

2022 Том / Volume X

№ 3

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология
и биотехнология**
Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

**Фармацевтическая
и токсикологическая химия**
Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

**Фармакология и клиническая
фармакология**
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**
Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**
Organization and Economy
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент
медицины**
Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,
научные школы, история
фармации и фармакологии**
Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology

НЕЗАВИСИМАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ООО «Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»

Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики является независимой исследовательской организацией (ООО «ИКЭЭФ»), которая с 2014 года занимается научно-исследовательской деятельностью в области оценки технологий здравоохранения (ОТЗ).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИКЭЭФ

- ✓ комплексная оценка медицинских технологий, в том числе подготовка Предложений на включение в ограничительные перечни;
- ✓ фармакоэпидемиологические исследования, оценка реальной клинической практики;
- ✓ консультационные услуги, организация и проведение методических семинаров.

Анализ эффективности и безопасности медицинских технологий

- систематический обзор литературы
- мета-анализ
- не прямые и смешанные сравнения
- сетевой мета-анализ

Фармакоэкономический анализ

- анализ стоимости болезни / социально-экономическое бремя
- анализы «затраты-эффективность», «затраты-полезность», «минимизации затрат»
- анализ влияния на бюджет регионального и федерального уровня

Фармаконадзор

- мониторинг и оценка данных по безопасности
- ведение документации по фармаконадзору (Мастер-файл, СОП и др.)
- подготовка отчетов по безопасности (РООБ, ПООБ, ПУР и др.)

Деятельность ИКЭЭФ осуществляется в соответствии с рекомендациями ведущих международных организаций в сфере ОТЗ.

Институт сотрудничает с учреждениями системы здравоохранения и с экспертами различных областей медицины.

ОПЫТ:

- ✓ Более 110 исследований
- ✓ Более 90 публикаций
- ✓ Более 30 партнеров
- ✓ 8 лет работы

КОНТАКТЫ:

141008, Московская область, г. Мытищи,
Новомытищинский проспект, д. 21/6, icseer@inbox.ru, 8-926-453-01-83

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 10, Выпуск 3, 2022

Свидетельство регистрации СМИ:
ПИ №ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор

Петров Владимир Иванович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров Александр Александрович доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Черников Максим Валентинович доктор медицинских наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

Куркин Владимир Александрович доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров Ифрат Назимович профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Фармацевтическая технология и биотехнология

Саканян Елена Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер Ивона PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

Ханферьян Роман Авакович доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске Паскаль MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи Коррадино профессор, MD, PhD, г. Генуя, Италия

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

Наркевич Игорь Анатольевич доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Сомасундарам Субраманиан MD, Россия/Индия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Корректор: Мищенко Екатерина Сергеевна, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко Марина Александровна, г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства: 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, КиберЛенинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Universit  de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит»,

410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

  ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2022

  Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2022

  Авторы, 2022

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume X, Issue 3, 2022

The mass media registration certificate:

ПИ №ФС77–67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov Academian RAS, PhD (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Maxim V. Chernikov PhD (Medicine), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov PhD (Pharmacy), Professor of the RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan PhD (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet MD, PhD Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino Professor, MD, PhD, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Igor A. Narkevich PhD (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Somasundaram Subramanian MD, Russia/India

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia N., PhD (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Proofreader: Mischenko Ekaterina S., Pyatigorsk, Russia

Translator: Davydenko Lubov G., PhD (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue. Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Amirit" in accord with provided materials, 410004, Saratov, 88, Chernishevsky Str.

© Volgograd State Medical University, 2022

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2022

©Authors, 2022

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОБЗОР / REVIEW

<i>Г.С. Баркаев, Т.И. Кабакова, А.Б. Горячев</i> КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ПОНЯТИЯ «ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»	<i>G.S. Barkaev, T.I. Kabakova, A.B. Goryachev</i> CLUSTER ANALYSIS OF INTEGRATED “DRUG SUPPLY” CONCEPT	232	232
---	---	-----	-----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

Фармакогнозия, ботаника / Pharmacognosy, Botany

<i>А.Р. Мубинов, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, С.Д. Колпакова, А.В. Жестков</i> ФИТОХИМИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТРАВЫ ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ (<i>NIGELLA SATIVA</i> L.).....	<i>A.R. Mubinov, V.A. Kurkin, E.V. Avdeeva, S.D. Kolpakova, A.V. Zhestkov</i> PHYTOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE <i>NIGELLA SATIVA</i> L. HERBS STUDY.....	244	244
---	---	-----	-----

Фармацевтическая технология и биотехнология / Pharmaceutical Technology and Biotechnology

<i>Е.Б. Сысуюев, Э.Ф. Степанова, В.Д. Носкова</i> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ НА БАЗЕ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА.....	<i>E.B. Sysuev, E.F. Stepanova, V.D. Noskova</i> OPTIMIZATION TECHNOLOGY OF FAT-SOLUBLE VITAMINS PRODUCTION BASED ON ALKALINE HYDROLYSIS.....	255	255
---	--	-----	-----

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов</i> ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19	<i>V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov</i> POLYPHARMACY IN MANAGMENT OF IN-PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)	267	267
<i>И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова</i> КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АТЕЗОЛИЗУМАБ, ВЕМУРАФЕНИБ И КОБИМЕТИНИБ С КОМБИНАЦИЕЙ НИВОЛУМАБ И ИПИЛИМУМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	<i>I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova</i> CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF ATEZOLIZUMAB + VEMURAFENIB + COBIMETINIB COMBINATION AND NIVOLUMAB + IPILIMUMAB COMBINATION: ADMINISTRATION IN METASTATIC MELANOMA TREATMENT WITH BRAF-CONFIRMED MUTATION IN ADULT PATIENTS	278	278
<i>Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, С.Е. Ушакова, К.Я. Заславская, А.А. Одегова, В.В. Попова, М.Е. Невретдинова, А.Ф. Вербовой, П.А. Белый</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИБУТРАМИНСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	<i>T.Yu. Demidova, M.Ya. Izmailova, S.E. Ushakova, K.Ya. Zaslavskaya, A.A. Odegova, V.V. Popova, M.E. Nevretdinova, A.F. Verbovoy P.A. Bely</i> EVALUATION OF WEIGHT REDUCTION EFFICACY AND SAFETY OF SIBUTRAMIN-CONTAINING DRUGS IN PATIENTS WITH ALIMENTARY OBESITY.....	290	289

УДК 615.19:001.4



КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ПОНЯТИЯ «ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»

Г.С. Баркаев¹, Т.И. Кабакова², А.Б. Горячев³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 367000, Россия, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

³ Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: abgor61@gmail.com

Получена 17.12.2021

После рецензирования 25.04.2022

Принята к печати 20.05.2022

Цель. Уточнение структуры и содержания предметной области профессионального термина «лекарственное обеспечение» для углубления и конкретизации понятийного аппарата в сфере фармацевтической деятельности.

Материалы и методы. В обзоре представлен анализ 389 заголовков научных фармацевтических публикаций за периоды 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг. Выбор публикаций осуществлялся методом случайной выборки при помощи словосочетаний: «лекарственное обеспечение», «лекарственная помощь», «обеспечение лекарственными препаратами», «фармацевтическая помощь», «лекарственное обслуживание», «лекарственное снабжение» и их англоязычных аналогов в российских и зарубежных электронных источниках информации. Методической базой исследования выбрали кластерный анализ предметной области понятия «лекарственное обеспечение» по методике, предложенной Э.А. Коржавых и И.В. Вороновичем. Под кластером в настоящем исследовании понимали совокупность публикаций, в которых одновременно цитировалась определенная пара терминов с установленной частотой социтирования.

Результаты. При анализе публикаций сформировали два кластера понятия «лекарственное обеспечение» по указанным временным периодам. Сравнение кластеров показало рост активности научных исследований по расширению структуры и содержания предметной области понятия «лекарственное обеспечение». Для современного кластера отобрали 124 социтируемые пары лексических единиц, которые сгруппировали по 9-ти уровням иерархии по силе связи с интервалом 10 единиц и частотой упоминания термина «лекарственное обеспечение». На заключительной стадии сформировали графическую модель кластера понятия «лекарственное обеспечение». Установили, что лексические единицы, входящие с первого по пятый уровень, являются ядром кластера понятия «лекарственное обеспечение» как наиболее стабильная часть лексического массива, на которую целесообразно опираться при разработке определения для исследуемого понятия.

Заключение. Таким образом, предметное поле понятия «лекарственное обеспечение» характеризуется научными исследованиями, отражающими социально-экономическую значимость изучаемых объектов сферы фармацевтической деятельности, а его содержание – высоким уровнем фармацевтического знания, которым описываются наиболее устойчивые элементы, позволяющие сформулировать адекватное определение дефиниции «лекарственное обеспечение».

Ключевые слова: лекарственное обеспечение; фармацевтическое исследование; кластерный анализ; кластер; лексика; лексическая единица

Список сокращений: ЛО – лекарственное обеспечение; УЭФ – управление и экономика фармации; ЛЕ – лексическая единица.

Для цитирования: Г.С. Баркаев, Т.И. Кабакова, А.Б. Горячев. Кластерный анализ комплексного понятия «лекарственное обеспечение». *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):232-243. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-232-243

© Г.С. Баркаев, Т.И. Кабакова, А.Б. Горячев, 2022

For citation: G.S. Barkaev, T.I. Kabakova, A.B. Goryachev. Cluster analysis of integrated “drug supply” concept. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):232-243. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-232-243

CLUSTER ANALYSIS OF INTEGRATED “DRUG SUPPLY” CONCEPT

G.S. Barkaev¹, T.I. Kabakova², A.B. Goryachev³

¹ Dagestania State Medical University,

1, Lenin Sq., Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia, 367000

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

³ Sechenov First Moscow State Medical University

Bld. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia 119991

E-mail: abgor61@gmail.com

Received 17 Dec 2022

After peer review 25 April 2022

Accepted 20 May 2022

The aim of the article is the structure and content specification of the subject area professional term “drug supply” in order to deepen and concretize the conceptual apparatus in the field of the pharmaceutical activity.

Materials and methods. The review presents the analysis of 389 titles of scientific pharmaceutical publications for the periods of 1995–1998 and 2010–2019. The selection of publications was carried out by the random sampling based on the phrases: «drug provision», «medical care», «provision of medicines», «pharmaceutical care», «medicinal services», «drug supply» and their English-language counterparts in Russian and foreign electronic information sources. A methodological base of the study was a cluster analysis of the subject area concept of “drug supply” according to the methodology proposed by E.A. Korzhavykh and I.V. Voronovich. In this study, a cluster was interpreted as a set of publications in which a certain pair of terms was simultaneously cited with a preset frequency of co-citation.

Results. When analyzing the publications, two clusters of the “drug supply” concept were formed for the time periods indicated above. The comparison of the clusters showed an increase in the activity of the scientific research to expand the structure and content of the subject area of the “drug supply” concept. For the modern cluster, 124 co – cited pairs of lexical units were selected. They were grouped into 9 hierarchy levels according to the strength of relationship between an interval of 10 units and mentioning frequencies of the “drug supply” term. At the final stage, a graphical model of the “drug supply” concept cluster was formed. It was established that the lexical units included from the first to the fifth level, are the cluster nucleus of the “drug supply” concept as the most stable part of the lexical array, which it is advisable to rely on when developing a definition for the concept under study.

Conclusion. Thus, the subject field of the “drug supply” concept is characterized by the scientific research, reflecting the socio-economic significance of the objects under study in the field of pharmaceutical activities, and its content is characterized by a high level of pharmaceutical knowledge which describes the most stable elements that make it possible to formulate an adequate definition of the “drug supply” definition.

Keywords: drug supply; pharmaceutical research; cluster analysis; cluster; vocabulary; lexical unit

Abbreviations: DS – drug supply; MEPh – Management and Economics of Pharmacy; LU – lexical unit.

ВВЕДЕНИЕ

В современной науке единство взглядов на предмет, процессы и явления обеспечивается общепринятым понятийным (терминологическим) аппаратом. Однако прийти к консенсусу при разработке терминов удается не всегда в связи с наличием субъективных подходов к анализу предметной области научного знания и описанию динамики происходящих в ней изменений. Фармацевтическое научно-практическое и учебное знание существует в форме совокупности взаимосвязанных понятийных систем. Следует отметить, что в ведущей профильной учебной дисциплине управление и экономика фармации (УЭФ) и научной специальности «Организация фармацевтического дела», как следует из их названия, немалую роль играют понятия и представления, заимствованные из управленческих и экономических наук. В со-

временных исследованиях широко используются и развиваются положения этих наук применительно к научным задачам и проблемам фармации как прикладной области знания.

При применении классических методов общей экономики и управления, как правило, используются термины и понятия, имеющие устоявшееся толкование, и поэтому фармацевтические работники не вырабатывают для них дополнительные трактовки. Исключение обычно составляют крупные понятия, маркированные с помощью слова «фармацевтический» и занявшие свое место в системе понятий и терминологическом аппарате дисциплины УЭФ (например, фармацевтический менеджмент, фармацевтический маркетинг, фармацевтическое информирование).

