще переносяться, характеризуються меншою кількістю побічних ефектів.

Проте найголовніше, що через декілька років ми очікуємо взагалі повністю новий препарат, який має достатньо складну формулу, трьохкомпонентний в одній таб­летці. (Як повідомляло наше видання, наприкінці квітня 2014 р. компанія «AbbVie» надала до Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (US Food and Drug Administration — FDA) заявку на реєстрацію нового, повністю перорального, безінтерферонового режиму лікування при вірусному гепатиті С. Досліджувана схема складається з фіксованої дози АВТ — 450/ритонавіру в поєднанні з омбітасвіром (АВТ-267) у дозі 25 мг, що приймається 1 раз на добу, та дасабувіру (АВТ-333) у дозі 250 мг, в комбінації з рибавірином або без нього. — Прим. ред.). Вже завершилася третя фаза клінічних досліджень. Цей препарат, окрім того, що характеризується дуже високим профілем безпеки, має ще й дуже високий профіль ефективності. Навіть у >90% пацієнтів із термінальною стадією фіброзу печінки досягається пов­на вірусологічна відповідь, тобто повне клінічне одужання. Інша справа — вартість цих препаратів, курс лікування якими може коштувати до 100 тис. євро. Тому, на жаль, ці препарати будуть у нас реально доступні лише у тому разі, якщо буде державна підтримка цих хворих, і в цьому випадку виробники можуть іти на суттєве зниження ціни.

*— Яка роль лікаря первинної ланки у подоланні проблеми вірусного гепатиту С?*

— На моє переконання, роль сімейного лікаря у подоланні вірусного гепатиту важко переоцінити. Перша наявна проблема — необхідність сформувати довіру людини до того, що ця проблема вирішується, і пацієнт може бути повністю вилікуваним. Адже коли людина приходить вперше до сімейного лікаря, а лікар говорить людині: «Забудь, залиш, це не лікується», — то потім змінити цю філософію у свідомості пацієнта дуже складно. Отже, перше завдання лікарів первинної ланки — донести до пацієнтів об’єктивну інформацію щодо можливостей лікування і повного одужання.

Друга проблема, яка постає перед первинною ланкою, це виявляти групи ризику. Оскільки на сьогодні гепатит С не входить до переліку обов’язкових обстежень так, як гепатит В, то сімейний лікар має знати групи ризику, які в нього є, і цілеспрямовано їх обстежувати, тобто підвищити виявлення. До груп ризику належать реципієнти крові або тканин, пацієнти, які перебувають на діалізі, медичні працівники, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушери-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри тощо), а також працівники служб надзвичайних ситуацій при пораненні гострими інструментами чи потраплянні на слизову оболонку крові, інфікованої вірусом гепатиту С, пацієнти з підвищеною активністю аланінамінотрансферази нез’ясованої етіології, особи, які споживали або споживають ін’єкційні наркотики, ВІЛ-позитивні особи, особи, які перебували в закладах позбавлення волі, діти, матері яких інфіковані вірусом гепатиту С, особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де вірусний гепатит С є поширеним, а інфекційний контроль низьким, особи, в яких є татуювання або пірсинг, особи, які мали статевого партнера чи побутові контакти з особою, інфікованою вірусом гепатиту С. Адже всім відомий факт, що чим раніше починається лікування, тим кращий ефект і тим легше людина переносить лікування. Це дуже велике завдання, тому що групи ризику необхідно виявляти активно, детально збирати анамнез.

Третє завдання сімейних лікарів — якщо в людини є гепатит С, необхідно вміти виявляти так звані коморбідні стани — супутню патологію, яка впливає на природний перебіг гепатиту С. Оскільки такі хворі здебільшого не можуть забезпечити себе терапією, то завдання лікарів — спостерігати і своєчасно направляти до інфекціоніста, а також давати рекомендації щодо поведінки, вторинної профілактики та корекції коморбідних станів.

*— Що це за стани?*

— Доведено, що такі фактори, як вік, стать, етнічне походження, впливають на перебіг захворювання. Існують фактори, модифікація яких можлива. Так, прискорювати перебіг вірусного гепатиту С можуть тютюнопаління та вживання алкоголю, навіть помірне, надмірна маса тіла.

Обтяжує перебіг хвороби коінфекція з ВІЛ, коінфекція з вірусним гепатитом В чи вірусний гепатит А в анамнезі.

Також доведено, що пацієнти із хронічним гепатитом С можуть мати підвищений показник заліза, але немає єдиної думки з приводу того, чи це має вплив на захворювання.

*P.S. Слід зазначити, що якими б перспективними та багатообіцяючими не були досягнення світової медичної та фармацевтичної науки щодо ефективності лікування вірусного гепатиту С, як би досконало не була організована робота лікарів первинної ланки та лікарів-інфекціоністів, ця прихована епідемія не може бути подолана за відсутності економічної доступності лікарських засобів для спеціального лікування цього захворювання. Із врахуванням високої вартості терапії вона може бути доступною для пересічних пацієнтів лише у разі дієвої та ефективної державної підтримки щодо закупівель лікарських засобів. Не є таємницею, що за відсутності такої підтримки багатьом пацієнтам для того, щоб вижити, доводиться продавати майже все своє рухоме та нерухоме майно. І саме така ситуація може виникнути зараз, коли виділені державою >83 млн грн. досі не освоєні.*

*Докладніше про можливі причини зриву державних закупівель лікарських засобів для лікування пацієнтів із вірусним гепатитом С та про шляхи виправлення ситуації читайте на шпальтах «Щотижневика АПТЕКА» та на сайті* [www.apteka.ua](http://www.apteka.ua/article/302387)

**Олександр Устінов,**

<http://www.umj.com.ua/article/78271/virusnij-gepatit-s-masshtab-problemi-perspektivi-likuvannya-ta-rol-likarya-pervinnoi-lanki>

|  |
| --- |
| **Эффективность и переносимость пегинтерферона A-2а и пегинтерферона A-2b в комбинации с рибавирином, в терапии хронического гепатита С: мета-анализ рандомизированных клинических исследований –** *Medstrana.com* - 15.09.2014 |

*[Оглавление](" \l "article_toc64)*

**Ж.Янг1,Л.Жуанг2,3,Л.Янг4 и Х.Чен1**

1-Шанхайский Центр Общественного Здравоохранения - филиал Фуданского Университета, отделения традиционной китайской медицины, No. 2901 Caolang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China   
2-Шанхайский Медицинский Колледж, Фуданский Университет, отделение онкологии, Шанхай,200032,Китай   
3-Шанхайский Центр Рака, отделение интегративной медицины, Шанхай, 200032,Китай   
4-Центральный Госпиталь Китайской Авиационной Корпорации,Пекин 100049,Китай

Корреспонденцию следует направлять Х.Чену: xiaОШong3chen@yahoo.com.cn

Получено 29 декабря 2012г; пересмотрено 26 февраля 2013г; принято к публикации 17 марта 2013г

**Академический редактор**: Фабио Марта

**Авторские права**: 2013,Ж.Янг и другие. Статья находится в открытом доступе и распространяется по лицензии, которая предполагает неограниченное ее использование, распространение и публикацию в любом СМИ при условии правильности ссылок на оригинальный материал.

**Вводные данные**: Данные по эффективности и переносимости пациентами пегинтерферона α-2а и пегинтерферона α-2b,используемых в терапии хронического гепатита С, остаются противоречивыми. **Методы**: Был произведен электронный поиск исследований в базах данных (библиотеках) PubMed, Ovid, Cochrane вплоть до августа 2012г. Исследования, которые соответствовали критериям включения, систематически оценивались двумя экспертами независимо друг от друга. **Результаты**: В целом частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) в группе пегинтерферона α-2а была существенно выше, чем в группе пегинтерферона α-2b (46,7% по сравнению с 42,4%, Р=0.01). Одинаковая тенденция отмечалась и в группах пациентов с генотипами 1\4, не получавших лечения ранее, и в группах пациентов с генотипами 2\3 заболевания. Частота раннего вирусологического ответа (РВО) и вирусологического ответа в конце лечения (КЛВО) была существенно выше в группе пегинтерферона α-2а, чем в группе пегинтерферона α-2b (56,1% по сравнению с 49,8%, Р**Выводы: В комбинации с рибавирином пегинтерферон а-2а имеет большую эффективность и ассоциируется с большей частотой РВО, КЛВО и УВО, чем пегинтерферон -2b, у пациентов с хроническим гепатитом С. Для пегинтерферона α-2а отмечается такая же, или даже более низкая частота прекращения лечения, что и для пегинтерферона α-2b. Однако терапия пегинтерфероном α-2а ассоциируется с большей частотой рецидивов, чем терапия пегинтерфероном α-2b.**

1.Введение

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, около 170 миллионов человек( примерно 3% населения мира) могут быть инфицированы вирусом гепатита С (HCV). Этот вирус является причиной около 350 000 смертей ежегодно. Спонтанный клиренс вируса гепатита С наблюдается примерно у 20% людей. Хроническое заболевание часто прогрессирует до цирроза печени, терминальной стадии печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы, и в конечном счете ведет к смерти(1-4).

На сегодняшний день рекомендованной терапией хронического гепатита С во многих странах остается комбинация пегинтерферона и рибавирина(1,2). На рынке лицензированы две формы пегинтерферона: пегинтерферон α-2а (Пегасис®; Hoffmann-LaRoche,Базель,Швейцария) и пегинтерферон α-2b (Пегинтрон®; Schering-Plough, Кенилворт,Нью-Йорк,США). Однако различия в структуре и дозировке (в расчете на вес и фиксированная) двух данных форм могут приводить к различным клиническим результатам терапии. Кроме того, в сегодняшних протоколах лечения нет рекомендаций, предусматривающих два режима терапии(5-11). Хотя в последнее время и появились исследования, сравнивающие частоту вирусологического ответа при терапии хронического гепатита С этими двумя формами, они не дали четкого ответа на вопрос, какая из опций лечения является более эффективной.

По данным нескольких систематических обзоров(12-15), включающих резюме конгрессов\съездов или пациентов с коинфекцией гепатит С\ВИЧ в числе участников, пегинтерферон α-2а имеет большую частоту УВО, чем пегинтерферон α-2b у пациентов с хроническим гепатитом С, но при этом оба пегинтерферона имеют одинаковую безопасность. Вирусологический ответ и переносимость комбинации пегинтерферона и рибавирина у пациентов с коинфекцией гепатит С\ВИЧ, однако, существенно отличаются от таковых у пациентов с моноинфекцией гепатита С. Кроме того, некоторые резюме конгрессов\съездов были признаны не соответствующими критериям включения. Поэтому мы выполнили мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с критическим подходом к критериям включения и исключения, чтобы оценить эффективность и переносимость обоих режимов терапии.

2.1. Стратегия поиска. Мы провели электронный поиск исследований в базах данных (библиотеках) PubMed, Ovid, Cochrane вплоть до 30 августа 2012г. Для поиска использовались следующие медицинские термины "Hepatitis C, Chronic," "interferons," "peginterferon alfa/alpha/ -2a," "peginterferon alfa/alpha/α-2b," и "ribavirin." Поиск по ключевым словам был дополнен также ручным поиском по спискам литературы ко всем отобранным для просмотра экспертами статьям, по изначально отобранным исследованиям, по резюме конгрессов\съездов, чтобы обнаружить другие исследования, которые не были идентифицированы с помощью электронного поиска. Поиск исследований производился двумя авторами (Ж.Янг и Л.Жуанг) независимо друг от друга.

2.2. Отбор исследований. Два автора независимо друг от друга отбирали исследования и обсуждали их друг с другом, когда находили несоответствия. Были включены те статьи, которые соответствовали следующим критериям: (1) тип исследования - рандомизированные контрольные исследования (РКИ) (2) участники - пациенты с моноинфекцией хронического гепатита С - или ранее не получавшие лечение, или проходившие повторный курс лечения, рандомизированно разделенные на 2 группы (3) методы терапии - комбинированная терапия пегинтерфероном α-2а или пегинтерфероном α-2b с рибавирином (4) показатели измерения результатов - два или более из следующих: быстрый вирусологический ответ(БВО), ранний вирусологический ответ(РВО), вирусологический ответ в конце лечения (КЛВО), УВО, частота рецидивов, частота прекращения лечения и (5) доступность полных текстов.