Проведенное ранее исследование фундаментальных основ фармации показало, что в фармацев-

тическом знании имеют место разные типы понятий: присущие только одной из дисциплин, междисциплинарные и так называемые понятия-категории. Понятия-категории дают трактовку не только объектам, но и процессам, а также явлениям. Они используются практически во всех фармацевтических дисциплинах. Данная терминология имеет четкие научные определения, а также может иметь институциональное закрепление в законодательных и нормативных правовых актах, регулирующих различные виды деятельности. Это такие понятия, как: «лекарственное средство»; «лекарственный препарат»; «лекарственная форма»; «обращение лекарственных средств»; «производство лекарственных средств»; «фармацевтическая деятельность» и др.¹ Вместе с тем, в профессиональной фармацевтической и медицинской лексике широко распространен термин лекарственное обеспечение (ЛО), известный не только специалистам здравоохранения, но и большинству населения. Однако до настоящего времени у этого междисциплинарного термина отсутствует адекватная дефиниция. В современном правовом поле российской фармации это понятие подразумевает только обеспечение лекарственными препаратами декретированных (льготных) категорий граждан. Отсюда следует, что предметная область термина ЛО в полном объеме не выявлена и не согласована между специалистами здравоохранения.

Одним из препятствий на пути формулировки разработки и обоснования понятия ЛО, на наш взгляд, может служить его значимость не только для фармацевтических и медицинских работников, но и для широких слоев населения, тесно соприкасающихся с системой здравоохранения. Опыт профессионального общения свидетельствует, что терминологические проблемы фармацевтической науки и практики выходят за рамки чисто лингвистических проблем, что обусловлено высоким социальным значением этой группы терминов и понятий. По мнению доктора филологических наук, профессора Тверского государственного университета И.П. Сусова: «...формальная система становится системой социальной, язык в этом качестве выступает как система деятельностная. Номинация (название, именование) элементов и процессов деятельности человека осуществляется всей языковой системой в единстве ее уровней»². Следовательно, при разработке дефиниции ЛО необходимо принимать во внимание реальную фармацевтическую деятельность по выполнению всего спектра задач по полному, беспере-

бойному и качественному обеспечению населения лекарственными средствами в целях поддержания общественно необходимого уровня их потребления.

Особенности фармацевтической терминологии, обилие терминов и номенклатурных наименований, которыми должны овладеть медицинские и фармацевтические работники в ходе обучения в образовательных учреждениях и затем использовать в повседневной деятельности – требует неотложного решения задач по актуализации существующей и разработке современной оптимальной профессиональной терминологии в целях обеспечения единства подходов к пониманию объектов, процессов и явлений в сфере фармацевтической деятельности и обучению специалистов, занятых обеспечением населения лекарственными средствами. На целесообразность такой подготовки указывают также преподаватели ведущих российских фармацевтических вузов, рассматривающие среди приоритетов современного и перспективного фармацевтического образования формирование у студентов терминологических компетенций [1, 2]. По этой причине авторами был реализован обзор предметного поля для выявления и анализа литературных источников, определяющих многоаспектный характер комплексного понятия ЛО для уточнения его ключевого определения.

Анализ степени изученности научной проблемы не выявил российских и зарубежных публикаций, раскрывающих взгляды профессионального фармацевтического сообщества на обоснование и разработку понятия ЛО.

ЦЕЛЬ. Уточнение структуры и содержания современной предметной области профессионального термина ЛО для углубления и конкретизации понятийного аппарата сферы фармацевтической деятельности.

Задачи исследования:

1. Выявить и исследовать тренды и статистические характеристики лексических массивов предметной области понятия ЛО в основные временные периоды становления, развития и функционирования российской системы обеспечения населения лекарственными средствами;
2. Проанализировать особенности лексики, связанной с использованием в профессиональной деятельности термина ЛО;
3. Сформировать и дать характеристику кластера понятия ЛО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На первом этапе работы (февраль 2020 г. – март 2021 г.) проводилось формирование исходного лексического массива заголовков научных работ по дисциплине УЭФ, затрагивающих предметную область понятия ЛО (статьи, отчеты, монографии, диссертационные работы, материалы научно-практических

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi>.

² Сусов И.П. Языковая номинация в свете представления о языке как кодирующей системе // Актуальные проблемы языковой номинации: тезисы докладов регионального научного семинара. – Саратов: Саратовский государственный педагогический институт. – 1988. – С. 14–15.

конференций, конгрессов). На втором этапе (апрель – ноябрь 2021 г.) проводился анализ статистических характеристик лексических массивов понятия ЛО по выбранным временным периодам за 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг. На третьем этапе (декабрь 2021 г. – март 2022 г.) осуществлялось обсуждение результатов и подведение итогов проделанной работы. Сбор и обработку данных проводили в составе рабочей группы, включившей 4 человека, среди которых докторов фармацевтических наук – 2, докторов медицинских наук – 1, кандидатов фармацевтических наук – 1.

Временные рамки исследования

Дизайном исследования предусматривался анализ трендов и качественно-количественных изменений профессиональной фармацевтической лексики в современный период по сравнению с трендами 1990-х гг. прошлого столетия, а не параллельное исследование двух равномерных отрезков времени, поэтому лексический массив сформирован за периоды 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг. Выбор неравнозначных временных периодов, использованных в настоящем исследовании, был обоснован тем, что в 1995–1998 гг. происходил переход к новым рыночным механизмам управления фармацевтической деятельностью, сопровождающийся коренным преобразованием системы управления и, в том числе, активным формированием нового понятийного аппарата. Окончание этого периода было ознаменовано принятием Федерального закона Российской Федерации от 05.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»³, в котором впервые были институционально закреплены основные понятия, используемые в фармацевтической науке и практике. В течение 1999–2009 гг. научной активности по совершенствованию терминологического аппарата в сфере организации и управления российской фармацией практически не наблюдалось. В это время шли процессы адаптации отрасли к вновь установленным требованиям и накопления новых знаний, в ходе которых возникали некоторые противоречия между институциональным порядком ее регулирования и практическим развитием. Эти противоречия затрагивали и понятийный аппарат. Второй временной период – 2010–2019 гг. – попал под внимание авторов в связи с возникшей в стране необходимостью по пересмотру и совершенствованию подходов к управлению фармацевтической деятельностью (например, при формировании перечней декретированных лекарственных средств, внедрении маркировки лекарственных препаратов, использованием надлежащих практик в различных направлениях деятельности), а также широким использованием новых терминов (например, «лекарственная помощь», «фармацевтиче-

ская помощь», «лекарственное обслуживание»). Принятие Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств»⁴, с одной стороны, сопровождалось уточнением профессиональной терминологии, а с другой, открыло новое поле для научных дискуссий по проблемам формирования единых подходов к определению понятийного аппарата по наиболее существенным явлениям, процессам, объектам и предметам, составляющих содержание фармацевтической деятельности.

Информационные ресурсы

С использованием метода сплошного скрининга удалось отобрать 3540 публикаций по дисциплине УЭФ и сформировать на их основе исходный лексический массив, состоявший из 389 заголовков научных фармацевтических публикаций, посвященных проблеме формирования понятийного аппарата современной фармацевтической науки и практики.

Выбор публикаций осуществлялся при помощи русскоязычных словосочетаний: «лекарственное обеспечение»; «лекарственная помощь»; «обеспечение лекарственными препаратами»; «фармацевтическая помощь»; «лекарственное обслуживание»; «лекарственное снабжение». Также были использованы англоязычные аналоги: «drug provision», «medical care», «provision of medicines», «pharmaceutical care», «medicinal services», «drug supply» в российских и зарубежных электронных источниках информации: научные электронные библиотеки (e-LIBRARY, КиберЛенинка, Национальная электронная библиотека, Государственная публичная научно-техническая библиотека, Российская государственная библиотека, архивы научных работ Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации), международные наукометрические базы данных: Scopus, Web of Science, MEDLINE, Pubmed.

Методологическая база исследования

Основным критерием, определяющим предпочтение методологического подхода для использования в настоящей работе, по сравнению с другими, стала возможность декомпозиции выборки на группы сходных объектов, обладающих нечисловыми признаками с последующей их обработкой стандартными статистическими процедурами. Наиболее подходящим для анализа предметной области термина ЛО, в качестве методологической основы исследования, был выбран кластерный анализ (от англ. «cluster analysis»), включающий процессы выбора объектов, обобщение и анализ достоверной информации об их свойствах и последующую кластеризацию, т.е. распре-

³ Федеральный закон Российской Федерации от 05.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19106/.

⁴ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

деление объектов полученной выборки на отдельные уровни (подгруппы), на основе их относительной идентичности свойств. Основной целью кластеризации является категоризация данных в кластеры, где объекты группируются в определенную категорию по принципам большей схожести между собой, чем с объектами из других кластеров [3, 4]. Основанием выбора кластерного анализа для нашего исследования стали, во-первых, структура знания в научной области, представляющая собой множество познавательных (когнитивных) единиц – так называемых концептов, объединенных определенной иерархией и имеющих собственные наименования – термины. Под концептом подразумевается совокупность взаимосвязанных, простых (элементарных) понятий и вспомогательных лексических единиц, описывающих определенную предметную область науки. Во-вторых, наличие связей между элементарными понятиями в концепте позволяет отнести его к разновидности кластеров.

Методика анализа предметной области исследования

Кластерный анализ предметной области ЛО проводили по методике, предложенной специалистами Российского университета дружбы народов – Э.А. Коржавых и И.В. Вороновичем. Суть методики заключается в том, что для расчета силы связи между термином ЛО и другой лексической единицей (ЛЕ) использовали показатель абсолютной частоты одновременного упоминания (социтирования) пары «термин «ЛО → ЛЕ» в анализируемом массиве. В качестве пороговой величины приняли частоту упоминания, равную 3, поэтому пары социтирования с величиной силы связи меньше 3 в кластер не включали. Далее социтируемые пары группировали по силе связи с интервалом 10 ЛЕ и частотой упоминания одновременно с термином «ЛО», равной от 3 до 10, от 11 до 20, от 21 до 30, «...», от 81 до 90. На заключительной стадии формировали графическую модель кластера ЛО с указанием частоты социтирования для его элементов и общей частоты упоминания для заглавного термина. Лексические массивы характеризовали с помощью количественных показателей в абсолютном и относительном (%) выражениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В фармацевтических исследованиях, посвященных разработкам понятийного аппарата, под кластером понимали совокупность публикаций, в которых одновременно цитировалась (упоминалась) определенная пара терминов с частотой совместного цитирования выше принятой пороговой величины [5, 6]. При анализе массива научных работ выявили, что российскими учеными выполнен ряд работ по выявлению предметных областей научных кластеров дисциплины УЭФ. Это такие кластеры, как: «фармацевтическая безопасность» [7], «управление фармацевтической дея-

тельностью» [8, 9], «потребители фармацевтических товаров и услуг» [10], «управление ассортиментом фармацевтических товаров» [11], «фармацевтический рынок» [12, 13] и другие. Аналогичный методический подход был применен российскими учеными с целью выявления направлений и динамики развития исследований в научно-практической области «организация лекарственного обеспечения» за 1991–2020 г. [14]. Статистический инструмент исследований на основе кластерного подхода использовался российскими учеными для решения традиционных задач при группировке множеств объектов в фармацевтическом маркетинге [15–17]. В зарубежной литературе публикации с использованием идеологии кластерного анализа, как одного из инструментов исследования науки количественными методами, представлены практически во всех областях здравоохранения: в менеджменте [18]; в психиатрии [19, 20]; при исследовании распространения пандемии COVID-19 [21]; в фармакогнозии [22, 23]; в фармакологии [24, 25].

Общая характеристика лексических массивов

Сравнительный анализ статистических характеристик лексических массивов, распределенных по временным периодам, позволил сделать несколько заключений о состоянии предметной области термина ЛО в анализируемые периоды времени (табл. 1).

Во-первых, к 2020 г. в 3 раза возросло среднее годовое число работ по исследованию системы ЛО: с 11,25 публикации в год в 1990-е гг. до 34,4 публикаций в 2010-е гг. Данный факт объективно отражает непростую экономическую ситуацию в стране в 1990-е годы, сложившуюся во всех сферах деятельности, в том числе, в здравоохранении в целом, а также в медицинских и фармацевтических исследованиях, что и привело к существенному снижению публикационной активности ученых и практических работников.

Во-вторых, к 2020 г. заметно расширилась структура предметной области понятия ЛО, что, по нашему мнению, произошло благодаря вовлечению новых идей, подходов, ресурсов в процессы совершенствования системы ЛО по мере восстановления и реформирования российского здравоохранения.

В-третьих, предметная область понятия ЛО к 2020 г. по своему содержанию стала более плотной, концентрированной, на что указывают значения четвертого показателя – «Доля ЛЕ с частотой упоминания, равной 1 и 2». Эта доля сократилась в 1,3 раза (с 80,19% до 59,67%). Факт сокращения доли такой лексики к 2020 г. может означать ее переход в более стабильную часть массива. Это мнение подтверждают и наши расчеты: 23 позиции (21,7%) ЛЕ перешли из массива лексики 1995–1998 гг. в массив 2010–2019 гг.; 7 ЛЕ (6,6%) закрепились в нем с частотой упоминания 3 и более раз. Следовательно, редко упоминаемая лексика может рассматриваться как потенциальный ресурс развития кластера понятия ЛО.