Были исключены следующие исследования: (1) где период наблюдения после лечения был меньше, чем 6 месяцев и (2) где участниками были пациенты с другими заболеваниями печени (например, хронический гепатит В, ВИЧ-инфекция и гепатоцеллюлярная карцинома), помимо HCV.

2.3. Оценка качества. Методологическое качество исследований оценивалось с помощью Cochrane CollabОШation Tool (как описано в Handbook version 5.1.0)(16). Два автора (Ж.Г.Янг и Л.Янг) независимо оценивали качество исследований, а несоответствия обсуждались с третьим экспертом, проводившим просмотр исследований (Х.Р.Чен), который выступал арбитром.

2.4. Извлечение данных. Два исследователя независимо друг от друга читали полные тексты исследований и извлекали из них следующее содержимое: дату публикации (имя первого автора, год публикации, страна, из которой набирались пациенты), дизайн исследования, размер выборки, характеристики пациента (пол, возраст, масса тела, дистрибуция генотипа заболевания и результаты гистологии печени), протокол лечения (тип и доза пегинтерферона, доза рибавирина), показатели измерения результатов (БВО, РВО, КЛВО, УВО, частота рецидивов и частота прекращения лечения) и причины прекращения комбинированной терапии. С авторами списывались по электронной почте с целью получения дополнительной информации, если каких-либо данных не хватало.

2.5.Определение. Хронический гепатит С определялся как наличие у пациента антител к HCV и положительных результатов теста на РНК HCV, выявленные методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в течение более чем 6 месяцев. Первичным показателем эффективного достижения УВО считалось отсутствие РНК HCV в плазме крови через 24 недели после окончания терапии (определение чувствительным методом ПЦР). Вторичные показатели переносимости лечения, включая частоту прекращения лечения, БВО, РВО и КЛВО, также были определены. БВО был определен с помощью чувствительного метода ПЦР как неопределяемые в плазме крови РНК HCV спустя 4 недели после окончания лечения. РВО был определен как сокращение РНК HCV по сравнению с исходным уровнем более или равное 2log, или полное отсутствие РНК HCV в плазме спустя 4 недели после окончания лечения. РВО был определен как сокращение РНК HCV по сравнению с исходным уровнем более или равное 2log, или полное отсутствие РНК HCV в плазме через 12 недель после окончания лечения. Отсутствие РНК HCV в плазме после 24- или 48-недельного курса терапии определялось как КЛВО. Вирусологический рецидив определялся как повторное появление РНК HCV в плазме после прекращения лечения и задокументированного КЛВО.

2.6.Статистические методы. Данные обрабатывались в соответствии с Cochrane Handbook (16).Эффекты интервенции выражались через отношение шансов (ОШ) и ассоциированные 95% доверительные интервалы (ДИ) для дихотомических данных. Для постоянных данных, наоборот, эффекты выражались с помощью средних разностей и 95% доверительных интервалов. Гетерогенность исследований неформально оценивалась с помощью визуального осмотра воронкообразных графиков и формально оценивалась с помощью тестов Х2 и I2 (для обоих P > 0.05, I2< 50% свидетельствует об отсутствии гетерогенности между исследованиями пула)(17). Изначально для мета-анализа использовалась модель постоянных эффектов, а при наличии гетерогенности - модель случайных эффектов. Если количественные данные не удавалось сгруппировать в пул, использовался описательный анализ. Для анализа данных использовался принцип анализа результатов, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации Review Manage (v.5.1 The Cochrane CollabОШation)

3.Результаты.

3.1. Характеристики исследования и пациентов. В общей сложности было найдено и проанализировано 1166 аннотаций к клиническим исследованиям. Из этих 1166 аннотаций было выбрано 45, шесть (18-23) были исключены, поскольку были опубликованы только в виде аннотаций, одно(24) было исключено, поскольку участники его получали монотерапию пегинтерфероном α-2а\α-2b в течение первых 4 недель, одно(25) было исключено, потому что его дизайн не соответствовал рандомизированному исследованию, одно(26) было исключено, потому что пациенты получали всего 1,0нг\кг пегинтерферона α-2b, одно(27) было исключено, потому что оно включало пациентов с коинфекцией ВИЧ, и одно(28) было исключено, потому что данные из одного и того же медицинского центра были включены дважды. В итоге нашим критериям отбора соответствовало 7 исследований(5-11) (Таблица 1).

Всего 1845 и 1823 пациента получали лечение пегинтерфероном α-2а и пегинтерфероном α-2b соответственно (в комбинации с рибавирином для обох препаратов). Базовые характеристики пациентов каждого исследования, включенного в мета-анализ, представлены в Таблице 2.

3.2. Оценка методологического качества исследований. Все исследования, включенные в настоящий мета-анализ, были описаны как рандомизированные. В трех исследованиях (5,6,11) не сообщалось о методе рандомизации, но в других исследованиях рандомизация была проведена правильно (7-10). Среди этих исследований два были рандомизированы с помощью генерированного компьютером списка рандомизации (9,10), в одном рандомизация проводилась с помощью интерактивной голосовой системы(8), а в исследовании Scotto et al. рандомизация проводилась при помощи таблицы случайных чисел(7). В 1 исследовании сообщалось, что список рандомизации не был доступен лечащим врачам. Двойной слепой метод был описан в одном исследовании (McHutchinson et al)(8). Дизайн исследования Ascione et al (10) предполагал, что лечащий врач получал информацию о распределении каждого из пациентов в ту или иную группу от независимого исследователя, который не знал о пациенте ничего, кроме генотипа заболевания. Статистический анализ в одном исследовании (Yenice et al)(5) не был основан на принципе анализа результатов, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации. Более чем у 20% пациентов в исследовании McHutchinson et al не проводилось наблюдение после лечения, потому оба исследования были отмечены как группа высокого риска в плане полноты результатов. В исследованиях Di Bisceglie et al (6) и Scotto et al(7) не было упоминаний о том, что у какого-либо количества пациентов не проводилось наблюдение после лечения, - таким образом, неопределенность касательно риска в плане полноты результатов была разрешена. В исследовании Ascione et al для всех пациентов проводилось наблюдение после лечения, но в других исследованиях содержалось упоминание о пациентах, для которых наблюдение после лечения не проводилось - их количество распределялось между группами равномерно, соответственно, исследования были отнесены к низкой группе риска в плане полноты результатов. Результаты исследования Di Bisceglie et al были признаны выборочными, поскольку ожидаемые показатели ( например, частота СВО) не были в них включены. Кроме того, для вышеупомянутых исследований оставалась неясной вероятность других потенциальных искажений (Рисунок 1).

3.3. Частота вирусологического ответа. Общая частота СВО для пациентов с хроническим гепатитом С, получавших терапию пегинтерфероном α-2а или пегинтерфероном α-2b в комбинации с рибавирином, составила 46,7% (773\1656) и 42,2% (629\1632) соответственно для обеих групп (ОШ=1.20, 95% ДИ=1.04-1.38, Р=0.01) (Таблица2(а)). Для пациентов, ранее не получавших лечение и не проходивших терапию интерфероном, анализ по подгруппам выявил, что частота УВО была значительно выше в группе пегинтерферона α-2а, чем в группе пегинтерферона α-2b (47,9% по сравнению с 43,5%, ОШ=1.20, 95% ДИ=1.04-1.39, Р=0.01,Таблица 2(б)). Анализ для пациентов с генотипами1\4 заболевания показал, что терапия пегинтерфероном α-2а привела бы к более высокой частоте УВО, чем терапия пегинтерфероном α-2b (42,2% по сравнению с 38,3%, ОШ=1.17, 95% ДИ=1.01-1.36, Р=0.03,Таблица 2(с)). Анализ для пациентов с генотипами 2\3 заболевания показал, что терапия пегинтерфероном α-2а привела бы к более высокой частоте УВО, чем терапия пегинтерфероном α-2b (82,6% по сравнению с 74,3%, ОШ=1.71, 95% ДИ=1.01-2.89, Р=0.04,Таблица 2(д)).

Только в трех исследованиях (6,8,9) сообщалось о частоте БВО у пациентов, получавших комбинированную терапию пегинтерферонами и рибавирином. Между двумя группами не было обнаружено различий в частоте БВО (23,2% по сравнению с 23,4%, ОШ=1.01, 95% ДИ=0.83-1.23, Р=0.91,Таблица 3(а)).Однако у пациентов, получавших терапию пегинтерфероном α-2а,частота РВО существенно превосходила частоту РВО у пациентов, получавших терапию пегинтерфероном α-2b (56,1% по сравнению с 49,8%, ОШ=1.32, 95% ДИ=1.15-1.52, Р

3.4.Частота прекращения лечения и изменение дозировки препаратов. Все пациенты, которые не закончили назначенный курс лечения, рассматривались как участники, прекратившие терапию, либо по причине побочных эффектов, либо из соображений безопасности. Из всех исследований, включениях в настояний мета-анализ, в двух (6,7) сообщалось о пациентах, которые прекратили лечение по соображениям безопасности, при этом в одном из исследований не сообщалось о точном количестве пациентов, прекративших лечение. Мета-анализ РКИ (5-10) с помощью модели случайных эффектов (Р=0.05, I2=55%) показал, что частота прекращения терапии была примерно одинаковой для пациентов из группы пегинтерферона α-2а и пегинтерферона α-2b, независимо от того, получали ли пациенты ранее лечение или проходили повторный курс (Р=0.11,Таблица 4(А)). И, наоборот, мета-анализ РКИ с помощью модели постоянных эффектов (5,6,8-10) (Р=0.09, I2=50%) показал, что частота прекращения терапии в группе пегинтерферона α-2а была существенно ниже, чем в группе пегинтерферона α-2b у пациентов, ранее не получавших лечение (27,9% по сравнению с 33,9%, ОШ=0.71, 95% ДИ=0.61-0.84,Р

В исследованиях Yenice et al (15), Bisceglie et al(6), Ascione et al(10) и Machet al(11) не приводилось данных о сокращении дозы пегинтерферона- или рибавирина. Однако в двух исследованиях сообщалось об одинаковом сокращении дозы для обеих групп (6,10). При изменении дозы пегинтерферона, мета-анализ РКИ (7-9) с помощью модели постоянных эффектов не продемонстрировал различий для двух препаратов (22,2% по сравнению с 20,7%, ОШ=1.09, 95% ДИ=0.90-1.31,Р

3.5. Частота рецидивов. Мета-анализ РКИ (5,7-11) с помощью модели постоянных эффектов не выявил существенных различий в частоте рецидивов у пациентов с хроническим гепатитом С в обеих группах (28,1% по сравнению с 24,2%, ОШ=1.23, 95% ДИ=1.00-1.51,Р =0.05, Таблица 5(а)).Однако анализ по подгруппам показал, что для пациентов с хроническим гепатитом С, ранее не получавших лечение, терапия пегинтерфероном α-2а приводила к большей частоте рецидивов, чем терапия пегинтерфероном α-2b (28,3% по сравнению с 24,0%, ОШ=1.25, 95% ДИ=1.02-1.54, Р =0.03,Таблица 5(б)). У пациентов с генотипом 1 заболевания, терапия пегинтерфероном α-2а приводила к большей частоте рецидивов, чем терапия пегинтерфероном α-2b (32,9% по сравнению с 26,7%, ОШ=1.35, 95% ДИ=1.07-1.70, Р =0.01,Таблица 5(с)

4.Дискуссия

Выводы большинства предыдущих мета-анализов заключались в том, что терапия пегинтерферном α-2а приводит к большей частоте УВО, чем терапия пегинтерфероном α-2b у пациентов с хроническим гепатитом С, однако не было отмечено разницы в профиле безопасности этих двух препаратов (12-15). Однако недавний мета-анализ показал, что оба типа интерферонов имеют одинаковый эффект в плане частоты БВО, УВО и переносимости (29). Более того, вышеупомянутые предыдущие мета-анализы включали либо резюме съездов\конгрессов, либо исследования с участием пациентов с коинфекцией ВИЧ, что могло отразиться на их результатах. В настоящий мета-анализ мы включали большее число РКИ и пробному анализу подлежали только те исследования, для которых были доступны полные тексты. Мы исключили из анализа исследования, доступные только в форме аннотаций, потому что они не содержали достаточных данных о пациентах и клинических результатах.