Таблица 1 – Основные показатели массивов лексики, связанной с термином «лекарственное обеспечение», в периоды 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг.

Показатель	Значение показателя в период	
	1995–1998 гг.	2010–2019 гг.
1. Всего названий публикаций с термином ЛО	45 (в среднем 11,25 за год)	344 (в среднем 34,4 за год)
2. Всего ЛЕ (без повторов), упоминавшихся одновременно с термином ЛО (N)	106 (в среднем 26,5 за год)	305 (в среднем 30,5 за год)
3. Общая частота упоминания выявленных ЛЕ (F)	213 (в среднем 53,3 за год)	1813 (в среднем 181,3 за год)
4. Доля позиций ЛЕ с частотой упоминания 1 и 2 раза	80,19%	59,67%
5. Первый 25%-ный квартиль массива ЛЕ:		
– число позиций ЛЕ (N_k)	27 ЛЕ	76 ЛЕ
– суммарная частота ЛЕ, входящих в квартиль (F_k)	27 (59,62% от общей частоты)	414 (78% от общей частоты)

Таблица 2 – Состав лексики, чаще всего упоминаемой одновременно с термином «лекарственное обеспечение» в периоды 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг.

№ п/п	Лексика	Доля в массиве лексических единиц, %	
		1995–1998 г.	2010–2020 г.
1.	Общелитературная	35,85	40,57
2.	Общенаучная	16,98	22,64
3.	Фармацевтическая	3,77	4,72
4.	Медицинская	17,92	10,38
5.	Другие области науки и техники (экономика, финансы, социология, техника и пр.)	25,47	21,69
Всего:		100% (106 позиций ЛЕ)	100% (106 позиций ЛЕ)

Таблица 3 – Варианты термина «лекарственное обеспечение» и его синонимы в массиве заголовков публикаций за 1995–1998 гг.

№ п/п	Варианты термина «лекарственное обеспечение» (выявленные синонимы)	Число заголовков*, ед.	Доля заголовков, %
1.	Лекарственное обеспечение (в т. ч. льготное)	32	64,0
2.	Лекарственная помощь	9	18,0
3.	Обеспечение лекарственными средствами	4	8,0
4.	Фармацевтическая помощь	2	4,0
5.	Лекарственное обслуживание	1	2,0
6.	Лекарственное снабжение	1	2,0
7.	Обеспечение лекарственными препаратами	1	2,0
Всего:		50	100,0

Примечание: * – в заголовке могло присутствовать сразу 2 ЛЕ.

Таблица 4 – Варианты термина «лекарственное обеспечение» и его синонимы в массиве заголовков публикаций за 2010–2019 гг.

№ п/п	Варианты термина «лекарственное обеспечение» (выявленные синонимы)	Число заголовков*, ед.	Доля заголовков, %
1.	Лекарственное обеспечение (в т.ч.: гарантированное, дополнительное, дополнительное льготное, льготное, льготное и бесплатное, программное)	255	88,9
2.	Обеспечение лекарственными средствами (в т.ч.: безвозмездное, гарантированное, необходимое)	26	9,1
3.	Обеспечение лекарственными препаратами	4	1,4
4.	Дополнительное лекарственное обеспечение	1	0,3
5.	Обеспечение лекарственными препаратами	1	0,3
Всего		287	100,0

Примечание: * – в заголовке могло присутствовать сразу 2 ЛЕ.

Таблица 5 – Фрагменты рейтинга ЛЕ, упоминавшихся одновременно с термином «лекарственное обеспечение», в заголовках публикаций 1995–1998 гг. и 2010–2019 гг.

№ п/п	Лексические единицы 1995–1998 гг. (в порядке убывания частоты упоминания)	Абсолютная частота	Лексические единицы 2010–2019 гг. (в порядке убывания частоты упоминания)	Абсолютная частота
1.	Больные	15	Население	74
2.	Население	14	Больные	69
3.	Система	9	Система	69
4.	Условия	9	Область (географическая)	58
5.	Город	6	Анализ	57
6.	Организация (процесс)	6	Оптимизация	41
7.	Совершенствование	6	Совершенствование	39
8.	Страхование	6	Граждане	38
9.	Россия	5	Категория	34
10.	Оптимизация	4	Программа	32
11.	Проблема	4	Помощь	30
12.	Состояние	4	Организация (процесс)	29
13.	Анализ	3	Пациенты	27
14.	Группа	3	Реализация (осуществление)	27
15.	Период	3	Уровень	27
...
	Всего: N = 106	F = 213	Всего: N = 305	F = 1813

Число позиций
ЛЕ, ед.

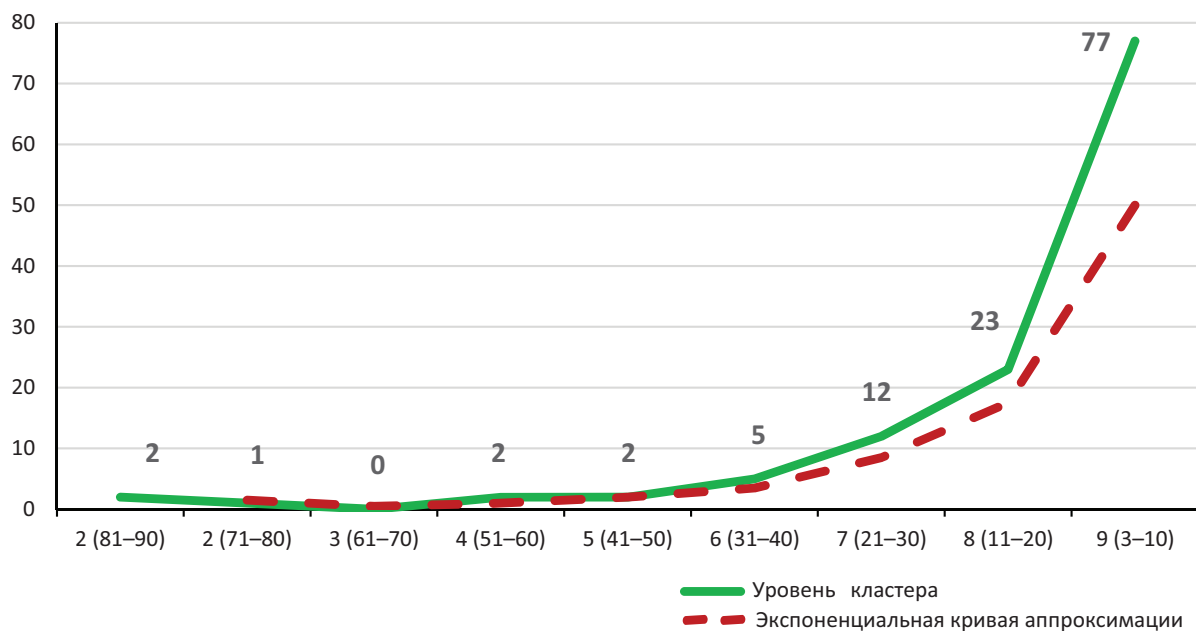


Рисунок 1 – Распределение лексических единиц по уровням в объединенном кластере понятия «Лекарственное обеспечение» за период 1995–2019 гг.

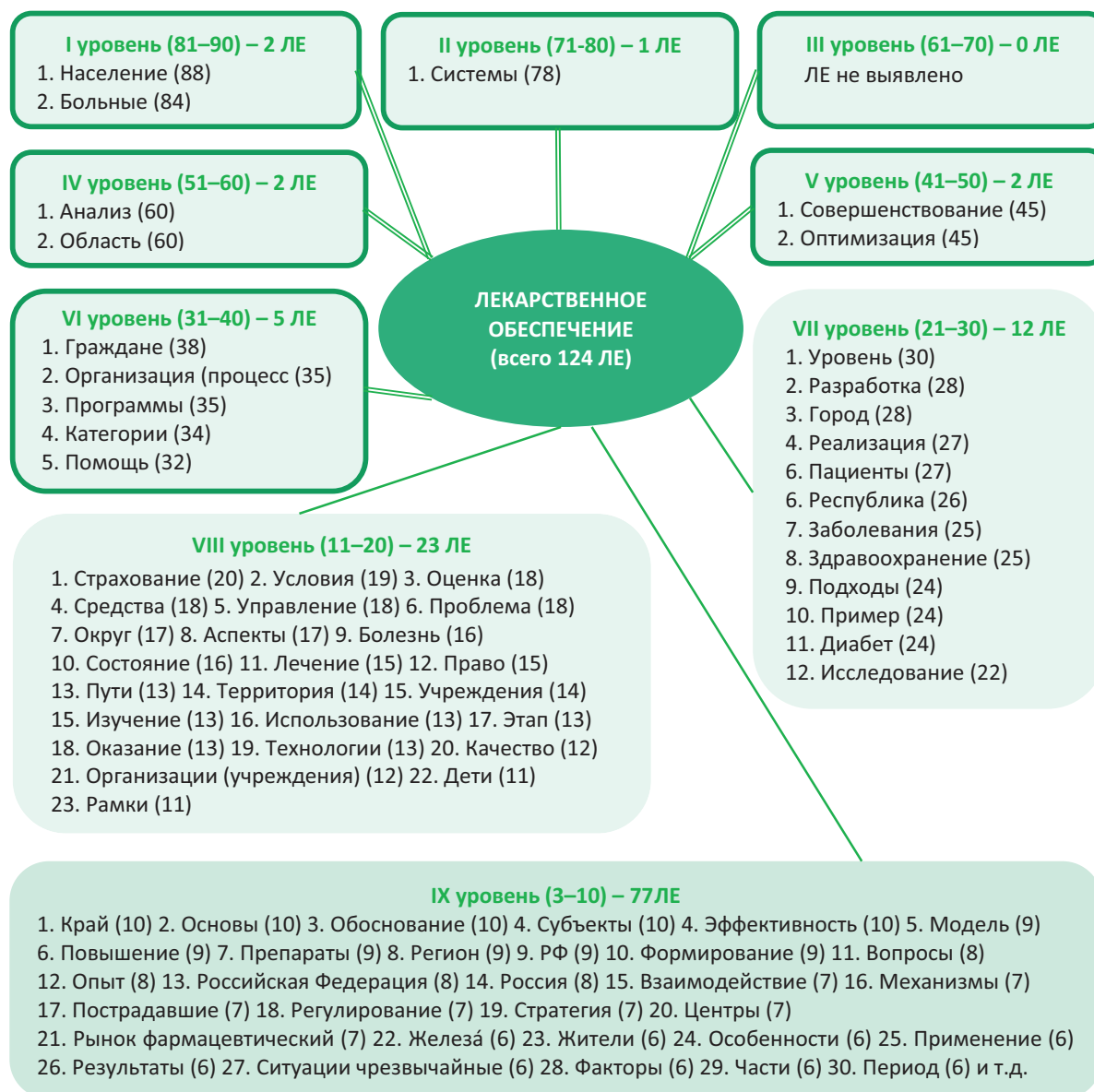


Рисунок 2 – Современный кластер понятия «лекарственное обеспечение»

Примечание: суммарное число неповторяющихся ЛЕ (124) приведено под термином ЛО в центре модели; по каждому уровню иерархии кластера указано количество ЛЕ, вошедших в него; после каждой ЛЕ, в круглых скобках, приведена индивидуальная теснота связи – этой ЛЕ с термином ЛО, определившая ее место в соответствующем уровне кластера.

В-четвертых, заметно изменился характер статистического распределения частоты упоминания (F_k): если в 1995–1998 гг. на первый квартиль (25% всех позиций ЛЕ) приходилось около 60% суммарной частоты для этих ЛЕ, то к 2020 г. значение показателя достигло почти 80%. Тот факт, что в обоих массивах в первый квартиль вошло свыше 50% чаще всего упоминавшихся ЛЕ, позволяет рассматривать такие ЛЕ, как «ядерную совокупность» лексики, наиболее важной для предметной области термина ЛО (ядро кластера).

Выявление и анализ особенностей лексики, связанной с термином ЛО

Полученные данные, прежде всего, на уровне лексики отражают формирование количественно-

качественных изменений предметной области понятия ЛО в исследованные периоды (табл. 2).

Для большей точности сравнение проводили на одинаковых массивах ЛЕ – по 106 позиций с наибольшей частотой упоминания. Установлено, что к 1999 г. в составе предметной области ЛО стала преобладать общенаучная и фармацевтическая лексика, а сокращение притока медицинской лексики и лексики из других областей науки может служить признаком завершающейся фазы ее становления и поступательного развития системы обеспечения населения лекарственными средствами.

Среди общенаучной лексики массива, сложившегося к 2020 г., выявлены такие условно новые термины, как: «механизм», «моделирование», «ком-

поненты», «прогноз» и др. В современную фармацевтическую лексику вошли известные термины: «аптека», «провизор», «аптечные организации», «аптечные сети», которые отсутствовали в массиве к началу 1999 г. Данное обстоятельство позволяет предположить расширение спектра научных исследований, обновленного повышением роли товаро-проводящей сети фармацевтического рынка.

Несколько иная ситуация наблюдается с лексикой, обозначающей ключевые функции фармацевтических специалистов в системе обеспечения населения лекарственными средствами – организация и управление. Если в 1995–1998 гг. доля частоты, приходящаяся на термин «организация» (процесс), составляла 2,82%, а на термин «управление» – 1,41%, то к 2020 г. показатель снизился до 1,60% и 0,83%, т.е. в 1,8 и 1,7 раза соответственно. Следовательно, к настоящему времени уменьшилась активность специалистов в сфере фармации по исследованию организационно-управленческих функций. Причина этого явления, по нашему мнению, обусловлена влиянием внешней среды, прежде всего развитием и законодательным закреплением институциональных норм, регулирующих фармацевтическую деятельность и социально-экономические отношения, возникающие между субъектами фармацевтического рынка.

Анализ динамики частоты использования ЛЕ «проблемы» и «подходы» дал парадоксальные результаты: при снижении частоты рассмотрения в публикациях «проблем» с 1,88% до 0,77% к 2020 г. почти в 3 раза увеличилась доля научных работ с ЛЕ «подходы» (методические, организационно-фармацевтические, организационно-экономические и др.). Следовательно, возросла активность ученых фармацевтического профиля в отношении поиска путей совершенствования системы обеспечения населения лекарственными средствами.

Примером внедренного в здравоохранение управленческого решения, принятого на высшем уровне законодательной и исполнительной власти, служит страхование (например, такие ЛЕ как «страховая медицина», «обязательное медицинское страхование», «добровольное медицинское страхование»). Все эти ЛЕ присутствовали в анализируемых массивах. Установлено, что в 1995–1998 гг. вышеперечисленные термины использовались чаще, чем к 2020 г. – с 3,29%-й долей против 1,05%-й доли суммарной частоты (по рейтингу наиболее часто упоминавшихся ЛЕ).

Одна из важнейших функций управления связана с возможностью надежного контроля параметров и показателей процесса. При сравнительном анализе лексики в области ЛО населения установлено, что в массиве 1995–1998 гг. присутствовали только 2 такие ЛЕ (1,89% от общего числа позиций) с частотой упоминания равной 2 (0,94% суммарной частоты) – это ЛЕ «качество» и «мониторинг». Лексика 2010–2019 гг.,

напротив, отличается более широким набором оцениваемых параметров ЛО. Это такие свойства, как «качество», «эффективность», «доступность», «удовлетворенность», а также лексика самого процесса оценки – «мониторинг», «индикаторы», «показатели» и прочие. Всего выявлено 9 позиций (2,95%) ЛЕ с общей частотой 41 упоминание (2,26% суммарной частоты по массиву). Наиболее часто упоминались ЛЕ «качество» – 12 раз и «эффективность» – 10 раз. В контекстах соответствующих публикаций, как правило, обсуждались оценочные аспекты льготного обеспечения населения лекарственными препаратами.

Особую область изучаемых лексических массивов образует медицинская лексика. В эту область вошли такие ЛЕ, как: «пациенты», «технологии медицинские», «лечение», «диагностика» и т.п.; вторая часть ЛЕ – термины, обозначающие нозологии, например, «астма», «диабет», «пневмония» и др. В целом выявлено существенное сокращение доли медицинских ЛЕ и частоты их использования в заголовках публикаций – соответственно, с 16,47% до 8,53% по числу ЛЕ и с 15,96% до 10,26% по частоте. В абсолютном выражении эти показатели увеличились к 2020 г.

Определенный интерес представляет явление синонимии в обоих изучаемых массивах лексики (табл. 3 и 4). Анализ контекстов публикаций, в которых использованы, например, термины «фармацевтическая помощь», «лекарственная помощь» показал, что речь велась именно об обеспечении населения лекарственными препаратами.

При сравнении данных табл. 3 и 4 установлено, что со временем число синонимов сократилось с 7 до 5, а использование термина ЛО возросло в абсолютном и относительном выражении – с 32 (71,11%) за период 1995–1998 гг. до 255 (74,13%) в 2010–2019 гг. Это означает, что термин ЛО постепенно признается все большим числом исследователей в качестве единственно верного.

Заметный рост использования термина ЛО обусловлен формированием и развитием в 2010–2019 гг. в рамках этого кластера подгруппы ЛЕ, связанной с гарантированным обеспечением лекарственными средствами отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную социальную помощь, в том числе и на бесплатное обеспечение лекарственными препаратами. Это подтверждается появлением в данном массиве характерных ЛЕ: «дополнительное лекарственное обеспечение», «граждане», «финансирование», «льготополучатели», «лица» и т.д.

Таким образом, сравнение структуры и состава лексических массивов за два периода, разделенные более чем десятью годами, позволило установить, в каких направлениях развивалась сама система обеспечения населения лекарственными средствами, и какая лексика стабильно упоминалась в эти годы вместе с термином ЛО. Выявленные особенности лексики создают основу для построения схемы пред-

метной области термина ЛО в виде кластера понятий.

Формирование и характеристика современного кластера понятия «ЛО»

Упорядочение анализируемых массивов по частоте упоминания ЛЕ дало возможность сформировать два соответствующих рейтинга. Группировка ЛЕ по частоте упоминания вместе с термином «ЛО» и интервалом, равным 10, позволила выявить структуру кластеров предметных областей ЛО к 1999 г. и 2020 г. Из-за большого объема рейтингов в табл. 5 приведено лишь по 15 позиций с наибольшей частотой.

Установлено, что к 1999 г. кластер понятия ЛО облагодал двумя иерархическими уровнями: на первом уровне располагались 2 ЛЕ – «больные» (частота упоминания 15) и «население» (14); на втором находилось 19 ЛЕ с частотой упоминания от 3 до 10 – «система(ы)», «условия» (по 9), «город(а)», «организация» (процесс), «совершенствование», «страхование» (по 6 для каждого) и другие ЛЕ.

Малое число уровней кластера, скорее всего, объясняется ограниченной выборкой публикаций и, следовательно, сопутствующей лексики. Вторая причина может заключаться в уменьшении количества исследований по проблемам функционирования системы обеспечения населения лекарственными средствами в середине 1990-х гг.

В 2010–2019 гг. кластер понятия ЛО развился до значительно большего количества уровней – 8, при этом числовые значения частот упоминания существенно выросли. Так, на уровне 1 присутствовало одно слово «население» с частотой 74, на уровне 2 – две ЛЕ, «больные» и «системы» (по 69), на уровне 3 – также две ЛЕ, «область(и)» как территориальная единица и «анализ» (соответственно, частота 58 и 57). По мере возрастания иерархического уровня увеличивалось и число ЛЕ, находящихся на нем. В частности, на уровне 7 располагалось 24 ЛЕ с частотой упоминания от 11 до 20 раз, а на последнем уровне 8 – уже 74 ЛЕ с частотой 3–10.

Таким образом, по структуре кластеры предметной области понятия ЛО на основе лексики двух периодов значительно различаются, а по составу, как свидетельствуют данные таблицы 5, имеют много одинаковых ЛЕ. В лексике 2010-2019 гг., входящей в состав первого 25%-го квартиля, присутствуют 21 ЛЕ (28%) из массива 1995-1998 гг. Учитывая данный факт, а также то обстоятельство, что в обоих 25%-х квартилях содержится более 60% позиций ЛЕ, сочли целесообразным объединить эти два квартиля и уже на основе нового массива лексики построить современный кластер понятия ЛО.

В объединенный, третий массив аналитических данных вошло 124 ЛЕ с частотой упоминания от 3 до 88 раз. При группировке ЛЕ по частоте с интервалом

10 образовалось 9 иерархических уровней. На рис. 1 показано статистическое распределение ЛЕ по установленным уровням (кривая синего цвета), которое описывается экспоненциальной кривой с помощью формулы (1):

$$y = 02443e^{0,5672x} \quad (1)$$

При этом достоверность аппроксимации высокая ($R^2 = 0,8628$).

На рисунке 2 представлена графическая модель объединенного кластера понятия ЛО по состоянию на 1 января 2020 г., построенная по иерархическим уровням с учетом тесноты связи, т.е. частоты совместного упоминания ЛЕ с заглавным термином.

Как показано на рис. 2, наиболее тесная связь термина ЛО наблюдается со следующими ЛЕ: «население» (сила связи, т.е. частота совместного упоминания равна 88) и «больные» (84), расположенными на I уровне. Этот факт имеет место во всех двух массивах лексики, сохраняя свою значимость на протяжении почти 25 лет, и, следовательно, ЛЕ «население» и «больные» служат ключевыми, кластеробразующими элементами предметной области понятия ЛО. В связи с этим, на наш взгляд, некорректно именовать термином ЛО исключительно процессы льготного обеспечения лекарственными препаратами населения или отдельных категорий граждан. Льготное обеспечение, как показало наше исследование, составляет лишь одно из понятий, образующих концепт ЛО, и, в свою очередь, также не является элементарным (простым) понятием.

Близкие к I уровню иерархии кластера числовые значения тесноты связи выявлены для ЛЕ «система» (78), которая вошла во II уровень. Третий уровень кластера остался незаполненным, тогда как в IV уровень вошли такие весьма близкие к нему ЛЕ, как: «область» (административно-территориальная единица) и «анализ», имеющие показатели частоты цитирования по 60.

Лексика, обозначающая процессы, деятельность, находится на V уровне: это слова «оптимизация» и «совершенствование» с теснотой связи по 45, а ЛЕ, занимающие VI уровень – «граждане», «программы», «организация» (процесс), «категории», «помощь» с теснотой связи в интервале 31–40 завершают формирование зоны понятий, наиболее плотно связанных с термином «ЛО» (подтверждение этому – горизонтальный участок кривой на рис. 1). Вследствие такого ограничения уровней целесообразно говорить о «ядре кластера», включающего уровни иерархии с I по V, как наиболее стабильной по составу части лексического массива, на которую целесообразно опираться при разработке определения понятия (дефиниции) ЛО.

Исходя из вышесказанного, был разработан механизм образования «ядра кластера». Новая лексика появляется сначала на IX уровне и может там быстро закрепиться или быстро уйти на VIII уровень (участок

резкого подъема на экспоненциальной кривой на рисунке 1) – это оперативная часть лексики системы обеспечения населения лекарственными средствами. «Пограничный» IX уровень характеризуется лексикой, активно проникающей в кластер по мере необходимости оперативного решения новых организационных и управленческих задач в сфере обеспечения населения лекарственными средствами, поставленных государством перед здравоохранением либо возникших вследствие практической потребности в таких мерах.

Состав лексики на VI и VII уровнях также характеризуется изменчивостью (зона начала подъема на рис. 1), представляя собой своего рода «фильтр» для новых слов и понятий, приходящих с IX и VIII уровней и мигрирующих со временем на вышестоящие уровни кластера.

Таким образом, можно заключить, что кластер понятия ЛО обладает двойственной структурой. С одной стороны, это иерархическая многоуровневая структура, которая базируется на группировке ЛЕ по тесноте связи (частоте упоминания) с заданным интервалом и позволяет оценить степень развития изучаемой предметной области, исходя из числа уровней. С другой стороны, в кластере выделяются 3 зоны, условно названные нами – «ядро», «фильтр» и «пограничная». Такой тип структуры учитывает характер распределения числа ЛЕ по уровням и соответствие выделенных нами условных зон участкам экспоненциальной кривой.

Ограничение исследования

Ограничение представленного обзора предмет-

ного поля заключается в том, что авторами не проводилась оценка качества использованных в исследовании научных статей, отчетов и других материалов, а доказательная база ограничивалась только контекстами заголовков этих публикаций. Таким образом, заключение, сделанное по результатам кластерного анализа, основано на имеющихся научных трудах, а не на их внутреннем качестве или силе доказательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о действенности примененного методического подхода количественной оценки, анализа состояния и динамики развития предметной области крупного комплексного фармацевтического понятия ЛО.

Принимая во внимание цель и задачи настоящего исследования, следует сделать вывод, что многоуровневая структура предметной области понятия ЛО в большей степени характеризуется научными исследованиями, отражающими высокую степень социально-экономической значимости изучаемых объектов, а также практического интереса к конкретным проблемам сферы фармацевтической деятельности и предложениям по их решению.