Терапия, основанная на интерфероне, может снизить риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом С, а также улучить выживаемость пациентов, достигших УВО с высокой вероятностью полной элиминации вируса и прекращения процесса фиброза печени. Наш анализ продемонстрировал, что терапия пегинтерфероном α-2а может способствовать достижению пациентами большей частоты УВО, чем терапия пегинтерфероном α-2b (в равной степени это относится и к пациентам, классифицированным как не отвечающие на лечение). Анализ по подгруппам показал, что терапия пегинтерфероном α-2а более эффективна, чем терапия пегинтерфероном α-2b для пациентов с генотипами 1 или 4 заболевания или пациентов, ранее не получавших лечение. Однако терапия обеим лекарственными формами пегинтерферона приводит к одинаковой частоте УВО у пациентов с генотипами 2 или 3. Этот серийный анализ продемонстрировал различия в антивирусной активности двух терапевтических режимов. Предыдущее исследование(30) доказало, что комбинированная терапия пегинтерфероном α-2а и рибавирином является независимым предиктором УВО перед началом лечения (ОШ=1.88, 95% ДИ=1.20-2.96). Терапия пегинтерфероном α-2а приводит к более высокой частоте УВО, чем терапия пегинтерфероном а-2b у пациентов с генотипами 1 и 2 заболевания, однако частота УВО примерно одинакова для обоих препаратов у пациентов с генотипами 3 и 4(9). Наши же результаты показывают, что частота УВО для пациентов с генотипами 2 и 3 не отличается в обеих группах. Учитывая, что большинство пациентов - участников исследований, включенных в наш мета-анализ имели генотип 1 или 4 заболевания, и менее, чем 200 пациентов в каждой группе имело генотип 2 или 3, для достоверной оценки эффективности обоих режимов терапии у пациентов с генотипами 2 или 3 требуются исследования высокого качества с большим размером выборки - особенно для оценки терапевтической эффективности для каждого генотипа по отдельности

. Дальнейший анализ показал отсутствие значительной разницы в частоте БВО между пациентами в обеих группах( пегинтерферона α-2а и пегинтерферона α-2b).Однако терапия пегинтерфероном α-2а приводила к более высокой частоте РВО и КЛВО, чем терапия пегинтерфероном α-2b. Поскольку ранняя эрадикация вируса является очень важной для терапевтического излечения гепатита С, РВО остается наиболее значимым предиктором УВО. Более того, современные рекомендации предполагают, что отсутствие РВО является наиболее важной мерой идентификации пациентов, не отвечающих на лечение. Примерно 97-100% пациентов с генотипом 1 заболевания, которые не достигают РВО, не достигают и УВО. Соответственно, пациенты, не достигшие РВО, могут прекратить терапию ранее, при этом, не сокращая своих шансов на достижение УВО (1,2). Эта находка может быть ассоциирована с потенциально более высокой частотой УВО при терапии пегинтерфероном α-2а. РВО не является точным предиктором достижения УВО, однако достижение РВО необходимо для достижения УВО (1,2,31).

Наш мета-анализ РКИ(5-10) предполагает, что два пегинтерферона вполне сравнимы в плане любых причин, приходящих к прекращению терапии, как для пациентов, ранее не получавших лечение, так и для пациентов, приходящих повторный курс лечения, независимо от генотипа заболевания. Однако у пациентов, ранее не получавших лечение, терапия пегинтерфероном α-2а приводит к значительно более редкому прекращению пациентами лечения, чем терапия пегинтерфероном α-2b. Предыдущие мета-анализы содержали выводы о том, что пегинтерфероны α-2а и α-2b имеют сходный профиль безопасности (12-15). С учетом того, что наши результаты основывались на принципе анализа результатов, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации, все пациенты, которые прекратили лечение, рассматривались как выбывшие, независимо от причин прекращения лечения: по соображениям безопасности либо по причине побочных эффектов препарата. Это может послужить объяснением того, почему наш анализ частоты прекращения терапии у пациентов, ранее не получавших лечение, не совпадает с данными предыдущих исследований.

Хотя терапия пегинтерфероном α-2а приводит к большей частоте вирусологического ответа и снижению частоты прекращения лечения, частота рецидивов при терапии пегинтерфероном α-2а выше, чем при терапии пегинтерфероном α-2b. Более высокая частота рецидивов при терапии пегинтерфероном α-2а была находкой, как и в предыдущих исследованиях. Частота рецидивов варьировалась от 17 до 25% для пегинтерферона α-2а у пациентов с генотипом 1(32,33), что существенно ниже, чем 31,5%, о котором сообщалось в исследовании IDEAL(8). Результаты этих исследований, однако, противоречат результатам двух рандомизированных исследований, в которых сообщалось об отсутствии различий между 2 режимами (9,10). Причин таких различий в результатах исследований может быть много. Некоторые из них включают в себя различия в эпидемиологических и генетических характеристиках пациентов, медиане веса, дистрибуции генотипа СС в полиморфизме гена IL28, и схеме снижения дозы рибавирина, применяемой при обоих режимах терапии(34). Высокая доза рибавирина (более 12мг\кг\день) в течение всего периода лечения может привести к подавлению рецидива у пациентов с генотипом 1 заболевания, которые отвечают на терапию пегинтерфероном α-2b и рибавирином. Доза рибавирина, по-видимому, имеет влияние на частоту рецидивов после лечения(35), а концентрация рибавирина в крови на поздних стадиях терапии является важным маркером выявления рецидивов(34,36). В настоящем мета-анализе не было выявлено значительных различий между группами в сокращении доз пегинтерферона и\или рибавирина. Однако, в исследовании IDEAL (McHutchison et al)(8), снижение дозы пегинтерферона в группе пегинтерферона α-2b происходило в 2 этапа. Первый этап включал в себя снижение дозы либо на 200 мг (у пациентов, получавших рибавирин в дозе 800-1200 мг\день), либо на 400 мг (у пациентов, получавших 1400 мг\день). Второй этап включал в себя сокращение дозы рибавирина еще на 200 мг, если таковое требовалось в связи с побочными эффектами. В группе пегинтерферона α-2а доза была сокращена на 600 мг\день. Именно резкое сокращение дозы рибавирина на 600мг\день могло сыграть решающую роль в том, что частота рецидивов в группе пегинтерферона α-2а была высокой (8-10,34).

Соответственно, терапия пегинтерфероном α-2а имеет небольшие преимущества в плане вирусологического ответа и частоты прекращения лечения по сравнению с терапией пегинтерфероном α-2b.Эти преимущества могут быть следствием лучшего фармакокинетичского профиля пегинтерферона α-2а по сравнению с пегинтерфероном α-2b. Фармакодинамические свойства пегинтерферона α-2а способствуют его более медленной абсорбции и выведению из организма, чем у пегинтерферона α-2b.Соответственно, максимальная концентрация в крови пегинтерферона α-2а достигается медленнее, чем у пегинтерферона α-2b. Последний ассоциируется с переменными концентрациями в крови, и быстрыми подъемами и падениями концентрации ввиду относительно быстрой скорости попадания в кровь молекулы пегинтерферона α-2b (37-39). Предыдущие исследования (38,40) показывают, что концентрация пегинтерферона α-2b в крови не остается стабильной на протяжении недели. В конце недели у большинства пациентов, получавших терапию пегинтерфероном α-2b, лекарственный препарат в крови не определяется. А когда интерферон не определяется в плазме, вирусная нагрузка увеличивается до следующей инъекции интерферона. Это явление увеличивает возможность побочных эффектов и сокращает эффективность препарата. Пегинтерферон α-2b хорошо проникает во все органы и ткани (14,39). И наоборот, пегинтерферон α-2а преимущественно концентрируется в крови и интерстициальной жидкости, что приводит к повышению его концентрации в печени. Снижение клиренса пегинтерферона α-2а как следствие его метаболизма с участием неспецифических протеаз, таким образом, обеспечивает значительную, стабильную и постоянно определяемую его концентрацию в плазме даже по окончании недели лечения (41). Эти различия между 2 типами интерферонов приводят к лучшей приверженности пациентов к лечению и более благоприятному профилю безопасности пегинтерферона α-2а(14).

В заключение, имеющаяся доказательная база позволяет сделать вывод, что пегинтерферон α-2а имеет большую эффективность, чем пегинтерферон α-2b,в плане более высокой частоты РВО, КЛВО и УВО для пациентов с хроническим гепатитом С (оба препарата применяются в комбинации с рибавирином). Терапия пегинтерфероном α-2а ассоциирована с такой же или даже более низкой частотой прекращения лечения, чем терапия пегинтерфероном α-2b. Однако терапия пегинтерфероном α-2а ассоциируется с более высокой частотой рецидивов, чем терапия пегинтерфероном α-2b. Целью дальнейших исследований должно быть сравнение этих двух пегинтерферонов в плане достижения УВО и соответственно клинических результатов пациентов, таких как частота ассоциированного с заболеванием цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, заболеваемости и смертности.

Список аббревиатур:

ХГС -хронический гепатит С   
HCV -вирус гепатита С   
БВО - быстрый вирусологический ответ   
РВО - ранний вирусологический ответ   
КЛВО - вирусологический ответ в конце лечения   
УВО - устойчивый вирусологический ответ   
ДИ - доверительный интервал

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Благодарности

Это исследование было осуществлено главным образом за счет Shanghai Science and Technology Commission Project (no. 25382), the Shanghai Municipal Health Bureau (20114y020), and the Fundamental Research Funds of the Central Universities (no. 10F115).

Список литературы

1. M. Omata, T. Kanda, M. L. Yu et al., "APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection," Hepatology International, vol. 6, pp. 409-435, 2012.
2. European Association for the Study of the Liver, "EASL clinical practice guidelines:management of hepatitis C virus infection," Journal of Hepatology, vol. 55, no. 2, pp. 245-264, 2011.
3. L. B. Seeff, "The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009)," Liver International, vol. 29, supplement 1, pp. 89-99, 2009.
4. E. A. K. Schaefer and R. T. Chung, "Anti-hepatitis C virus drugs in development," Gastroenterology, vol. 142, pp. 1340-1350, 2012.
5. N. Yenice, O. Mehtap, M. Gu¨mrah, and N. Arican, "The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients," Turkish Journal of Gastroenterology, vol. 17, no. 2, pp. 94-98, 2006.
6. A. M. Di Bisceglie, R. H. Ghalib, F. M. Hamzeh, and V. K. Rustgi, "Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C," Journal of Viral Hepatitis, vol. 14, no. 10, pp. 721-729, 2007.
7. G. Scotto, V. Fazio, C. Fornabaio et al., "Peg-Interferon alpha- 2a versus Peg-Interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study," Journal of Interferon and Cytokine Research, vol. 28, no. 10, pp. 623-630, 2008.
8. J. G. McHutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman et al., "Peginter- feron alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection," The New England Journal of Medicine, vol. 361, no. 6, pp. 580-593, 2009.
9. M. G. Rumi, A. Aghemo, G. M. Prati et al., "Randomized study of peginterferon-

[Medstrana.com](http://medstrana.com/articles/5499/)

|  |
| --- |
| Европа |

|  |
| --- |
| **Европейская интеграция фармацевтической отрасли Украины: достижения и перспективы –** *Аптека (Киев)* - 03.04.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc82)***

3 апреля 2014 г. в гостинице «Русь» (Киев) состоялся круглый стол на тему «Европейская интеграция фармацевтической отрасли Украины», организованный Государственным учебным центром по надлежащей производственной/дистрибьюторской практике (GMP/GDP-центр) при поддержке Государственной службы Украины по лекарственным средствам (далее - Гослекслужба Украины). В мероприятии приняли участие представители парламента, МЗ, ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (ГЭЦ), а также компаний - производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, профильных ассоциаций и СМИ.