Содержание предметной области исследованного понятия характеризуется методологическим концептуальным уровнем накопленного фармацевтического знания, которым описываются наиболее устойчивые элементы, позволяющие сформулировать адекватное определение дефиниции ЛО.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.С. Баркаев – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка черновика рукописи; Т.И. Кабакова – планирование и руководство исследованием, обработка полученных результатов, участие в описании и анализе полученных результатов, написание рукописи; А.Б. Горячев – поиск и анализ литературы, анализ и интерпретация полученных данных, написание и оформление окончательного варианта рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лазарева М.Н. Из опыта формирования терминологической компетентности в курсе фармацевтической латыни // Классические языки в постклассический период: сборник статей. – Казань: ООО «Бриг». – 2017. – С. 44–50.
2. Бурдина О.Б., Лазарева М.Н. Проблемы обучения фармацевтической терминологии и рецептуре в условиях изменения профессиональных и образовательных стандартов // Преподавание классических языков в эпоху глобальной информатизации: сборник статей. – Казань: Казанский государственный медицинский университет. – 2019. – С. 279–287.
3. Rayala V., Kalli S.R. Big data clustering using Improved Fuzzy C-Means clustering // Revue d'Intelligence Artificielle. – 2021. – Vol. 34, No.6. – P. 701–708. DOI: 10.18280/RIA.340604.
4. Wittle A., Stackhouse M. Cluster Analysis: What It Is and How to Use It // PharmaSUG 2019. – 2019. – Paper ST-183. – P. 1–28.
5. Клименкова А.А., Геллер Л.Н., Скрипко А.А., Гравченко Л.А., Коржавых Э.А. Фармацевтические услуги: состояние и тенденции развития // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №1. – С. 32–53. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-32-53.
6. Коржавых Э.А., Дремова Н.Б. Кластерный анализ поня-

- тия «рынок» в фармации // Евразийское научное объединение. – 2018. – Т. 42, № 8–1. – С. 36–39.
7. Чиж И.М., Горячев А.Б., Лемещенко Е.Ю., Афанасьев О.Н. К вопросу о формировании в Российской Федерации системы фармацевтической безопасности // История медицины. – 2018. – Т. 5, №2. – С. 144–156. DOI: 10.17720/2409-5583.t5.2.2018.05e.
 8. Дельцов А.А., Косова И.В. Особенности нормативно-правового регулирования производства лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения в свете принятия стандарта GMP // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 23-27.
 9. Tran V.D., Dorofeeva V.V., Loskutova E.E. Development and validation of a scale to measure the quality of patient medication counseling using rasch model // Pharmacy Practice. – 2018. Vol. 16, No.4. – Art. No.1327. DOI: 10.18549/PharmPract.2018.04.1327.
 10. Soboleva M.S., Loskutova E.E., Amelina I.V. Improvement of pharmaceutical consultation process in drugstores // Journal of Advanced Pharmacy Education and Research. – 2020. – Vol. 10, No.1. – P. 136–142.
 11. Аджиенко В.Л., Горячев А.Б., Глембоцкая Г.Т., Кабакова Т.И., Горячева К.А. Основные принципы управления ассортиментной политикой на уровне организации оптовой торговли лекарственными средствами // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 68, № 4. – С. 46–49.
 12. Степанов А.С., Манжула И.С., Кожевникова Т.В. Применение кластерного анализа и множественной регрессии в изучении аптечного рынка Дальнего Востока // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 261, № 12. – С. 149–155.
 13. Коржавых Э.А., Третьякова Е.В. Методика выявления структуры концепта «Потребители фармацевтических товаров и услуг» // Кластерные подходы в современной фармации и фармац. образовании: Сб. мат-лов междунар. науч.- практ. конф. (Белгород, 20–21 ноября 2008 г.). – Белгород: Изд-во БелГУ, 2008. – С. 100–103.
 14. Баркаев Г.С., Аджиенко В.Л., Кабакова Т.И., Горячев А.Б., Коржавых Э.А. Развитие научно-практической области «Организация лекарственного обеспечения» в период 1991–2020 гг.: наукометрический подход // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 71, № 3. – С. 23–28.
 15. Наумов Д.В. Кластерный подход в развитии фармацевтического рынка: тренд на инновационную составляющую // Молодой ученый. – 2016. – № 3 (107). – С. 585–588.
 16. Youssar S., Bahtaoui M., Jarmouni Y., Berrado A. Clustering of Pharmaceutical products using Random Forest algorithm // In Proceedings of the 12th International Conference on Intelligent Systems: Theories and Applications (SITA'18). – Association for Computing Machinery, New York, (NY, USA). – 2018. – P. 1–6. DOI: 10.1145/3289402.3289511.
 17. Фитисова А.И., Наркевич И.А., Немятых О.Д., Умаров С.З. Применение кластерного анализа для классификации парфюмерно-косметических средств – товаров аптечного ассортимента // Фармация. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 33–37. DOI: 10.29296/25419218-2019-03-06.
 18. Si L., Robinson A., Haines T.P., Tierney P., Palmer A.J. Cost analysis of employing general practitioners within residential aged care facilities based on a prospective, stepped-wedge, cluster randomised trial // BMC Health Services Research. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Art. No. 374. DOI: 10.1186/s12913-022-07766-0.
 19. Silva D.C., Rabelo-da-Ponte F.D., Salati L.R., Lobato M.I.R. Heterogeneity in gender dysphoria in a Brazilian sample awaiting gender-affirming surgery: a data-driven analysis // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – Art. No. 79. DOI: 10.1186/s12888-022-03727-3.
 20. de Vries P.J., Leclezio L., Gardner-Lubbe S., Krueger D., Sahin M., Sparagana S., de Waele L., Jansen A. Multivariate data analysis identifies natural clusters of Tuberosus Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) // Orphanet J. Rare. Dis. – 2021. – Vol. 16. – Art. No.447. DOI: 10.1186/s13023-021-02076-w.
 21. Manabe T., Phan D., Nohara Y., Kambayashi D., Nguyen T.H., Van D.T., Kudo K. Spatiotemporal distribution of COVID-19 during the first 7 months of the epidemic in Vietnam // BMC Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21. – Art. No. 1124. DOI: 10.1186/s12879-021-06822-0.
 22. Lee N., Yoo H., Yang H. Cluster analysis of medicinal plants and targets based on multipartite network // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, No. 4. – Art. No. 546. DOI: 10.3390/biom11040546.
 23. Yu W.-X., Dong X.-M., Lei Z.-X., Yuan Y., Shun Q.-S., Wei G., Yu N.-J., Huang R.-P., Wu Q.-W. Cluster analysis of Dendrobium officinale from different populations through agronomy characterization // Zhongguo Zhongyao Zazhi. – 2019. – Vol. 44, No.1. – P. 53–58. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20181106.009.
 24. Mahmud S.M.H., Chen W., Meng H., Jahan H., Liu Y., Hasan S.M.M. Prediction of drug-target interaction based on protein features using undersampling and feature selection techniques with boosting // Analytical Biochemistry. – 2020. – Vol. 589. – Art. No.113507. DOI: 10.1016/j.ab.2019.113507.
 25. Fang J., Wu T., Yang C., Cai H., Fang S., Chen Y., Wang Q. Network pharmacology-based study on the mechanism of action for herbal medicines in Alzheimer treatment // J. Ethnopharmacol. – 2017. – Vol. 196. – P. 281–292. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.034.

АВТОРЫ

Баркаев Гасбулла Сулейманович – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9075-3513. E-mail: bdgmu@yandex.ru

Кабакова Таисия Ивановна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры организации и экономики фармации ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6182-5637. E-mail: kabtais@mail.ru

Горячев Андрей Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-6844-4578. E-mail: abgor61@gmail.com

УДК 615.322:615.076.7:615.017



ФИТОХИМИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТРАВЫ ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ (*NIGELLA SATIVA* L.)

А.Р. Мубинов, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, С.Д. Колпакова, А.В. Жестков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получена 17.02.2022

После рецензирования 15.04.2022

Принята к печати 12.05.2022

Чернушка посевная – *Nigella sativa* L. является перспективным растительным объектом, лекарственное растительное сырье которой может быть комплексно использовано для разработки препаратов с антимикробной активностью.

Цель. Проведение фитохимического скрининга и сравнения антимикробной активности водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) с препаратом сравнения – настойкой эвкалипта.

Материалы и методы. Методом тонкослойной хроматографии в системе хлороформ – этанол – вода (26:16:3) были получены хроматограммы извлечений. Детектирование зон адсорбции проводилось при дневном свете, в УФ-свете при $\lambda=254$ нм и $\lambda=365$ нм, а также обработкой реактивами – спиртовым раствором алюминия (III) хлорида 3% и раствором диазобензосульфокислоты в 20% растворе натрия карбоната. Далее проводилось определение минимальной ингибирующей концентрации методом двойных серийных разведений в питательном бульоне Мюллера-Хинтона (Bio-Rad, США). В качестве тестовых культур были использованы штаммы микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC): *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), а также *Candida albicans* (клинический штамм). Параллельно проводили опыт для постановки «отрицательного» контроля. Для сравнительной оценки активности изучаемых проб сопоставляли активность с препаратом сравнения – настойкой эвкалипта с доказанной антимикробной активностью.

Результаты. Для всех водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной выявлены характерные для флавоноидов зоны адсорбции с $Rf_1 = 0,28$, $Rf_2 = 0,15$, $Rf_3 = 0,11$, также под действием спиртового раствора алюминия (III) хлорида 3% происходит усиление флуоресценции зон адсорбции, что говорит о фенольной природе данных соединений. В ходе проведенного микробиологического исследования установлено, что все водно-спиртовые извлечения травы чернушки посевной оказывают наибольший антимикробный эффект в отношении штамма *Pseudomonas aeruginosa*. Отмечено, что препарат – настойка травы чернушки посевной на 70% спирте этиловом имеет преимущество по антимикробной активности к штамму *Pseudomonas aeruginosa* – действие при 16-кратном разведении против 4-кратного у настойки эвкалипта. Действие на штаммы *Escherichia coli* и *Candida albicans* сравнимо для обеих настоек.

Заключение. Полученные результаты фитохимического и микробиологического анализа будут использованы в качестве обоснования для внедрения антимикробных препаратов на основе травы чернушки посевной в медицинскую и фармацевтическую практику.

Ключевые слова: Чернушка посевная; *Nigella sativa* L.; трава; водно-спиртовые извлечения; настойка; минимальная ингибирующая концентрация; антимикробная активность

Список сокращений: ATCC – Американская коллекция типовых культур (American Type Culture Collection); CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute); MRS-штаммы – метициллин-резистентные стафилококки (Methicillin-resistant *Staphylococcus*); MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*); ГФ РФ XIV изд. – Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания; КОЕ/мл – колониеобразующие единицы; МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МУК – методические указания; *N.* – *Nigella* L. (н-р, *N. sativa*).

Для цитирования: А.Р. Мубинов, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, С.Д. Колпакова, А.В. Жестков. Фитохимические и микробиологические аспекты изучения травы чернушки посевной (*Nigella sativa* L.). *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):244-254. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-244-254

© А.Р. Мубинов, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, С.Д. Колпакова, А.В. Жестков, 2022

For citation: A.R. Mubinov, V.A. Kurkin, E.V. Avdeeva, S.D. Kolpakova, A.V. Zhestkov. Phytochemical and microbiological aspects of the *Nigella sativa* L. herbs study. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):244-254. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-244-254

PHYTOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE *NIGELLA SATIVA* L. HERBS STUDY

A.R. Mubinov, V.A. Kurkin, E.V. Avdeeva, S.D. Kolpakova, A.V. Zhestkov

Samara State Medical University
89, Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 17 Feb 2022

After peer review 15 April 2022

Accepted 12 May 2022

Nigella sativa L. is a promising plant object, herbal medicinal raw materials of which can be comprehensively used for the development of drugs with an antimicrobial activity.

The aim of the study was to screen and compare the antimicrobial activity of water-ethanolic extractions from the *Nigella sativa* L. herbs with a eucalyptus tincture of as a reference preparation.

Materials and methods. Chromatograms of the extracts were obtained by thin layer chromatography in the system of chloroform – ethanol – water (26:16:3). The detection of adsorption zones was carried out in daylight, in the UV light at $\lambda=254$ nm and $\lambda=365$ nm, as well as by treatment with reagents – a 3% alcohol solution of aluminum chloride and a solution of diazobenzosulfonic acid in a 20% sodium carbonate solution. The next step was to determine the minimum inhibitory concentration by the method of double serial dilutions in Mueller-Hinton nutrient broth (Bio-Rad, USA). As test cultures, the strains of the American Type Culture Collection (ATCC) microorganisms were used: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), as well as *Candida albicans* (a clinical strain). Simultaneously, an experiment to establish a “negative” control was carried out. For the comparative evaluation of the studied samples activity, its activity was compared with the reference preparation with a proven antimicrobial activity – a eucalyptus tincture.

Results. For all water-ethanolic extractions and the *Nigella sativa* L. herb tincture, the adsorption zones characteristic of flavonoids with $Rf_1 = 0.28$, $Rf_2 = 0.15$, $Rf_3 = 0.11$ were revealed, and under the action of an alcoholic solution of aluminum chloride, the fluorescence of the adsorption zones was also enhanced, which indicates the phenolic nature of these compounds. In the course of the study, it was found out that all water-ethanolic extractions from the *Nigella sativa* L. herbs have the greatest antimicrobial effect against the *Pseudomonas aeruginosa* strain. When compared with the reference preparation – a eucalyptus tincture, it was notified that the specified tincture of the *Nigella sativa* L. herbs has an advantage in the antimicrobial activity over the strain of *Pseudomonas aeruginosa* – the action at the 16-fold dilution vs the 4-fold dilution. The action on the *Escherichia coli* and *Candida albicans* strains is comparable for the both tinctures.

Conclusion. The obtained results of phytochemical and microbiological analyses will be used as a rationale for the introduction of antimicrobial preparations based on the *Nigella sativa* herbs in medical and pharmaceutical practice.

Keywords: *Nigella sativa* L.; herbs; water-ethanolic extractions; tincture; minimum inhibitory concentration; antimicrobial activity

Abbreviations: ATCC – American Type Culture Collection; CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute; MRS-strains – methicillin-resistant *Staphylococcus*; MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SP RF XIV ed. – State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition; CFUs/ml – Colony forming units/ml; MIC – minimum inhibitory concentration; Gs – Guidelines; N. – *Nigella* L. (eg. *N. sativa*).