Открывая круглый стол, Денис Гурак, директор GMP/GDP-центра, отметил, что более чем 10 лет назад Украина выбрала стратегический путь евроинтеграции в фармацевтической отрасли. На протяжении этого времени осуществлялись гармонизация отечественного законодательства с европейским и реформирование отрасли. Некоторые инициативы оказались успешными, некоторые - сомнительными, а некоторые еще даже не начинались. Сегодня Украина нуждается в дальнейших изменениях законодательства и имплементации европейских подходов в регуляции отрасли. Необходимо критически оценить все успехи и неудачи, а также рационально отнестись к определению дальнейших приоритетов. Д. Гурак подчеркнул, что отечественная фармацевтическая отрасль является одной из наиболее зарегулированных. К этому также добавляется и проблема несогласованности нормативных актов между собой. Однако специфика и цель регулирования, а именно обеспечение доступности безопасных, качественных и эффективных лекарственных средств, требуют наличия большого количества процедур и их жесткого соблюдения.

Специальным гостем мероприятия стала Зофия Ульц, руководитель Главного фармацевтического инспектората Республики Польша, которая осветила вопросы лицензирования импорта в странах ЕС. Она отметила, что перед присоединением Украины к международной Системе сотрудничества фармацевтических инспекций (Pharmaceutical inspection cooperation scheme - PIC/S) исполнительным комитетом этой организации были проведены аудиты отечественного регуляторного органа, а также изучена нормативно-правовая база в сфере обращения лекарственных средств. По результатам этих проверок отмечено, что в Украине отсутствует процедура лицензирования компаний - импортеров лекарственных средств, существующая в ЕС. Украинская сторона пообещала закрепить законодательно данное положение, что и произошло в 2013 г.

В соответствии с европейским законодательством импорт препаратов - деятельность, связанная с ввозом таковых из стран, не являющихся членами ЕС или Европейской ассоциации свободной торговли (European Free Trade Association). Деятельность по импорту включает хранение и контроль качества при выпуске серии лекарственных средств и их продаже.

Импортер несет ответственность за качество, эффективность, безопасность фармацевтической продукции, а в случае необходимости - за ее отзыв.

Эксперт отметила, что для получения лицензии на импорт лекарственных средств лицензиат должен обеспечить соответствие деятельности по импорту требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice - GMP), в частности, - убедиться, что ввозимые продукты имеют документы, подтверждающие, что они производятся в соответствии со стандартами GMP. Импортер также берет на себя обязательство обеспечивать поддержание надлежащих условий транспортировки согласно данному стандарту и документально подтвердить это. Каждая серия импортного готового продукта должна пройти сертификацию Уполномоченным лицом импортера перед выпуском в продажу.

В Польше до 2014 г. фармацевтические компании одновременно имели лицензию как на производство, так и на импорт лекарственных средств. Однако с этого года будет выдаваться одна лицензия на производство/импорт препаратов, поскольку законодательство ЕС не предусматривает для производителей наличия специальной лицензии на импорт упомянутой продукции.

По словам Инны Демченко, первого заместителя председателя Гослекслужбы Украины, в нашей стране предусмотрено поэтапное введение норм лицензирования импорта, и в полной мере они будут введены с 1 марта 2016 г. Постепенное ужесточение требований к импортеру позволит отойти от действующего на данный момент государственного контроля качества лекарственных средств, осуществляемого импортером, и выпуска серии Уполномоченным лицом импортера при ввозе к контролю качества, осуществляемому Уполномоченным лицом импортера препаратов. При этом Гослекслужба Украины по-прежнему будет проводить все остальные мероприятия по осуществлению государственного контроля качества лекарственных средств.

Елена Нагорная, генеральный директор ГЭЦ, представила доклад на тему «Евроинтеграция и деятельность ГЭЦ. Достижения и перспективы».

Директива 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС - основополагающий документ, в соответствии с которым проходит гармонизация национального законодательства по регулированию обращения лекарственных средств с европейским. Гармонизация нормативно-правового регулирования системы регистрации препаратов была начата еще в 2000 г.

На сегодня регуляторные требования к регистрации, принятые в Украине, разработаны в соответствии с  директивами ЕС, руководствами Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), Международной конференции по гармонизации требований к качеству лекарственных средств (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), рекомендациями ВОЗ.

**16.04.2013 г. вступил в силу приказ МЗ от 04.01.2013 г. №3, которым утверждена новая редакция Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, отдельно выделено положение о Квалификационной комиссии МЗ Украины, а также отменено действие ряда приказов профильного министерства в сфере регистрации лекарственных средств и медицинских иммунобиологических препаратов, положения которых в целом вошли в новый порядок экспертизы.**

Следует отметить, что приказом унифицированы процедуры экспертизы регистрационных материалов; определены сроки обработки и прохождения документов в профильном министерстве, Квалификационной комиссии МЗ Украины и ГЭЦ, а также их взаимодействие. Информация относительно состояния прохождения экспертиз заявлений и материалов регистрационного досье, а также соответствующие заключения ГЭЦ вносятся в электронную базу данных. Документ устанавливает единые подходы к регистрационным материалам производителей разных стран: в соответствии с европейскими требованиями приоритетом предоставления регистрационных материалов является формат общего технического документа (при этом планируется постепенный отход от формата регистрационного досье, состоящего из 4 частей), терминология приведена в соответствие с определениями, рекомендованными ВОЗ. Четко определены сроки прохождения этапов экспертизы (первичной, предварительной и специализированной). Требования доказательства эквивалентности генерических препаратов (взаимозаменяемости) гармонизированы с современной мировой практикой. Также определены критерии и порядок проведения дополнительных исследований во время экспертизы материалов на регистрацию/перерегистрацию препарата; введены новые типы заявлений и определены особенности регистрации: по гибридному заявлению, заявлению на регистрацию препаратов ограниченного применения (препаратов-сирот), лекарственных средств в форме in bulk и фасовки из формы in bulk. Определены структура регистрационного досье и порядок проведения экспертизы для подобных биологических лекарственных средств (биосимиляров), традиционных и гомеопатических препаратов, введен упрощенный порядок проведения экспертизы препаратов для лечения туберкулеза, ВИЧ/СПИДа, вирусных гепатитов и орфанных заболеваний.

Учитывая то, что в Украине в основном регистрируют генерические препараты, особое внимание во время экспертизы регистрационных досье на такую продукцию уделяется доказательству эквивалентности генериков оригинальным лекарственным средствам, которое должно основываться на данных исследования биоэквивалентности (фармакокинетики), фармакодинамики или сравнительных клинических исследований, требования к объему которых регламентированы как европейскими руководствами, так и действующим законодательством Украины.

Е. Нагорная подчеркнула, что законодательная база относительно регистрации генерических лекарственных средств полностью адаптирована к требованиям «строгих» регуляторных органов как с точки зрения проведенных исследований, так и с точки зрения выбора объектов для них. Подходы к выбору референтных лекарственных средств отвечают рекомендациям ВОЗ.

По мнению докладчика, в Украине отсутствует системный поэтапный подход к внедрению регуляторных норм в сфере обращения лекарственных средств с учетом европейских норм, и решить ее можно с помощью постоянного диалога по вопросам сопровождения процедур их имплементации с компетентными регуляторными органами. Также необходимо постепенно переориентировать систему регистрации с осуществления надзора за соответствием лекарственного средства на внедрение подходов по оценке и минимизации рисков при применении препаратов, а в ГЭЦ необходимо внедрять принципы надлежащей регуляторной практики.

Что же касается гармонизации в системе фармаконадзора, то по результатам аудита, проведенного в 2012 г. экспертами по управленческим наукам для здоровья (Management Sciences for Health) Агентства США по международному развитию (United States Agency for International Development) признано, что система фармаконадзора Украины является наилучшей среди 40 стран, где проводился аналогичный аудит.

Подводя итог, Е. Нагорная подчеркнула, что на пути гармонизации украинского законодательства с европейским первоочередной задачей является внесение изменений в Закон Украины «О лекарственных средствах» либо создание его новой редакции.

И. Демченко сообщила, что на последнем заседании Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения было принято решение о создании рабочей группы для обновления нормативной базы и разработки новой редакции упомянутого выше закона. По словам первого заместителя председателя Гослекслужбы Украины, ее состав уже сформирован, а в основу новой редакции названного закона будет положена Директива 2001/83/ ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС с учетом национальных особенностей.

Ольга Лемец, директор киевского подразделения дистрибьюторской компании «БаДМ», отметила, что негативно влияют как на дистрибьюторов, так и на малый и средний бизнес в Украине следующие вопросы, требующие немедленного решения:

Интеграция законодательства Украины с требованиями ЕС должна предусматривать не только введение требований ЕС в законодательство Украины, но и пересмотр и отмену неактуальных, необоснованных, устаревших требований. Так, по словам выступающей, требуют пересмотра, актуализации, четкого однозначного толкования требований:

* **приказ МЗ Украины от 16.09.2011 г. № 595, который определяет требования к контролю качества и порядку обращения медицинских иммунобиологических препаратов;**
* **приказ МЗ Украины от 08.07.2004 г. № 349, определяющий правила утилизации и уничтожения некачественных лекарственных средств;**
* **приказ МЗ Украины от 15.05.2006 г. № 275, которым утверждена инструкция по соблюдению санитарно-противоэпидемического режима в аптечных учреждениях.**

Как отметила О. Лемец, требуют согласования Лицензионные условия по импорту лекарственных средств с Лицензионными условиями и приказом МЗ Украины от 30.10.2001 г. № 436 «Об утверждении Инструкции о порядке контроля качества лекарственных средств во время оптовой и розничной торговли»; а также Лицензионные условия с Руководством «Надлежащая практика дистрибуции», Ст-н МЗ Украины 42-1.0:2014.

И. Демченко сообщила, что согласно Лицензионным условиям оптовая торговля лекарственными средствами должна осуществляться с соблюдением действующих руководств по надлежащим практикам дистрибьюции и хранения, гармонизированных с законодательством ЕС.

В связи с тем что была опубликована новая редакция Руководства «Надлежащая практика дистрибуции», уже с этого квартала инспекторами Гослекслужбы Украины будут осуществляться проверки соответствия оптовых компаний требованиям данного руководства.

Сергей Сур, директор по исследованиям и разработкам Корпорации «Артериум», представил статистику распоряжений Гослекслужбы Украины о запретах реализации лекарственных средств в 2012-2013 гг. Из выданных 2563 распоряжений 781 (30%) было отменено, при этом их общее количество на протяжении последних 3 лет увеличивается. В последние годы в Украины внедрялись такие инструменты, как надлежащие практики, система управления рисками, новые требования к фармацевтической разработке и т.д, но тем не менее Гослекслужба Украины продолжает широко использовать практику запретов реализации лекарств на основании заключений лабораторий. Однако результаты программ профессионального тестирования лабораторий и значительное количество отмененных распоряжений о запрете реализации препаратов свидетельствуют о высоких рисках получения лабораториями Гослекслужбы Украины как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов, что говорит о невысоком уровне надежности и правильности таковых.

В то же время требования к оснащению, квалификации персонала постоянно повышаются. Стоимость лабораторного контроля возрастает, он становится самым дорогим элементом государственного контроля качества лекарственных средств. Но роль системы обеспечения качества фармацевтического предприятия так и остается незначительной. С. Сур отметил, что в текущей ситуации система государственного контроля качества должна быть экономной и эффективной. Количество государственных лабораторий территориальных органов Гослекслужбы Украины следует уменьшить, а их уровень работы повысить. По его словам, это приведет к сокращению штата Гослекслужбы Украины на 30-40%, при этом затраты регуляторного органа могут быть снижены на 60%.

Комментируя выступление докладчика, З. Ульц подчеркнула, что в Польше сегодня действуют 3 государственные лаборатории по контролю качества лекарственных средств и 20 частных. Кроме того, 250 фармацевтических производителей имеют свои лаборатории.

Как отметила И. Демченко, увеличение количества распоряжений о запрете реализации препаратов в последнее время связано с так называемым львовским фальсификатом, когда на нелицензированном складе было выявлено более 800 серий лекарственных средств без документов. Что касается лабораторного контроля, то 13 региональных лабораторий по контролю качества препаратов Гослекслужбы Украины были полностью переоборудованы, остальные проводят только рутинный анализ основных показателей. Сотрудники лабораторий составляют лишь треть штата Гослекслужбы Украины.