ВВЕДЕНИЕ

Создание новых антимикробных препаратов на основе растительного сырья всегда было и остается актуальной задачей современной фармации. Распространение различных новых вирусных и микробных инфекций не позволяет стабильно повышать качество жизни и здоровье людей и, во многом, усугубляет течение других сопутствующих заболеваний у пациентов. В настоящее время увеличение антимикробной резистентности представляет собой серьезную опасность, которая заключается в снижении эффективности мероприятий по профилактике и лечению инфекционных заболеваний человека [1–3].

В качестве перспективных лекарственных растений представляют интерес виды рода Чернушка (*Nigella* L.), известные ещё под названием «чёрный тмин», которые в народной медицине применяются

с глубокой древности как лекарственные и пищевые растения [4–6]. Род Чернушка (*Nigella* L.) состоит из 24-х видов, произрастающих в Средиземноморье, Южной и Юго-Восточной Европе, на Кавказе, в Малой и Средней Азии, Северной Африке; в СНГ распространено около 11 видов [7, 8].

В современной медицинской практике в основном применяются семена чернушки дамасской (*N. damascena* L.) и посевной (*N. sativa* L.). В мировом публикационном потоке достаточно много сведений о фармакологической активности различных групп биологически активных соединений, содержащихся в семенах, и, соответственно, в масле чернушки: большое содержание непредельных жирных кислот в жирном масле, высокое содержание тимохинона и наличие нигеллона как компонентов эфирного масла, углеводов, а также липолитических ферментов [6, 8–10].

Наиболее изучены семена чернушки, а также получаемое из них методом холодного прессования жирное масло. Сообщается, что эфирное масло чернушки обладает сильной антибактериальной активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*) бактерий [11, 12]. Также оказывает синергетический эффект со стрептомицином и гентамицином, в то время как аддитивный эффект проявляется со спектиномицином, эритромицином, тобрамицином, доксициклином, хлорамфениколом, налидиксовой кислотой, ампициллином, линкомицином и ко-тримоксазолом и аналогичен топическому мупироцину [11]. Описана также активность в отношении многих мультирезистентных устойчивых грамположительных и грамотрицательных бактерий [11–14]. Исследователи полагают, что данные противомикробные свойства обусловлены высоким содержанием тимохинона, в частности тимогидрохинона [12–15].

Экстракты из семян чернушки посевной могут быть использованы в качестве антималярийного и противовирусного средства [16]. Особый интерес вызывают последние исследования ряда ученых, показывающих перспективность чернушки посевной в профилактике и лечении COVID-19, что еще раз подтверждает уникальность этого растения [17, 18].

С учетом доказанного спектра антимикробной активности для семян и, соответственно, для масла чернушки посевной, представляется целесообразным с позиции комплексной переработки сырья изучение антимикробных свойств водно-спиртовых извлечений и препаратов на основе травы чернушки посевной. Данные исследования позволят расширить спектр представлений о фармакологической активности *N. sativa* и оценить возможности использования данного объекта при создании отечественных препаратов, применяемых в антибактериальной терапии.

Для объективной оценки антимикробной активности изучаемого сырья необходимо проведение скринингового анализа водно-спиртовых извлечений и определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении основных клинически значимых штаммов микроорганизмов, а также проведение сопоставления активности с препаратом сравнения – настойкой эвкалипта^{1,2}, для которой доказаны антимикробные свойства, в том числе против MRS-штаммов [19, 20].

ЦЕЛЬ. Проведение скрининга и сравнение антимикробной активности водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) с препаратом сравнения – настойкой эвкалипта.

¹ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5478.htm

² Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. XIV изд. Т. 1–4. М., 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись экспериментальные водно-спиртовые извлечения травы чернушки посевной на различных концентрациях спирта этилового марки х.ч. (40%, 70%, 96%) (спирт этиловый 96%, серия: 360919 ООО «Гиппократ», г. Самара, Россия) в соотношении «сырье – экстрагент» (1:30) для выбора концентрации спирта этилового. Также была получена настойка травы чернушки посевной на спирте этиловом 70% в соотношении «сырье – экстрагент» (1:5) методом дробной мацерации с включением заключительной термической стадии – 30 минут при температуре 70°C.

Используемые концентрации спирта были получены путем разведения спирта этилового 96% по таблице №5 приложения к Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV изд.)³. Следует отметить, что для большинства флавоноидсодержащих растений, оптимальным экстрагентом является спирт этиловый 70%, поскольку данная концентрация позволяет максимально экстрагировать флавоноиды и обладает лучшей проникающей способностью в глубокие слои эпидермиса в сравнении с более высокими концентрациями [21]. Кроме того, в жидкую фазу переходят и соединения терпеноидной природы как было установлено в ходе предварительных фитохимических исследований.

Анализируемые образцы сырья

Трава *Nigella sativa* L. была заготовлена в период с июля по август 2021 г. (Ульяновская обл., Чердаклинский р-н, рп. Чердаклы, Россия.). Для выращивания использовались коммерческие семена чернушки посевной («Нора здоровья», страна происхождения семян – Египет). Данное сырье, с позиции результатов проведенного нами фитохимического анализа различных образцов по происхождению и местам заготовки, было выбрано как наиболее ценное по содержанию фенольных и терпеноидных соединений, а также как перспективное для промышленного культивирования в европейской части и юга России. Видовая специфичность анализируемых объектов также была подтверждена при помощи определителей и атласа растений⁴.

Препарат сравнения

Препаратом сравнения с установленной антимикробной активностью являлась настойка эвкалипта на спирте этиловом 70% промышленного производства во флаконе на 25 мл (серия: 010620, ООО «Гиппократ», г. Самара, Россия). Срок годности – 5 лет.

Тестовые культуры

В качестве тестовых культур были использо-

³ Там же.

⁴ *Nigella sativa* L. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/25118.html>.

ваны штаммы Американской коллекции типовых культур (ATCC): *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), а также *Candida albicans* (клинический штамм), который был выделен из мокроты от пациента с бронхолегочной патологией в структурном подразделении ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Клиники СамГМУ», исследование проводилось в соответствии с одобрением Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол №196 от 31 октября 2018 г.).

Методы исследования

Для первичного фитохимического анализа состава изучаемых извлечений использовался метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), который проводился в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ РФ XIV изд.⁵ ТСХ осуществляли с использованием хроматографических пластинок «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», микропипеткой наносили 0,02 мл водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной. Рядом микропипеткой наносили раствор свидетеля – стандартный образец (СО) рутина, который соответствовал требованиям ГФ РФ XIV изд. и был предоставлен для исследования центром коллективного пользования Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Определение проводили в системе хлороформ – этанол – вода (26:16:3). Полученную хроматограмму просматривали в УФ-свете при $\lambda=254$ нм и $\lambda=365$ нм, а также обрабатывали 3% спиртовым раствором алюминия хлорида (III) ($AlCl_3$) и раствором диазобензосульфокислоты в 20% растворе натрия карбоната (ДСК).

Определение МИК проводили методом двойных серийных разведений в бульоне (пробирочный, макрометод) в соответствии с методиками, описанными в методических указаниях (МУК) 4.2.1890-04⁶. Метод двойных серийных разведений, по сравнению с диффузионными методами, позволяет качественно оценить наличие антимикробного эффекта путем визуальной оценки в сравнении со стандартом и определения минимальной ингибирующей концентрации изучаемого образца, которая обеспечивает замедление роста исследуемых штаммов микроорганизмов. В качестве питательной среды использовался питательный бульон Мюллера-Хинтона (Bio-Rad, США) [22].

⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. XIV изд. Том 1–4, 2018.

⁶ Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические рекомендации. МУК 4.2.1890-04. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, №4. – С. 306–359. (Методические указания утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации – Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г.Г. Онищенко, 4 марта 2004 г.).

Методика

Тестирование исследуемых образцов проводилось в объеме 1 мл каждого разведения образца водно-спиртового извлечения и препарата сравнения.

Приготовление рабочего раствора

Для определения чувствительности питательный бульон разливался по 0,5 мл в каждую пробирку. Помимо количества пробирок, необходимых для разведения образца, одна пробирка использовалась для постановки «отрицательного» контроля. Рабочий раствор тестируемого образца готовили из основного раствора с использованием жидкой питательной среды (питательный бульон Мюллера-Хинтона). Концентрация рабочего раствора рассчитывали исходя из необходимой максимальной концентрации в ряду серийных разведений, с учетом фактора разбавления препарата при последующей инокуляции.

Рабочий раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносили в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Затем тщательно перемешивали и новым стерильным наконечником переносили 0,5 мл раствора тестируемого образца в бульоне во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Процедуру повторяли до тех пор, пока не был приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляли. Таким образом, получали ряд пробирок с растворами тестируемых образцов водно-спиртовых извлечений, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в 2 раза. Одновременно готовили дополнительные ряды серийных разведений образцов для тестирования контрольных штаммов.

Приготовление инокулюма

Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь, эквивалентную 0,5 ЕД по стандарту МакФарланда, разведенную в 100 раз на питательном бульоне, после чего концентрация микроорганизма в ней составила примерно 10^6 КОЕ/мл. По 0,5 мл инокулюма вносили в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения тестируемого образца и в одну пробирку с 0,5 мл питательного бульона без образца («отрицательный» контроль). Конечная концентрация микроорганизмов в каждой пробирке достигала необходимой концентрации около 5×10^5 КОЕ/мл. Инокулюм вносился в пробирки с разведениями образца не позднее 15–30 мин с момента его приготовления.

Пробирки закрывали стерильными ватно-марлевыми пробками и все пробирки с тестируемыми штаммами, кроме пробирки с «отрицательным» контролем, инкубировали при температуре 35°C в течение 20–24 ч. Пробирка с «отрицательным» контролем помещалась в холодильник при 4°C, где хранилась до учета результатов.

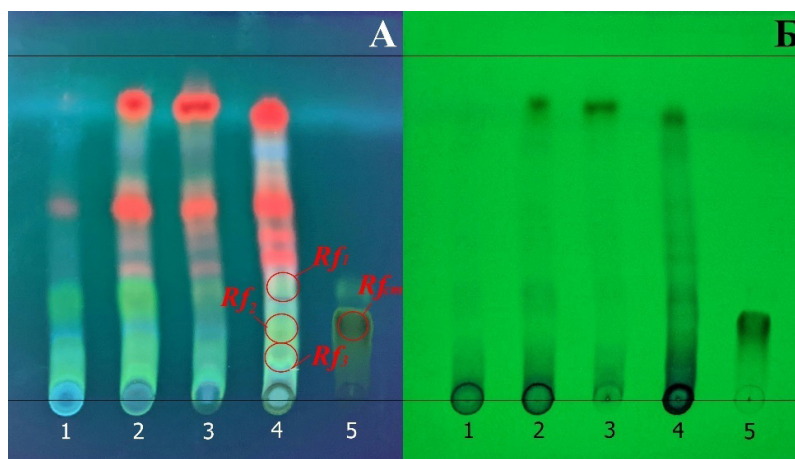


Рисунок 1 – Хроматограмма анализа водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной
 Примечание: А – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм; Б – детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм. 1 – 40% водно-спиртовое извлечение; 2 – 70% водно-спиртовое извлечение; 3 – 96% водно-спиртовое извлечение; 4 – настойка травы чернушки; 5 – СО рутина.

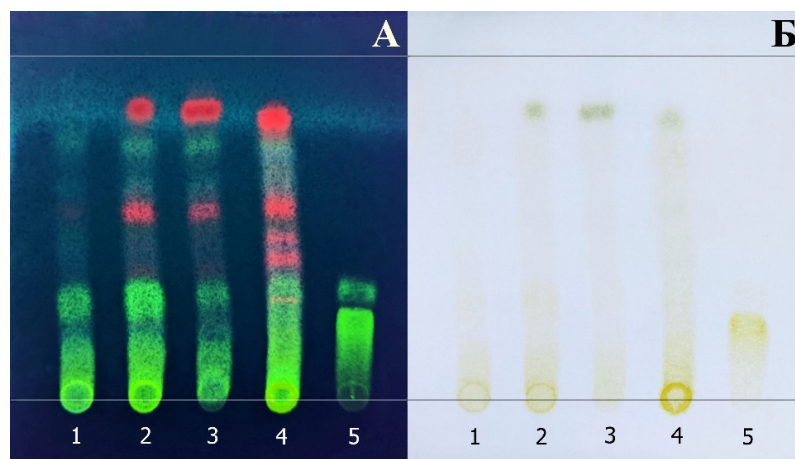


Рисунок 2 – Хроматограмма анализа водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной
 Примечание: А – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм после обработки $AlCl_3$; Б – детекция после обработки ДСК. 1 – 40% водно-спиртовое извлечение; 2 – 70% водно-спиртовое извлечение; 3 – 96% водно-спиртовое извлечение; 4 – настойка травы чернушки; 5 – СО рутина.