На сегодня в нашей стране отсутствует лаборатория, которая могла бы проводить анализ препаратов крови и ее компонентов. Только 1 лаборатория (в структуре ГЭЦ) способна проводить анализ вакцин, и то не по всем показателям.

Менон Унни Парамбат Раманан, президент Ассоциации индийских фармацевтических производителей в Украине (Indian Pharmaceutical Manufacturers&apos Association - IPMA), отметил, что Индия по объему производства генериков занимает 3-е место на мировом рынке: если в 2006 г. он составлял 13 млрд дол. США, то в 2011 г. - уже 20 млрд дол., а к концу текущего десятилетия этот показатель ожидается на уровне 75 млрд дол.

По словам Сергея Заболотного, специалиста по вопросам качества «Ranbaxy Laboratories Limited», фальсификация препаратов является большой проблемой для Индии. Так, например, в 2009 г. правительством Нигерии выявлена партия фальсифицированной продукции с маркировкой «Сделано в Индии». После отcлеживания цепочки поставок выяснилось, что груз принадлежит Китаю. В связи с этим правительство Индии приняло решение о внедрении двухмерного штрих-кода на всех уровнях упаковки, используемой в фармацевтической промышленности в соответствии со стандартом GS1, сохраняя при этом цель предотвратить проникновение фальсифицированной продукции на рынок.

Преимущества проекта очевидны. Это защита пациентов за счет обеспечения безопасности продукта; повышение доверия врачей, фармацевтов, пациентов; возможность отслеживания и контроля в цепи поставок; борьба с фальсификацией лекарственных средств; автоматическое выявление продуктов с истекшим сроком годности; более эффективный отзыв продукта с рынка; возможность получения компаниями информации о спросе на продукцию и управление запасами, эффективности экспедиции и управление дистрибьюцией; повышение эффективности процесса реимбурсации. Однако при внедрении системы не обошлось без организационных и технических сложностей. К первым относятся: невозможность поставки до получения разрешений на нанесение маркировки, необходимость наличия дорогостоящего оборудования, что требует значительных инвестиций.

Технические сложности: низкая операционная эффективность при производстве; искажение печати при нанесении на выпуклые поверхности; из-за блестящей поверхности блистера или повреждения сканеры не в состоянии распознать код; небольшие размеры при нанесении на первичную упаковку (блистер, ампулы, флаконы). Слушателям были продемонстрированы примеры нанесенного двухмерного штрих-кода на первичную, вторичную и третичную упаковки лекарственных средств.

О внедрении данного проекта в Украине рассказал Андрей Захараш, заместитель председателя Гослекслужбы Украины. Он отметил, что представители отечественной фарм­отрасли активно сотрудничают с европейским сообществом. Согласно Решению Совета Европы 18 марта 2013 г. Украина стала 38-м членом Европейской Фармакопеи. 25-26 марта 2014 г. делегация из нашей страны приняла участие в работе очередной 148-й сессии Комиссии Европейской Фармакопеи на базе Европейского директората по качеству лекарственных средств и здравоохранению Совета Европы (European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM) в Страсбурге, Франция. Одним из актуальных вопросов, который был рассмотрен во время сессии, стало утверждение кандидатур новых членов экспертных и рабочих групп фармакопейной комиссии. Впервые были утверждены кандидатуры экспертов, представляющих Украину, в группе 1 - «Биологические методы и статистический анализ» (Biological methods and statistical analysis), группе 12 - «Дозированные формы и методы лекарственных дозированных форм» (Dosage forms and dosage form methods); рабочей группе по тесту «Бактериальные эндотоксины» («Вacterial endotoxin test working party»). Также в рамках сессии состоялась встреча А. Захараша со Сьюзан Кейтель, руководителем EDQM, во время которой обсуждались вопросы внедрения в Украине автоматизированной системы отслеживания в обращении лекарственных средств посредством нанесения уникального двухмерного матричного штрих-кода стандарта GS1 на каждую упаковку препарата в рамках реализации проекта Совета Европы «еТАСТ» и Директивы 2011/62/ЕС от 08.06.2011 г. «О внесении изменений в Директивы 2001/83/ЕС кодекса Сообщества, связанного с лекарственными средствами для применения человеком, по предотвращению поступления в легальную сеть поставки фальсифицированных лекарственных средств», вступившей в силу в 2013 г.

Система отслеживания в обращении лекарственных средств, по мнению выступающего, поможет решить целый ряд актуальных для нашей страны вопросов. Это не только обеспечит нахождение на рынке исключительно качественных лекарственных средств, но и в случае внедрения реимбурсации предоставит возможность контроля движения каждой упаковки лекарственного средства от производителя к пациенту. Она также позволит контролировать процесс отзыва и утилизации опасных лекарственных средств, полностью изымать некачественную продукцию из обращения на протяжении считанных часов, блокировать сомнительные каналы распространения некачественных препаратов, контролировать производство, получая информацию о том, когда и кем произведен препарат, каков его конечный срок реализации. Очевидна и польза для потребителя - каждый пациент сможет проверить подлинность лекарственного средства в территориальном органе Гослекслужбы Украины.

Поэтапное внедрение данной системы планируется завершить в 2017 г. В первую очередь (2014 г.) система будет введена в информационную среду Гослекслужбы Украины. Это предполагает создание базы данных, в которую будет вноситься информация о маркировке внешней упаковки лекарственных средств производителями и дистрибьюторами. На данном этапе для пилотной эксплуатации системы отслеживания лекарственных средств в обращении планируется привлечь отечественные и зарубежные фармацевтические компании-производители к участию в этом процессе. На сегодня с Гослекслужбой Украины активно сотрудничает ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», ТОВ «БаДМ», некоторые индийские и турецкие компании. В 2014 г. к системе будут подключены производители и оптовые компании, а в 2015 г. планируется внедрить ее в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях.

Подводя итоги круглого стола, Д. Гурак отметил, что необходимо и дальше продолжать обсуждение таких вопросов, как стратегия развития фармацевтической отрасли Украины, необходимость в продолжении ее реформирования в контексте гармонизации отечественного законодательства с таковым ЕС, внедрение мировых стандартов регулирования обращения лекарственных средств. Он предложил проводить такие встречи на регулярной основе.

Анна Бармина,   
фото Сергея Бека

[Аптека (Киев)](http://www.apteka.ua/article/286657)

|  |
| --- |
| **Качество лекарственных средств: перспективные изменения в организации государственного контроля –** *Аптека (Киев)* - 16.06.2014 |

***[Оглавление](" \l "article_toc83)***

3-5 июня 2014 г. в Киеве состоялась II Международная конференция «Качество лекарственных средств в Украине», организованная ООО «УКРМЕДСЕРТ» совместно с ГП «Украинский фармацевтический институт качества», Государственным учебным центром надлежащей производственной/дистрибьюторской практики, юридической фирмой Vox Legum, ООО «Регистрация и маркетинг консалтинг групп». Мероприятие посетили более 100 участников, среди которых представители Государственной службы Украины по лекарственным средствам (Гослекслужба Украины), Государственного экспертного центра МЗ Украины (ГЭЦ), ГП «Центральная лаборатория по контролю лекарственных средств и медицинской продукции», фармацевтических предприятий, юридических компаний. На конференции присутствовали также гости из Российской Федерации, Грузии, которые приняли участие в обсуждении актуальных вопросов государственного регулирования фармацевтической отрасли и имплементации европейских требований в данной сфере, контроля качества и государственной регистрации лекарственных средств. В данной публикации будут рассмотрены наиболее интересные доклады, прозвучавшие во время мероприятия.

Эдуард Данилюк, директор ГП «Украинский фармацевтический институт качества», обратился с приветственным словом от имени народных депутатов - членов Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения, пожелав всем продуктивной и успешной работы во время конференции.

Александр Кропивный, директор Департамента государственного регулирования оптовой и розничной торговли лекарственными средствами Гослекслужбы Украины, рассмотрел вопросы реализации государственной политики относительно обеспечения качества и безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения в Украине. Приоритет деятельности Гослекслужбы Украины - обеспечение качества лекарственных средств, находящихся в обороте. С этой целью с 2010 г. проводится гармонизация национального законодательства в сфере оборота лекарственных средств с европейским, которая продолжается и в 2014 г. Это позволило внедрить эффективные инструменты регуляторной практики. Среди основных достижений прошлого года:

* введение требований надлежащей производственной практики (GMP - Good Manufacturing Practice) ЕС к зарубежным производителям;
* введение лицензирования импорта лекарственных средств и усиление ответственности зарубежных производителей за качество продукции, реализуемой в Украине (на сегодня лицензии получили более 170 компаний);
* присоединение Центральной лаборатории по контролю качества лекарственных средств к общеевропейской сети контрольных лабораторий;
* членство Украины в Европейской Фармакопее;
* признание Советом Европы ведущей роли Украины в практическом продвижении конвенции МEDICRIME и проведение в июне 2013 г. в Украине международной конференции по данному вопросу;
* принятие технических регламентов относительно медицинских изделий;
* внедрение первого этапа системы отслеживания препаратов в обращении.

По состоянию на 1 мая 2014 г. в Украине насчитывалось 111 фармацевтических предприя­тий, которые производят около 4 тыс. наименований лекарственных средств. Функционирует 21 175 аптечных учреждений (15 998 аптек и 5177 аптечных пунктов). Количество аптек в 2013 г. увеличилось на 5,5% по сравнению с 2012 г. (в том числе на 6% в сельской местности). Сегодня 1 аптека в городе обслуживает около 2 тыс. человек, а в селах - 2700.

По словам А. Кропивного, по сравнению с 2012 г. количество нарушений, которые стали основанием для принятия решения об аннулировании лицензии, сократилось в 2 раза.

Он обратил внимание, что на сегодня среди лицензиатов физические лица-предприниматели (ФЛП) занимают 57%, однако им принадлежит только 27% всех аптечных учреждений.

Внедрение требований надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice - GDP) и надлежащей практики хранения (Good Storage Practise - GSP), гармонизированных с европейскими, привели к уменьшению количества оптовых складов практически на 6%, сегодня насчитывается более 400 субъектов, имеющих лицензию на данный вид деятельности.

На протяжении 2013 г. Гослекслужбой Украины принято 819 решений о запрете реализации, хранения и применения некачественных, фальсифицированных и незарегистрированных лекарственных средств. В результате утилизировано или возвращено поставщику 1,7 млн упаковок лекарств стоимостью 56 млн грн. Всего за период 2009-2013 гг. к потребителю не допущено более 9,5 млн упаковок таких препаратов на общую сумму около 170 млн грн.

Как отметил докладчик, среди основных направлений деятельности Гослекслужбы Украины на 2014 г.:

* дальнейшая гармонизация регуляторной базы с законодательством ЕС;
* развитие европейской модели лицензирования импорта лекарственных средств в Украине;
* внедрение автоматизированной системы отслеживания лекарств в обращении (в частности, лекарств, которые закуплены за бюджетные средства);
* развитие системы государственного рыночного надзора в сфере обращения медицинских изделий;
* повышение качества фармацевтической помощи и внедрение основ GDP и надлежащей аптечной практики (Good harmacy Practice - GPP).

Гослекслужбой Украины регулярно разрабатываются и подаются в МЗ Украины и КМУ предложения относительно усовершенствования законодательства. Так, в частности, предлагается обеспечить свободный доступ на внутренний рынок и внесение в Государственный реестр лекарственных средств препаратов, лицензированных Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency - ЕМА). Соответствующим проектом постановления КМУ предусмотрено внесение изменений в действующий Порядок государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств, утвержденный постановлением КМУ от 26.05.2005 г. № 376.

Гослекслужба Украины поддерживает возможность ликвидации процедуры перерегистрации лекарственных средств, а также внедрения законодательной нормы относительно обязательности регистрации в Украине лекарственных средств с доказанной эффективностью.

С целью сохранения здоровья нации и предупреждения создания условий для увеличения числа наркозависимых среди молодежи Гослекслужба Украины настаивает на необходимости введения предметно-количественного учета для всех кодеинсодержащих лекарственных средств путем внесения изменений в приказ МЗ Украины от 19.07.2005 г. № 360.

Также предлагается сократить количество проверок субъектов хозяйствования путем принятия соответствующего постановления КМУ, которым будут пересмотрены критерии оценки степени риска от осуществления хозяйственной деятельности по производству, импорту, оптовой и розничной торговле лекарственными средствами и определения периодичности осуществления плановых мероприятий государственного надзора (контроля). Субъекты хозяйствования, отвечающие требованиям надлежащих практик и осуществляющие производство (изготовление) лекарственных средств в условиях аптеки, будут проверяться планово не чаще одного раза в 3 года; субъекты хозяйствования, осуществляющие хозяйственную деятельность по розничной торговле лекарственными средствами в селах, - не чаще одного раза в 5 лет. Также предложено передать функции аттестации провизоров профессиональным ассоциациям путем внесения изменений в положение о Гослекслужбе Украины.

Денис Гурак, директор Государственного учебного центра надлежащей производственной/дистрибьюторской практики, представил доклад «Влияние GMP на фармацевтический рынок Украины. Результаты и будущие ожидания».

С целью приведения отечественной системы контроля качества лекарственных средств в соответствие со стандартами ЕС за последние 3 года в законодательство были имплементированы многие европейские нормы.

На сегодня в Украине активно внедряются стандарты надлежащих практик. Так, с 2010 г. требования GMP стали обязательными для оте­чественных производителей лекарственных средств, а с февраля 2013 г. - и для зарубежных. Внедряется GDP, в ближайшей перспективе - введение GPP.

В 2011 г. Гослекслужба Украины присоединилась к Международной системе сотрудничества фармацевтических инспекций (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme - РIC/S), объединяющей страны с жесткой регуляторной политикой в сфере обращения лекарственных средств. В прошлом году Украина стала 38-м членом Европейской Фармакопеи, что позволяет принимать участие в разработке европейских стандартов качества лекарственных средств и укреплении сотрудничества с европейскими странами в этой сфере.

Гослекслужба Украина присоединилась к Системе сертификации качества фармацевтических продуктов для международной торговли ВОЗ, что способствует упрощению допуска препаратов отечественного производства на зарубежные рынки. Также начаты консультации с Европейской комиссией относительно подписания секторального соглашения о взаимном признании с ЕС результатов инспекций и контролей, что даст отечественным производителям возможность экспортировать свою продукцию в Европу без дополнительных технических барьеров.

Более подробно Д. Гурак остановился на последствиях, к которым привело введение GMP в Украине:

* уменьшение количества зарубежных производителей, чья продукция представлена на фармацевтическом рынке;
* увеличение доли украинских производителей (как в упаковках, так и в деньгах);
* уменьшение количества претензий к лекарственным средствам, связанных с их качеством;
* уменьшение на 20% количества украинских производителей;
* усовершенствование производственных процессов на предприятиях, следовательно, повышение уровня гарантии качества продукции;
* повышение конкурентоспособности лекарственных средств украинского производства не только на внутреннем, но и на внешних рынках;
* постоянный рост производства и экспорта отечественной продукции;

В будущем, по мнению эксперта, нас ожидают продолжение роста производства отечественных лекарств и их экспорта вне зависимости от внешнеполитического курса, а также выход на рынок новых зарубежных игроков и дальнейшая локализация производства. Однако эффективное развитие отрасли возможно только при условии дальнейшей гармонизации с ЕС, внедрением более жесткого регулирования и обязательного сотрудничества бизнеса и власти.

Достижения и перспективы системы регистрации лекарственных средств в Украине рассмотрела Елена Нагорная, генеральный директор ГЭЦ. Регуляторные требования к регистрации, принятые в Украине, разработаны в соответствии с  директивами ЕС, руководствами ЕМА, Международной конференции по гармонизации требований к качеству лекарственных средств (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH), рекомендациями ВОЗ. Основополагающим документом, в соответствии с которым проходит гармонизация национального законодательства по регулированию оборота лекарственных средств, является Директива 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС.

**Е. Нагорная напомнила, что 16.04.2013 г. вступил в силу приказ МЗ от 04.01.2013 г. № 3, которым утверждена новая редакция Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, отдельно выделено положение о Квалификационной комиссии МЗ Украины, а также отменено действие ряда приказов профильного министерства в сфере регистрации лекарственных средств и медицинских иммунобиологических препаратов, положения которых в целом вошли в новый порядок экспертизы.**

Генеральный директор ГЭЦ также обратила внимание присутствующих, что в соответствии с приказом № 3 с целью предоставления необходимой медицинской помощи населению во время лечения социально опасных болезней (туберкулез, ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты, а также редкостные заболевания) при регистрации оригинальных препаратов и лекарственных средств, которые прошли процедуру преквалификации ВОЗ и включены в перечень ВОЗ преквалифицированных лекарственных средств, могут применяться отдельные требования к материалам регистрационного досье. Так, не оплачивается стоимость экспертных работ (только государственный сбор), не проводится предрегистрационный контроль качества, на всех этапах исключаются задержки в «ожидании очереди».

Отечественные требования доказательства эквивалентности генерических препаратов (взаимозаменяемости) гармонизированы с современной мировой практикой. Если ранее выбор метода доказательства эквивалентности генерического лекарственного средства оставался за заявителем, то теперь, если эквивалентность генерика доказывается фармакокинетическими исследованиями (биоэквивалентность), заявитель обязан применить этот вид исследований к поданному им на регистрацию генерическому препарату.

Е. Нагорная также обратила внимание присутствующих, что с 17.03.2014 г. с целью обеспечения прозрачности деятельности ГЭЦ относительно процедуры государственной регистрации лекарственных средств утверждена форма Экспертного отчета по оценке лекарственного средства для общественности (разработан в соответствии с формой Summary for the Public of the European Public Assessment Report EMA).

После утверждения решения МЗ Украины о государственной регистрации лекарственного средства данный Отчет подается для публикации на официальном сайте ГЭЦ.

На сегодня экспертами ГЭЦ вместе с представителями профильных ассоциаций разработан проект новой редакции Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов, который передан на согласование в заинтересованные органы исполнительной власти. Проектом предусмотрено разграничить государственную регистрацию готовых препаратов с целью их допуска к медицинскому применению и государственную регистрацию активных фармацевтических ингредиентов для их отнесения к фармацевтической продукции при ввозе на таможенную территорию Украины. Также в проекте предложен отдельный подход к оценке досье на лекарственные средства, зарегистрированные ЕМА по централизованной процедуре.

Еще одно нововведение - замена предрегистрационного контроля качества лабораторными исследованиями, проводимыми с целью подтверждения воспроизведения методов контроля, представленных заявителем. Критерии направления на лабораторные испытания приведены в отдельном приложении. Кроме того, исключены лабораторные исследования лекарственных средств, поданных на перерегистрацию.

Вышеуказанным проектом предлагается введение графика подачи периодически обновляемых отчетов по безопасности, а также создания накопительного досье со всеми внесенными изменениями в исходное досье, поданное на регистрацию, в процессе жизненного цикла препарата.

Среди нововведений:

* введение нового раздела «Типы заявлений на государственную регистрацию лекарственных средств и требования к регистрационным досье»;
* введение требований к формату и содержанию регистрационных досье по основным типам заявлений, представленных в Директиве 2001/83/ЕС;
* упрощение процедуры регистрации вакцин и анатоксинов, которые прошли преквалификацию ВОЗ;
* введение особых требований к регистрационному досье на препараты генной и соматоклеточной терапии;
* необходимость подачи во время первой регистрации в Украине Плана управления рисками и мастер-файла системы фармаконадзора;
* подача текста маркировки первичной и вторичной упаковки отдельным документом, без привязки к методам контроля качества, текст должен быть идентичен информации, содержащейся в соответствующих разделах инструкции для медицинского применения, излагаться в доступном для потребителя виде.

ГЭЦ также разработан проект внесения изменений в Порядок государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств, утвержденный постановлением КМУ от 26.05.2005 г. № 376, которым предложено проводить одноразово перерегистрацию через 5 лет, а затем выдавать бессрочное регистрационное свидетельство.

Марина Дмитриева, старший научный сотрудник отдела Государственной Фармакопеи Украины ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», рассказала о втором издании Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ).

ГФУ - правовой акт, который содержит фармакопейные статьи, общие требования к лекарственным средствам, а также методики их контроля. Требования ГФУ обязательны для всех предприятий Украины, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства. При регистрации препаратов в Украине, в случае отсутствия соответствующих монографий ГФУ, допускается применение стандартов, прежде всего, Европейской Фармакопеи, затем других фармакопей, в том числе США и Великобритании.

За период 2001-2011 гг. разработано и издано 5 томов ГФУ - первое издание и 4 дополнения. Докладчик подчеркнула, что в современных условиях международной глобализации и интеграции разработка сугубо национального стандарта привела бы к изоляции Украины от мирового фармакопейного процесса. Подобного рода Фармакопея бессмысленна как для отечественных производителей, так и для отечественных уполномоченных органов.

В связи с курсом на интеграцию в ЕС обос­нованным и логичным является курс на гармонизацию ГФУ с Европейской Фармакопеей. В то же время ГФУ содержит национальные монографии, отражающие отечественный опыт стандартизации лекарственных средств, не представленные в Европейской Фармакопее, но актуальные для Украины.

С 2012 г. начата работа по подготовке 2-го издания ГФУ, которое будет содержать как актуализированные тексты, так и новые монографии. Оно будет состоять из 3 томов:

1. Общие статьи и методы анализа.

2. Монографии на субстанции.

3. Готовые лекарственные средства, растительное сырье и растительные препараты, биологические препараты, гомеопатические, экстемпоральные препараты, диетические добавки.

Доклад о подготовке предприятий к GMP-инспектированию и ожидания инспектора представил Алексей Сухомлинов, заместитель директора по качеству Государственного учебного центра надлежащей производственной/дистрибьюторской практики, а Юрий Подпружников, профессор кафедры управления качеством Национального фармацевтического университета, раскрыл тему несоответствий, выявляемых GMP-инспекциями.

Выступление Надежды Жуковой, начальника Управления экспертизы материалов по биоэквивалентности ГЭЦ, было посвящено биоэквивалентности как гарантии доказательства эффективности, безопасности и качества генерического препарата.

Она начала доклад с рассмотрения этапов создания отечественной нормативной базы по вопросам эквивалентности. Впервые данное понятие было введено в приказе МЗ Украины от 26.08.2005 г. № 426.

Подходы к выбору метода доказательства биоэквивалентности определены

Н. Жукова рассмотрела методы оценки биоэквивалентности и критерии их выбора. Так, сравнительные фармакокинетические исследования проводят для препаратов системного действия, для которых возможно определить концентрацию действующего вещества в биологических жидкостях; сравнительные фармакодинамические исследования - для препаратов, для которых невозможно определить концентрацию действующего вещества в биологических жидкостях, но возможно оценить значимые фармакодинамические показатели.

Сравнительные клинические исследования необходимо проводить для препаратов, для которых невозможно определить фармакокинетические параметры или получить соответствующие фармакодинамические точки, а исследования in vitro по биофармацевтической системе классификации (процедура «биовейвер») - для препаратов в твердой дозированной форме немедленного высвобождения системного действия.

Более подробно была рассмотрена процедура «биовейвер» - проведение сравнительных исследований in vitro на основании биофармацевтической системы классификации с использованием теста «Растворение» для подтверждения эквивалентности генерического и референтного лекарственных средств в твердой лекарственной форме для перорального приема немедленного высвобождения с целью регистрации генерического лекарственного препарата без проведения исследований in vivo.

Система биофармацевтической классификации базируется на растворимости в воде и степени проникновения действующего вещества в стенку кишечника. Согласно этой системе активные фармацевтические ингредиенты делятся на 4 класса:

I - высокая растворимость, высокая проникающая способность;

II - низкая растворимость, высокая проникающая способность;

III - высокая растворимость, низкая проникающая способность;

IV - низкая растворимость, низкая проникающая способность.