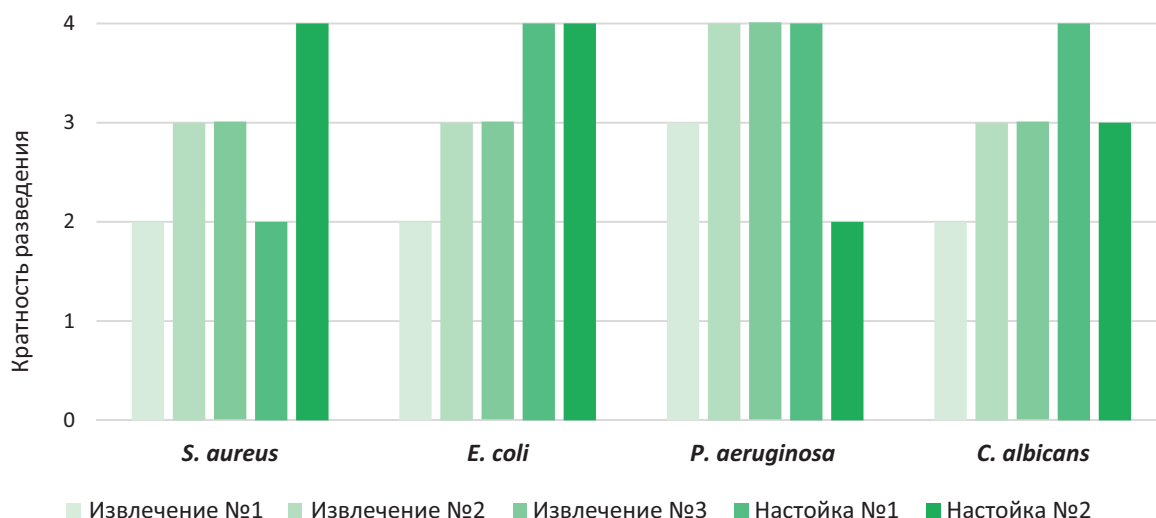


Рисунок 3 – Сравнительная диаграмма антибактериальной активности водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной и препарата сравнения

Примечание: извлечение №1 – 40% водно-спиртовое извлечение; извлечение №2 – 70% водно-спиртовое извлечение; извлечение №3 – 96% водно-спиртовое извлечение; настойка №1 – настойка травы чернушки; настойка №2 – настойка эвкалипта.

Таблица 1 – Результаты тестирования извлечений травы чернушки посевной (*N. sativa* L.) и препарата сравнения

Объект	Кратность разведения						
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128
<i>Staphylococcus aureus</i>							
Трава чернушки 40%	–	–	+	+	+	+	+
Трава чернушки 70%	–	–	–	+	+	+	+
Трава чернушки 96%	–	–	–	+	+	+	+
Настойка травы чернушки 70%	–	–	+	+	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>							
Трава чернушки 40%	–	–	+	+	+	+	+
Трава чернушки 70%	–	–	–	+	+	+	+
Трава чернушки 96%	–	–	–	+	+	+	+
Настойка травы чернушки 70%	–	–	–	–	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Трава чернушки 40%	–	–	–	+	+	+	+
Трава чернушки 70%	–	–	–	–	+	+	+
Трава чернушки 96%	–	–	–	–	+	+	+
Настойка травы чернушки 70%	–	–	–	–	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	+	+	+	+	+
<i>Candida albicans</i>							
Трава чернушки 40%	–	–	+	+	+	+	+
Трава чернушки 70%	–	–	–	+	+	+	+
Трава чернушки 96%	–	–	–	+	+	+	+
Настойка травы чернушки 70%	–	–	–	–	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	+	+	+	+

Примечание: «+» наличие роста микроорганизма; «–» – отсутствие роста микроорганизма.

Таблица 2 – Минимальные подавляющие концентрации спирта этилового («отрицательный» контроль)

Объект	Кратность разведения						
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128
<i>Staphylococcus aureus</i>							
Этиловый спирт 40%	–	–	+	+	+	+	+
Этиловый спирт 70%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 96%	–	–	–	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>							
Этиловый спирт 40%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 70%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 96%	–	–	–	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Этиловый спирт 40%	–	–	+	+	+	+	+
Этиловый спирт 70%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 96%	–	–	–	+	+	+	+
<i>Candida albicans</i>							
Этиловый спирт 40%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 70%	–	–	–	+	+	+	+
Этиловый спирт 96%	–	–	–	+	+	+	+

Примечание: «+» наличие роста микроорганизма; «–» – отсутствие роста микроорганизма.

Оценка роста микроорганизмов

Для определения наличия роста микроорганизмов пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. Рост культуры в присутствии тестируемого образца проводили при сравнении с пробиркой «отрицательного» контроля, содержащей исходный инокулюм и хранившейся в холодильнике. МИК определяли по наименьшей концентрации тестируемого образца, которая подавляет видимый рост микроорганизма.

Оценка результатов эксперимента

Оценка результатов проводили визуально по наличию/отсутствию роста микроорганизмов в пробирках с соответствующими разведениями исследуемых образцов. Минимальной ингибирующей концентрацией являлась самая низкая концентрация изучаемого образца, которая полностью подавляла рост штамма микроорганизмов. При этом, согласно требованиям Методических указаний (МУК 4.2.1890-04)⁷ по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также рекомендациям Стандарта производительности для тестов на чувствительность к антимикробным препаратам (CLSI)⁸, наличие мутности и обнаружение незначительного количества микроорганизмов (одна колония) не учитывали при регистрации результата эксперимента. Количество повторений каждого эксперимента было равно 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведённого нами качественного хроматографического исследования выявлен ряд особенностей хроматографических профилей изучаемых объектов. Для всех водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной выявлены характерные для флавоноидов зоны адсорбции тёмно-жёлтого и зелёного цвета с $Rf_1 = 0,28$; $Rf_2 = 0,15$; $Rf_3 = 0,11$ (рис. 1). Отмечается, что наиболее информативными являются хроматограммы, просматриваемые при длине волны 365 нм до и после обработки спиртовым раствором $AlCl_3$ и ДСК (рис. 2). Под действием спиртового раствора $AlCl_3$ происходит усиление флуоресценции зон адсорбции, что говорит о фенольной природе данных соединений. Раствор ДСК окисляет органические соединения от желто-оранжевого до кирпично-красного цвета при видимом свете (рис. 2).

Зона адсорбции СО рутин имеет $Rf = 0,20$, что близко к соответствующим значениям Rf в изучаемых объектах, особенно в настойке травы чернушки посевной. При этом отмечается, что больше зон адсорбции различной природы наблюдается в на-

⁷ Там же.

⁸ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. // CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA. – 2018.

стойке травы чернушки посевной, а интенсивность свечения данных зон выше у 70% водно-спиртового извлечения и настойки травы чернушки посевной, соответственно.

Проведение скрининга антимикробной активности водно-спиртовых извлечений из травы чернушки посевной, а также их сравнение с настойкой эвкалипта (препарат сравнения) позволило получить следующие данные.

При тестировании 40% водно-спиртового извлечения (1:30) травы чернушки посевной наблюдалась антимикробная активность в отношении штаммов *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans* при четырехкратном разведении, а также в отношении микроорганизмов *P. aeruginosa* при восьмикратном разведении (табл. 1). При сравнении 40% водно-спиртового извлечения с «отрицательным» стандартом (МИК для спирта этилового 40%) наблюдалось небольшое различие антимикробной активности между исследуемым образцом и «отрицательным» стандартом, который проявил чуть большую активность в отношении *E. coli* и *C. albicans* (табл. 2). Данный факт позволяет утверждать об отсутствии существенного вклада комплекса биологически активных соединений экстракта в фармакологический эффект при данной концентрации извлечения.

Для 70% водно-спиртового извлечения (1:30) травы чернушки антимикробная активность была выраженной в отношении *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans* в восьмикратном разведении; в отношении *P. aeruginosa* – при разведении в 16 раз (табл. 1). При сравнении с «отрицательным» стандартом спирта этилового в концентрации 70% отмечается усиление антимикробных свойств и подавление роста микроорганизмов *P. aeruginosa*.

Водно-спиртовое извлечение на спирте этиловом 96% (1:30) травы чернушки показало аналогичную антимикробную активность с 70% водно-спиртового извлечением: в отношении *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans* – при разведении в 8 раз, в отношении к *P. aeruginosa* – при разведении в 16 раз. При сравнении с «отрицательным» стандартом спирта этилового в концентрации 96% отмечается усиление антимикробных свойств и подавление роста микроорганизмов *P. aeruginosa*. Соответственно, для концентраций 70% и 96% водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной отмечается значительное подавление роста микроорганизмов *P. aeruginosa*.

Антимикробная активность препарата сравнения – 70% водно-спиртовой настойки эвкалипта, показывает её высокую активность в отношении *S. aureus* и *E. coli* – замедление роста микроорганизмов при разведении в 16 раз. Схожую активность с 70% и 96% извлечениями травы чернушки в отношении *C. albicans* при восьмикратном разведении и слабую активность в отношении *P. aeruginosa* – подавление роста микроорганизмов только при четырёх-

кратном разведении (табл. 1). Данный факт выгодно выделяет направленность действия биологически активных веществ травы чернушки посевной.

Тестируемый препарат – настойка травы чернушки посевной на спирте этиловом 70% (1:5), показал следующие результаты. Схожий с извлечениями на 70% и 96% спирте этиловом антимикробный эффект наблюдался в отношении *P. aeruginosa* при разведении пробы в 16 раз, однако, кроме данного преобладающего действия, усилился антимикробный эффект в отношении *E. coli* и *C. albicans* – остановка роста до 16-кратного разведения. Действие против штамма *S. aureus*, наоборот, немного снизилась – до четырёхкратного разведения (рис. 3).

В ходе сравнительного анализа препарата настойки травы чернушки посевной и препарата сравнения – настойки эвкалипта на спирте этиловом 70%, было установлено: значительный антимикробный эффект наблюдался против штаммов *P. aeruginosa* и *C. albicans* при разведении в 16 раз у настойки травы чернушки посевной; схожий антимикробный эффект у изучаемых настоек наблюдался против штамма *E. coli*; настойка эвкалипта проявила более высокую противомикробную активность в отношении штамма *S. aureus* (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из серьезных факторов, влияющих на успешность медикаментозной терапии инфекционных заболеваний, является повышение устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам⁹. Особого внимания заслуживают стафилококки или метициллин-резистентные (MRS-штаммы), которые являются причиной внутрибольничных и внебольничных инфекций. Среди MRS-штаммов особенно часто встречается золотистый стафилококк (MRSA), штаммы которого устойчивы ко многим представителям группы β -лактамовых антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы др. [21, 23, 24]. Не менее опасным штаммом является грамотрицательная бактерия *E. coli*, которая присутствует в кишечнике человека и может быть причиной различных инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [25].

Потенциал вегетативных частей растения (листья, ветвей и стебля) *N. sativa* для снижения нагрузки на репродуктивную часть (семена) ранее изучался исследователями из Пакистана, которые провели помимо фитохимического скрининга, антибактериальный и антиоксидантный анализы, а также ГХ-МС анализ сильнодействующих экстрактов [26]. Высушенное растение экстрагировали методом разделения в серии концентраций от 1,562 до 200

мг/мл в различных растворителях. Антибактериальный анализ проводился по патогенным штаммам – *Clostridium difficile*, *Pasteurella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Xanthomonas sp.* Изоляты были субкультивированы на пластинах с питательным агаром и инкубированы при 37°C в течение 24 часов. Анализ проводился методом диффузии в агаровый диск [23, 26]. Зоны ингибирования измерялись на агаровых лунках, содержащих растительный экстракт. Анализ проводился для метанола, хлороформа, н-гексана, н-бутанола, водного и этилацетатного экстрактов в концентрациях 1,56–200 мг/мл. Зоны ингибирования измерялись через 24–48 ч. Результаты показали, что максимальная зона ингибирования ($40 \pm 1,73$ мм) наблюдалась в отношении *Xanthomonas stutzeri* среди всех экстрактов и 100 мг/мл хлороформного экстракта вызвали максимальную зону ингибирования для роста бактерий *Xanthomonas stutzeri* ($36 \pm 1,26$ мм) среди всех штаммов. Хлороформный экстракт с концентрацией 50 мг/мл также демонстрировал максимальное ингибирование роста бактерий, и точно такая же картина была отмечена для всех концентраций, экстрактов и бактериальных штаммов [26]. Помимо приведенного спектра фармакологической активности другими авторами часто упоминается антидиабетическая и антиоксидантная активность травы чернушки посевной [27, 28].

Учитывая факт ранее описанных исследований об антимикробной активности экстрактов из травы чернушки посевной, следует также уточнить компонентный состав и обсудить доминирующую группу биологически активных соединений (БАС) травы чернушки посевной. Так многие исследователи ссылаются на работу ученых из биотехнологического центра Туниса, где описывается изучение травы чернушки посевной методом ВЭЖХ из абсолютных метанольных экстрактов, в которых определены 14 фенольных соединений с общим содержанием 215 мг/100 г (в побегах), среди которых доминирующей группой являются фенолкарбоновые кислоты, представленные в основном галловой и винилиновой кислотами [29]. Кроме того, авторами была установлена антимутагенная активность исследуемых экстрактов побегов чернушки посевной с помощью теста Эймса [8, 29].