Проведение процедуры «биовейвер» согласно рекомендациям ВОЗ возможно для препаратов I, II, III классов; по рекомендациям EMA - для I класса, III класса; FDA - для I класса. В Украине с 16 апреля 2013 г. придерживаются рекомендаций EMA.

Наталья Литвиненко, заместитель начальника Управления лицензирования и сертификации производства - начальник отдела лицензирования производства и контроля за соблюдением лицензионных условий Гослекслужбы Украины, представила результаты первых проверок субъектов хозяйствования, осуществляющих деятельность по импорту лекарственных средств. Она отметила, что перед присоединением Украины к PIC/S исполнительным комитетом этой организации изучалась нормативно-правовая база в сфере обращения лекарственных средств, после чего было отмечено, что в Украине отсутствует процедура лицензирования импортеров лекарственных средств. Украинская сторона пообещала закрепить законодательно данное положение, что и произошло в 2013 г.

Внедрение лицензирования импорта осуществляется в два этапа. Первый этап, подразумевающий введение упрощенной процедуры лицензирования импорта лекарственных средств, был осуществлен до 1 декабря 2013 г.

Второй этап предусматривает пошаговую имплементацию требований GMP в Лицензионные условия внедрения хозяйственной деятельности по импорту лекарственных средств.

С 1 декабря 2013 г. введены в действие:

Отменен приказ МЗ Украины от 30.05.2013 г. № 453 «Об утверждении изменений к Лицензионным условиям осуществления хозяйственной деятельности по импорту лекарственных средств».

Гослекслужба Украины определена органом лицензирования хозяйственной деятельности по импорту лекарственных средств (постановление КМУ от 11.02.2013 г. № 103).

Ежеквартально на сайте регуляторного органа публикуются планы проверок импортеров. В I кв. 2014 г. проведено 10 таких проверок. Однако по факту их было проведено только 5, так как на момент проверки 5 лицензиатов аннулировали свои лицензии. Поскольку большинство импортеров имеют лицензию и на оптовую торговлю, эти 2 вида проверки осуществляются параллельно, чтобы меньше нагружать субъекта хозяйствования. Все проверенные лицензиаты подтвердили соответствие Лицензионным условиям осуществления хозяйственной деятельности по импорту лекарственных средств, были выявлены незначительные проблемы, касающиеся документации, обучения персонала, вопросов хранения продукции, но критических нарушений не зафиксировано. Во II кв. запланировано 6 проверок, часть из них уже проведена. Выявлен 1 инцидент, когда в заявке на получение лицензии была указана недостоверная информация.

Алексей Литвиненко, начальник отдела связей с общественностью и СМИ информационно-аналитического управления Гослекслужбы Украины, рассказал о внедрении автоматизированной системы отслеживания упаковок лекарственных средств в обороте. Он отметил, что присвоение уникальных числовых идентификаторов позволит отслеживать и идентифицировать лекарственное средство в режиме реального времени, получая информацию о том, где, когда и кем произведен препарат, о конечном сроке годности, наличии и подлинности лекарственных средств.

Система позволит обеспечить предотвращение попадания к потребителю фальсифицированных лекарственных средств, поскольку при выявлении таких фактов можно оперативно прекратить реализацию серии или конкретной упаковки лекарственного средства. Привлечение производителей, дистрибьюторов и аптечных сетей позволит выявлять контрафактную продукцию, контролировать передачу упаковок на утилизацию, вести учет и контроль перемещения продукции, обеспечить создание базы данных для рыночного надзора и других аналитических возможностей для прогнозирования.

По словам А. Литвиненко, предварительный мониторинг показал, что средняя стоимость одной метки при прямом нанесении на вторичную упаковку лекарственного средства составляет около 1 коп., при наклеивании (стикеровании) - около 2,6 коп.

Автоматизированная система также обеспечит прозрачный процесс возмещения (реимбурсации) стоимости лекарственных средств, а также позволит более четко прогнозировать государственные закупки препаратов для сети лечебных и лечебно-профилактических учреждений.

Первая очередь автоматизированной системы отслеживания в обращении лекарственных средств от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки (кодификации) и идентификации лекарственных средств начата в декабре 2012 г.

В феврале 2013 г. приказом Гослекслужбы Украины создана Рабочая группа по проработке вопроса об организации первой очереди автоматизированной системы, в состав которой вошли представители зарубежного и отечественного производителя лекарственных средств, компании-дистрибьютора, а также сети коммунальных аптек.

Уже в июле 2013 г. в Гослекслужбе Украины состоялась публичная апробация работы автоматизированной системы отслеживания в обращении лекарственных средств и демонстрация работы системы для СМИ, а в декабре 2013 г. с помощью демо-стенда представителям фармацевтического рынка были продемонстрированы рабочие процессы, происходящие при перемещении промаркированных двумерным штрих-кодом упаковок лекарственных средств при поставках от производителя, дистрибьютора в розничную сеть. Определены субъекты хозяйствования, которые примут участие в реализации тестовой партии промаркированных лекарственных средств.

В 2014 г. будут расширены возможности системы по использованию электронной цифровой подписи, увеличен перечень участников системы и наименований лекарственных средств, продолжено наполнение портала, внесены изменения в действующее законодательство, осуществлено подключение к Государственному реестру лекарственных средств ГЭЦ для проверки регистрационного свидетельства и к депозитарию «Ассоциации товарной нумерации Украины «ДЖИЕС1 Украина».

В 2015 г. продолжится внедрение программного продукта для обеспечения создания третьей очереди автоматизированной системы отслеживания в обращении лекарственных средств от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки (кодификации) и идентификации лекарственных средств, а также построение комплексных систем защиты информации.

Ирина Дидух, заместитель директора ГП «Центральная лаборатория по анализу качества лекарственных средств и медицинской продукции», рассказала участникам мероприя­тия о роли и месте Центральной лаборатории по анализу качества лекарственных средств и медицинской продукции в общеевропейской сети контрольных лабораторий. Она была основана в 1998 г. по распоряжению Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств как официальная лаборатория для анализа лекарств на рынке Украины. Кроме непосредственного проведения анализа на лабораторию была возложена консультационная и методологическая деятельность среди всех лабораторий областных инспекций.

С 2004 г. лаборатория стала государственным предприятием, и в том же году первой из лабораторий Украины аккредитована Государственной службой лекарственных средств и изделий медицинского назначения на право проведения анализа препаратов. С 2008 г. деятельность лаборатории была расширена за счет анализа качества изделий медицинского назначения.

Участники конференции приняли активное участие в обсуждении докладов, а также получили дипломы.

Подводя итоги, Э. Данилюк выразил уверенность, что состоявшиеся дискуссии были плодотворными и стали хорошей основой для активных шагов по обеспечению качества лекарственных средств на каждом предприятии, представители которых посетили конференцию.

Анна Бармина,   
фото Сергея Бека

[Аптека (Киев)](http://www.apteka.ua/article/295228)

|  |
| --- |
| **«ISO — ще один крок у напрямку сучасних європейських стандартів» — Олена Нагорна, генеральний директор Державного експертного центру –** *Аптека.ua*- 10.07.2014 17:50:00 |

***[Оглавление](" \l "article_toc84)***

У червні поточного року Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України» (далі — Центр) пройшов сертифікацію на відповідність системи менеджменту якості вимогам міжнародного стандарту ISO 9001:2008. Чинний від 30.06.2014 р. сертифікат № 12 100 48196 TMS, виданий Органом з сертифікації TUV ZUD Management Service GMbH, який засвідчує, що Центр впровадив та використовує систему менеджменту якості у галузі надання експертних послуг у сфері доклінічного вивчення, клінічних досліджень, державної реєстрації та обігу лікарських засобів. Це доводить, що вся діяльність Центру є прозорою та такою, що відповідає міжнародним нормам. Звіт аудиту (№ 707026491), проведеного у Центрі аудиторами ТОВ «Technical and Management Services LLC», підтверджує, що вимоги ISO 9001:2008 у Центрі виконані.

Політика Центру у сфері якості належно сформульована, узгоджена з цілями та сферою діяльності підприємства та спрямована на запровадження належної регуляторної практики (Good Regulatory Practices — GRP), постійне поліпшення системи менеджменту якості з урахуванням уже існуючого власного та міжнародного досвіду, забезпечення ефективного функціонування системи менеджменту якості відповідно до вимог міжнародного стандарту ISO 9001:2008, підвищення якості послуг, що отримують суб’єкти господарювання (заявники, виробники, лікарі, пацієнти, споживачі), а також оптимізації процесів управління.

Першочерговим завданням Центру є участь у державній реєстрації лікарських засобів в Україні, а саме: проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби з метою підтвердження того, що заплановані ефективність, безпека та якість препаратів, що реєструються, належним чином доведені відповідними дослідженнями.

Державна реєстрація лікарських засобів в Україні — це процедура, яка дає можливість допускати до медичного застосування тільки ті препарати, які мають належним чином доведену ефективність, безпеку і якість, та захистити фармацевтичний ринок від недоброякісної, небезпечної чи навіть шкідливої продукції.

Державна реєстрація проводиться відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» та постанови Кабінету Міністрів від 26 травня 2005 р. № 376. Зазначені нормативні акти на сьогодні не повністю відповідають сучасним європейським підходам до регулювання обігу лікарських засобів та, незважаючи на низку внесених до них змін, потребують оновлення. Зокрема, відповідно до постанови КМУ № 376 державна реєстрація (перереєстрація) лікарських засобів здійснює­ться на підставі результатів експертизи реєстраційного досьє та контролю його якості, проведених Центром. Тобто його діяльність у процесі державної реєстрації не обмежується проходженням експертизи реєстраційного досьє у консультативно-експертних групах, а є комплексним процесом, який включає декілька етапів експертиз — попередню та спеціалізовану — у різних підрозділах Центру відповідно до категорії лікарського засобу та реєстраційної процедури, а також обов’язковий контроль якості як при реєстрації, так і при перереєстрації. Контроль якості є одним з чинників, які провокують недотримання термінів експертизи при реєстрації та перереєстрації лікарських засобів через утворення черг для його проведення. Саме ця процедура залежить не тільки від людського фактора, а й від складності методів випробувань, природи речовини, що аналізується, специфічності лікарської форми.

Така ж норма щодо контролю якості при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів міститься і в наказі МОЗ України від 26 серпня 2005 р. № 426 (у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3). Півроку тому Центром було ініційовано внесення змін до постанови КМУ № 376 та наказу МОЗ № 426 щодо скасування передреєстраційного контролю якості лікарських засобів (враховуючи те, що така процедура не передбачена законодавством ЄС у сфері реєстрації лікарських засобів), але досі ці зміни не розглянуто, а Центр має дотримуватися норм чинного законодавства.

Крім того, наказом МОЗ України від 09.02.2012 р. № 98 затверджені Регламент взає­модії Управління розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров’я та Державного експертного центру МОЗ України щодо підготовки наказів МОЗ України про державну реєстрацію (перереєстрацію) та форма експертних висновків щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу. Складається враження, що про існування цього наказу експертам фармацевтичного ринку та громадськості невідомо, а процедура передачі Центром експертних звітів до МОЗ вважається формальною та швидкою. Та це і зрозуміло, адже наказ МОЗ № 98 не був винесений на громадське обговорення на офіційному сайті МОЗ, не проходив погодження у Державному комітеті з регуляторної політики та не реєструвався у Мін’юсті, проте виконання положень (саме положень, а не норм через відсутність реєстрації у Мін’юсті) цього наказу є обов’язковим. Така взаємодія є ще одним чинником затримки реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а саме: експертні висновки, що складаються Центром, підлягають ще одному оцінюванню службовцями (не експертами) управління МОЗ, по суті, повторній експертизі, та дуже часто повертаються у Центр на так зване до­опрацювання, яке вважається чиновникам необхідним. Це може займати не один тиждень до моменту внесення лікарських засобів у наказ МОЗ України про їх державну реєстрацію (перереєстрацію).

Щодо експертів, які проводять спеціалізовану експертизу реєстраційних матеріалів у Центрі. Відповідно до положень наказу МОЗ України від 12.05.2010 р. № 393 «Про затвердження Вимог до кваліфікації експертів з питань реєстрації лікарських засобів, Порядку їх атестації та Положення про Комісію з атестації експертів з питань реєстрації лікарських засобів» експерти, які беруть участь у спеціалізованій експертизі реєстраційних матеріалів, мають пройти атестацію у Міністерстві охорони здоров’я України.

На виконання наказу МОЗ № 393 наказом Центру від 27.09.2012 р. № 219 було створено комісію з підтвердження кваліфікації експертів, які проводять первинну, попередню та спеціалізовану експертизу. У 2012–2013 рр. попередньо перед атестацією у МОЗ співробітники усіх експертних підрозділів Центру, які проводять первинну, попередню та спеціалізовану експертизу, пройшли атестацію, яку здійснювала атестаційна комісія Центру. Всього підтвердження кваліфікації у Центрі отримали 130 штатних працівників та 67 позаштатних. Відповідні документи (атестаційні картки експертів, витяги з протоколів тощо) направлені до Комісії з атестації експертів з питань реєстрації лікарських засобів при МОЗ Украї­ни (далі — Комісія МОЗ).

Відповідно до напрямків терапевтичної дії (за фармакотерапевтичною класифікацією) лікарських засобів у Центрі функціонують 17 консультативно-експертних груп. Їх очолюють члени-кореспонденти та академіки Національної академії медичних наук України, тобто спеціалісти, які мають значний дос­від у лікуванні пацієнтів з тією чи іншою патологією та є провідними фахівцями на рівні МОЗ України.

У свою чергу, у Центрі створено Науково-атестаційну раду, що рекомендує до атестації Комісією МОЗ експертів, які проводять спеціалізовану експертизу ефективності та безпеки лікарських засобів. Головою Науково-атестаційної ради призначено академіка НАМН та НАН, професора І.М. Трахтенберга. На сьогодні проведено 11 засідань Науково-атестаційної ради Центру, під час яких було визначено рівень професійної підготовки позаштатних експертів консультативно-експертних груп із спеціалізованої експертизи безпеки та ефективності лікарських засобів. Усі документи передані до секретаріату Комісії МОЗ. Протягом 2012–2013 рр. Центр не­одноразово (16 письмових звернень) звертався до МОЗ з проханням повідомити про початок роботи Комісії МОЗ з атестації експертів.

У 2014 р. Центр листом від 29.05.2014 р. № 15/228/Д звертався до нового керівництва МОЗ із пропозицією оновлення складу Комісії з атестації експертів з питань реєстрації лікарських засобів у зв’язку із кадровими змінами, що відбулися у МОЗ України та Центрі, а також із проханням повідомити Центр про місце та терміни проведення наступної атестації, але станом на сьогодні відповіді від МОЗ України не отримано.

Виникають питання щодо термінів розгляду реєстраційних матеріалів у Центрі. Звичайно, окремі подовження термінів не виключені через низку факторів. Проте Центр дотримує­ться встановлених чинним законодавством термінів експертизи. **Хочемо звернути увагу, що наказом МОЗ України № 426 врегульовано процедуру реєстрації оригінальних (інноваційних) лікарських засобів (молекула не представлена на ринку України) для лікування соціально небезпечних хвороб (туберкульоз, ВІЛ/СНІД, вірусні гепатити, а також лікарських засобів з оригінальною молекулою для лікування рідкісних захворювань), що були зареєстровані в країнах, регуляторні органи яких застосовують високі стандарти якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та лікарських засобів для лікування туберкульозу або ВІЛ/СНІДу, що пройшли процедуру прекваліфікації та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів.** Експертиза реєстраційних досьє таких лікарських засобів проводиться позачергово та не передбачає додаткових дій, таких як надання зауважень заявнику та передреєстраційний контроль якості. Ця експертиза включає перевірку матеріалів наданого реєстраційного досьє на відповідність даним, викладеним у експертному звіті регуляторного органу краї­ни походження лікарського засобу або звіту ВООЗ, та може потребувати доповнення реєстраційного досьє документами, яких не вистачає для встановлення такої відповідності.

Рекомендації щодо реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу розглядаються під час засідань дорадчих органів Центру — Науково-експертної та Науково-технічної ради. На сьогодні до складу Науково-експертної ради входять висококваліфіковані спеціалісти — академіки, члени-кореспонденти НАН України, професори, доктори та кандидати наук. Порядок денний розсилається електрон­ною поштою кожному з членів дорадчих органів за 1–2 дні до засідання, що забезпечує необхідний час для ознайомлення з переліками лікарських засобів, які пропонуються до державної реєстрації (перереєстрації). Під час презентації лікарського засобу перед голосуванням будь-який з членів Науково-експертної та Науково-технічної ради має можливість ставити питання, які стосуються лікарського засобу, що пропонується до державної реєстрації (перереєстрації).

Щодо впровадження європейської практики прийняття рішень, яка передбачає розгляд оціночного звіту, то практично таку ж суть мають засідання дорадчих органів Центру. А якщо розглядати так званий оціночний звіт, затверджений наказом МОЗ України № 98, то інформація, яка вимагається цим звітом, не може вважатися науковою, а є тільки відповідями на запитання, чи достатньо тих чи інших матеріалів реєстраційного досьє для проведення експертизи, та ніяк не відображає суті роботи експерта.

Потрібно визнати, що законодавство у сфері обігу лікарських засобів в Україні містить застарілі норми та потребує змін. Центр зі свого боку виступив з ініціативою переглянути чинний наказ МОЗ України № 426 щодо порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів. У результаті спільної роботи з учасниками вітчизняного фармацевтичного ринку, Європейської Бізнес Асоціації та Асоціації виробників інноваційних ліків «АПРАД» було розроблено нову редакцію вищезазначеного наказу, яка є максимально гармонізованою з європейським законодавством, зокрема з Директивою 2001/83/ЕС зі змінами.

Основними елементами нової редакції наказу № 426 є чітке визначення основних типів заяв про державну реєстрацію та формату реєстраційного досьє, що їм відповідає; приведення процедури перереєстрації лікарських засобів до європейських вимог, зокрема перереєстрація буде одноразовою через 5 років після реєстрації лікарського засобу на підставі оцінки нових даних щодо співвідношення користь/ризик цього лікарського засобу; внесено можливість подання певних змін типу ІА за повідомленням; скасовано контроль якості при реєстрації та перереєстрації лікарських засобів; запропоновано спрощену експертизу для усіх лікарських засобів, що зареєстровані Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) за централізованою процедурою, та для прекваліфікованих ВООЗ вакцин.

Крім того, новою редакцією наказу МОЗ України № 426 затверджується легітимність діяльності дорадчих органів Центру у процесі державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також визначено обов’язкове оприлюднення експертного звіту щодо кожного лікарського засобу, який пройшов процедуру реєстрації.

Хочемо нагадати, що близько місяця тому фармацевтична спільнота стала свідком звинувачень у бік Центру стосовно проведення «безпідставної реєстрації понад 120 онкологічних лікарських засобів» (до Центру надійшов запит від громадських організацій). У цьому запиті були наведені торгові найменування певних препаратів окремих фірм із вимогою негайно припинити дію їх реєстраційних посвідчень через порушення чинного законодавства при реєстрації.

МОЗ України була проведена перевірка цієї інформації та надана обґрунтована відповідь щодо безпідставності таких звинувачень (із текстом відповіді Центру можна ознайомитися на його офіційному сайті). Таким чином, як не сумно констатувати, але «тендерні війни» за онкологічні лікарські засоби продовжуються. Причому як знаряддя для лобіювання інтересів певних осіб використовуються і громадські організації, і колишні керівники Центру, й інші засоби тиску на експертну установу.

Зі свого боку Центр вважає за необхідне попередити, що експертиза реєстраційних матеріалів на лікарські засоби будь-яких фармакотерапевтичних груп, у тому числі й онкологічних, проводиться і буде проводитися чітко у рамках чинного законодавства.

З метою підвищення ефективності діяльності та якості послуг, що надаються замовникам (суб’єктам господарювання — заявникам, виробникам, лікарям, пацієнтам, споживачам), та забезпечення прозорості процесу надання послуг — прозорості проведення експертизи — в межах, визначених законодавством у сфері реєстрації лікарських засобів, Центром:

взято участь у розробці Настанови СТ-Н 42-1.1:2013 «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика», затвердженої наказом МОЗ України від 28.03.2013 р. № 247;

розроблено та затверджено наказом МОЗ 5 настанов з якості біологічних/біотехнологічних продуктів, у тому числі біосимілярів;

розроблено та подано на затвердження до МОЗ настанови з фармацевтичної розробки педіатричних лікарських засобів та щодо пластикових матеріалів для первинної упаковки;

постійно проводиться робота з удосконалення законодавства України у сфері реєстрації лікарських засобів та адаптації його до європейських норм, зокрема розроблено нову редакцію наказу МОЗ № 426 та передано до МОЗ для затвердження;

постійно проводяться навчальні семінари для суб’єктів господарювання — заявників, виробників, лікарів, пацієнтів, споживачів.

Олена Нагорна, генеральний директор Центру, зазначила: «Наша стратегія та місія залишаються незмінними — розвивати систему нагляду за безпекою ліків, а також удосконалювати процедуру експертизи і реєстрації лікарських засобів в Україні задля виконання масштабного державного завдання — покращення та збереження здоров’я нації».

За матеріалами,

наданими Центром

<http://www.apteka.ua/article/298798>

[Аптека.ua](http://www.apteka.ua/article/298798)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Название источника** | **Количество материалов** | **Количество знаков** |
| **ВИЧ** | **22** | **60538** |
| "Remedium.Ru | 1 | 2153 |
| DailySmi.net | 3 | 9361 |
| INFOX | 1 | 3421 |
| Likar.Info | 1 | 854 |
| Mednovosti.Ru | 2 | 6290 |
| Medstrana.com | 2 | 3242 |
| Аптека.ua | 1 | 2643 |
| Медфармконнект | 3 | 13512 |
| Сomplexdoc.ru | 5 | 11086 |
| УНИАН - Здоровье (health.unian.net) | 1 | 837 |
| Украинский Медицинский Журнал (Часопис) | 1 | 3645 |
| Урядовий портал | 1 | 3494 |
| **Гепатит** | **32** | **101746** |
| "GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр" | 2 | 9166 |
| "Remedium.Ru | 2 | 3575 |
| "ИНФАРМ. Фармацевтический портал" | 2 | 11050 |
| DailySmi.net | 1 | 3534 |
| Health-ua.org | 2 | 3400 |
| Likar.Info | 1 | 2507 |
| Mednovosti.Ru | 1 | 4789 |
| Medstrana.com | 1 | 3880 |
| Pharma.net. | 1 | 2487 |
| Аптека.ua | 1 | 3892 |
| Здоровье Украины (www.health-ua.org) | 1 | 1882 |
| Медфармконнект | 6 | 13881 |
| Сomplexdoc.ru | 10 | 35715 |
| Украина-Сегодня | 1 | 1988 |
| **Европейские стандарты** | **3** | **63973** |
| Аптека (Киев) | 2 | 48764 |
| Аптека.ua | 1 | 15209 |
| **Туберкулез** | **12** | **43649** |
| "GIAC.Ru Глобальный информационно-аналитический центр" | 1 | 5127 |
| "Remedium.Ru | 2 | 10331 |
| "ИНФАРМ. Фармацевтический портал" | 1 | 3927 |
| INFOX | 1 | 3220 |
| Mednovosti.Ru | 2 | 10487 |
| Medstrana.com | 1 | 1578 |
| Аптека.ua | 1 | 2580 |
| Медфармконнект | 1 | 2228 |
| УНИАН | 1 | 1718 |
| УНИАН - Здоровье (health.unian.net) | 1 | 2453 |
| **иммунология** | **10** | **50175** |
| INFOX | 1 | 1932 |
| Medstrana.com | 1 | 23796 |
| Аптека (Киев) | 1 | 13185 |
| Медфармконнект | 1 | 1619 |
| Сomplexdoc.ru | 5 | 7919 |
| Фармацевтический вестник (pharmvestnik.ru) | 1 | 1724 |
| **научные статьи** | **5** | **117341** |
| Medstrana.com | 1 | 31535 |
| Украинский Медицинский Журнал (Часопис) | 4 | 85806 |