Фенольные соединения в траве чернушки посевной, представленные преимущественно фенолкарбоновыми кислотами и суммой флавоноидов, как описано выше, имеют потенциал к антимикробной активности, возможно, благодаря свободным фенольным гидроксигруппам, как в молекуле галловой кислоты [30]. Антимикробную активность данных соединений обсуждали также исследователи в работе по изучению химического состава и антимикробной активности сухого экстракта из цветков бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.), в которой они объясняют бактерицидное действие изучаемого экстракта на кокковую и спорообразующую флору, *Salmonella*

⁹ Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические рекомендации. МУК 4.2.1890-04.

gallinarum и *Pseudomonas aeruginosa*, а также бактериостатическое действие в отношении *Escherichia coli* с высоким содержанием галловой кислоты [31]. Проведённое нами ранее фитохимическое исследование состава травы чернушки посевной методом дифференциальной и прямой спектрофотометрии при длине волны 254 и 365 нм подтверждает доминирование веществ фенольной природы [32]. Кроме того, проведённый ТСХ-анализ водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки после обработки специфичным реактивом на флавоноиды – спиртовым раствором $AlCl_3$, наглядно демонстрирует качественный состав изучаемых образцов (рис. 1, рис. 2). Механизм специфичности взаимодействия реактива обусловлен образованием батохромных комплексов со свободными 3- и 5-гидроксигруппами флавоноидов, что усиливает флуоресценцию соответствующих зон адсорбции при длине волны 365 нм [33].

В процессе проведенного скринингового анализа антимикробной активности водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной были определены условия получения лекарственной формы – настойки. В качестве экстрагента для изготовления настойки травы чернушки посевной был выбран спирт этиловый с 70% концентрацией, поскольку данная концентрация является оптимальным экстрагентом для данного сырья, содержащего комплекс биологически активных веществ группы флавоноидов, а также извлечения ценной терпеноидной фракции – вместо обеспечивающих наблюдаемый антимикробный эффект [23, 26].

Выбор в пользу 70% концентрации спирта как экстрагента для получения настойки травы чернушки посевной был сделан исходя из того, что для лекарственных форм при данных параметрах экстракции отмечается наибольший антимикробный эффект в отношении изучаемых штаммов микроорганизмов, в особенности штамма *P. aeruginosa*. Помимо основного направленного действия против штамма *P. aeruginosa*, усиливается действие на другие штаммы

– *E. coli* и *C. albicans*. Кроме того, данная концентрация спирта этилового обладает лучшей проникающей способностью в глубокие слои эпидермиса по сравнению с более высокими и с более низкими концентрациями спирта [21, 32].

Учитывая, что трава чернушки посевной имеет большую фитомассу по сравнению с семенами и подвергается утилизации при сборе семян, её сбор поможет осуществлять комплексное и многоплановое использование всего сырья и будет способствовать появлению новых лекарственных растительных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведены фитохимический скрининг и сравнительное исследование по изучению антимикробной активности *in vitro* экспериментальных водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной, в результате которого обнаружены основная группа БАС – флавоноиды, а также установлено антимикробное действие на ряд патогенных штаммов микроорганизмов – *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, *S. aureus*. Установлено, что все изучаемые образцы водно-спиртовых извлечений травы чернушки посевной дают стабильный превалирующий антимикробный эффект в отношении штамма *P. aeruginosa*.

Настойка чернушки посевной на спирте этиловом 70% (1:5) имеет специфическую направленность против штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, также в предложенной лекарственной форме возрастает активность в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Candida albicans*, которая сравнима с настойкой эвкалипта, используемой в медицинской и фармацевтической практике. Полученные в ходе исследования результаты могут служить основанием для создания новых антибактериальных препаратов на основе травы чернушки посевной, а также для дальнейшего внедрения препаратов настойки травы чернушки посевной на спирте этиловом 70% в медицинскую и фармацевтическую практику.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Р. Мубинов – сбор растительного материала для анализа, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, анализ литературы, написание и подготовка рукописи для публикации; В.А. Куркин – окончательное утверждение для публикации рукописи, обработка полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Е.В. Авдеева – участие в разработке концепции и дизайна исследования, критический анализ результатов исследования; С.Д. Колпакова – планирование исследования, участие в проведении исследования; А.В. Жестков – участие в описании и анализе полученных результатов, написание рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Dasgupta A., Krasowski M.D. Chapter 10 – Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents, Therapeutic Drug Monitoring Data (Fourth Edition). – Academic Press, 2019. – P. 159–197. DOI: 10.1016/B978-0-12-815849-4.00010-4.
- Larsson D.G.J., Flach C.F. Antibiotic resistance in the environment // Nat. Rev. Microbiol. – 2022. – No.20. – P. 257–269. DOI: 10.1038/s41579-021-00649-x.
- Walusansa A., Asiimwe S., Nakavuma J.L., Ssenku J.E., Katuura E., Kafeero H.M., Aruhomukama D., Nabatanzi A., Anywar G., Tugume A.K., Kakudidi E.K. Antibiotic-resistance in medically important bacteria isolated from commercial herbal medicines in Africa from 2000 to 2021: a systematic review and meta-analysis. // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2022. – Vol. 11, No.1. – Art. No.11. DOI: 10.1186/s13756-022-01054-6.
- Прохоров В.Н. Нигелла – ценная хозяйственно-полезная культура (обзор литературы) // Овощи России. – 2021. – №4. – С. 111–123. DOI: 10.18619/2072-9146-2021-4-111-123.
- Aftab A., Zubaida Y., Arshad J., Ashiq R., Shakeel A., Farah K. Nigella sativa L. from traditional to contemporary medicine: a review // IJBB. – 2018. – Vol. 15, No. 2. – P. 237–254.
- Ijaz H., Tulain U.R., Qureshi J., Danish Z., Musayab S., Akhtar M.F., Saleem A., Khan K.K., Zaman M., Waheed I., Khan I., Abdel-Daim M. Review: Nigella sativa (Prophetic Medicine): A Review // Pak. J. Pharm. Sci. – 2017. – Vol. 30, No. 1. – P. 229–234.
- Datta A.K., Saha A., Bhattacharya A., Mandal A., Paul R., Sengupta S. Black cummin (Nigella sativa L.) – a review // J Plant Dev Sci. – 2012. – Vol. 4. – P. 1–43.
- Рудь Н.К., Сампиев А.М., Давитавян Н.А. Основные результаты фитохимического и фармакологического исследования чернушки посевной // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – № 25(168). – С. 207–212.
- Salehi B., Quispe C., Imran M., Ul-Haq I., Živković J., Abu-Reidah I.M., Sen S., Taheri Y., Acharya K., Azadi H., Del Mar Contreras M., Segura-Carretero A., Mnayer D., Sethi G., Martorell M., Abdull Razis A.F., Sunusi U., Kamal R.M., Rasul Suleria H.A., Sharifi-Rad J. Nigella Plants – Traditional Uses, Bioactive Phytoconstituents, Preclinical and Clinical Studies // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 625386. DOI: 10.3389/fphar.2021.625386.
- Pop R.M. Future Perspectives on Nigella Sativa: Characterization and Pharmacological Properties // Series: Herbs and Herbalism. – New York: Nova Biomedical, 2018. – 280 p.
- Hanafy M.S., Hatem M.E. Studies on the antimicrobial activity of Nigella sativa seed (black cummin) // J. Ethnopharmacol. – 1991. – Vol. 34, No.2–3. – P. 275–278. DOI: 10.1016/0378-8741(91)90047-h.
- Hariharan P., Paul-Satyaseela M., Gnanamani A. In vitro profiling of antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity of thymoquinone against selected type and clinical strains // Lett. Appl. Microbiol. – 2016. – Vol.62, No.3. – P. 283–289. DOI: 10.1111/lam.12544.
- Arici M., Sagdic O., Gecgel U. Antibacterial effect of Turkish black cummin (*Nigella sativa* L.) oils // Grasas y Aceites. – 2005. – Vol. 56, No. 4. – P. 259–262. DOI: 10.3989/gya.2005.v56.i4.90.
- Amin B., Hosseinzadeh H. Black Cummin (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone: An Overview on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects // Planta Med. – 2016. – Vol. 82, No.1–2. – P. 8–16. DOI: 10.1055/s-0035-1557838.
- Chaieb K., Kouidhi B., Jrah H., Mahdouani K., Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation // BMC Complement. Altern. Med. – 2011. – No.11. – Art. No.29. DOI: 10.1186/1472-6882-11-29.
- Udu R., Oyweri J., Gathirwa J. Antimalarial Activity of *Nigella sativa* L. Seed Extracts and Selection of Resistance in *Plasmodium berghei* ANKA in a Mouse Model // J. Pathog. – 2021. – Vol. 2021. – Art. ID: 6165950. DOI: 10.1155/2021/6165950.
- Khazdair M.R., Ghafari S., Sadeghi M. Possible therapeutic effects of *Nigella sativa* and its thymoquinone on COVID-19 // Pharm. Biol. – 2021. – Vol. 59, No.1. – P. 696–703. DOI: 10.1080/13880209.2021.1931353.
- Xu H., Liu B., Xiao Z., Zhou M., Ge L., Jia F., Liu Y., Jin H., Zhu X., Gao J., Akhtar J., Xiang B., Tan K., Wang G. Computational and Experimental Studies Reveal That Thymoquinone Blocks the Entry of Coronaviruses Into In Vitro Cells // Infect. Dis. Ther. – 2021. – Vol. 10, No.1. – P. 483–494. DOI: 10.1007/s40121-021-00400-2.
- Tohidpour A., Sattari M., Omidbaigi R., Yadegar A., Nazemi J. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // Phytomedicine. – 2010. – Vol. 17, No.2. – P. 142–145. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.05.007.
- Mulyaningsih S., Sporer F., Reichling J., Wink M. Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens // Pharm. Biol. – 2011. – Vol. 49, No.9. – P. 893–899. DOI: 10.3109/13880209.2011.553625.
- Рябов Н.А., Рыжов В.М., Куркин В.А. Методика количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого *Quercus robur* L. // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №5. – С. 356–366. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-356-366.
- Golus J., Sawicki R., Widelski J., Ginalska G. The agar microdilution method – a new method for antimicrobial susceptibility testing for essential oils and plant extracts // J. Appl. Microbiol. – 2016. – Vol. 121, No.5. – P. 1291–1299. DOI: 10.1111/jam.13253.
- Atef N.M., Shanab S.M., Negm S.I., Abbas Y.A. Evaluation of antimicrobial activity of some plant extracts against antibiotic susceptible and resistant bacterial strains causing wound infection // Bull. Natl. Res. Cent. – 2019. – Vol. 43. – Art. No. 144. DOI: 10.1186/s42269-019-0184-9.
- Pailhoriès H., Munir M.T., Aviat F., Federighi M., Belloncle C., Eveillard M. Oak in Hospitals, the Worst Enemy of *Staphylococcus aureus*? // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2017. – Vol. 38, No.3. – P. 382–384. DOI: 10.1017/ice.2016.304.
- Козлова И.В., Лекарева Л.И., Быкова А.П., Мясина Ю.Н., Островская Л.Ю. Кандидоз желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 3(127). – С. 40–46.
- Aftab A., Yousaf Z., Aftab Z.E., Younas A., Riaz N., Rashid M., Shamsheer H.B., Razzaq Z., Javaid A. Pharmacological screening and GC-MS analysis of vegetative/reproductive

- parts of *Nigella sativa* L. // Pak. J. Pharm. Sci. – 2020. – Vol. 33, No.5. – P. 2103–2111.
27. Parveen A., Farooq M.A., Kyunn W.W. A New Oleanane Type Saponin from the Aerial Parts of *Nigella sativa* with Anti-Oxidant and Anti-Diabetic Potential // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No.9. – Art. No.2171. DOI: 10.3390/molecules25092171.
28. Шарофова М.У., Нуралиев Ю.Н., Шабанов П.Д., Сагдиева Ш.С., Сухробов, П.Ш. Нуъмонов С.Р. Исследование антидиабетических свойств надземных частей чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 10. – С. 112–118. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-21.
29. Bourgou S., Ksouri R., Bellila A., Skandrani I., Falleh H., Marzouk B. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots // *C.R. Biol.* – 2008. – Vol. 331, No.1. – P. 48–55. DOI: 10.1016/j.crv.2007.11.001.
30. Borges A., Ferreira C., Saavedra M.J., Simões M. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria // *Microb. Drug. Resist.* – 2013. – Vol. 19, No.4. – P. 256–265. DOI: 10.1089/mdr.2012.0244.
31. Папаяни О.И., Духанина И.В., Сергеева Е.О. Изучение химического состава и антимикробной активности сухого экстракта из цветков бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.) // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – № 5(3). С. 742–744.
32. Мубинов А.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Разработка подходов к стандартизации травы чернушки посевной // *Фармация*. – 2021. – Т. 86, №70. – С. 36–41. DOI: 10.29296/25419218-2021-08-06.
33. Куркин В.А., Куприянова Е.А. Сравнительное исследование флавоноидного состава листьев фармакопейных видов рода *Populus* // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 1. – С. 117–124. DOI: 10.14258/jcprm.2020015818.

АВТОРЫ

Мубинов Артур Рустемович – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, главный специалист НОЦ «Фармация» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4791-4606. E-mail: a.r.mubinov@samsmu.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Авдеева Елена Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8399-9328. E-mail: e.v.avdeeva@samsmu.ru

Колпакова Светлана Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9358-4436. E-mail: Sdkolpakova@mail.ru

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3960-830X. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

УДК 615.012



СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ НА БАЗЕ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА

Е.Б. Сысуюев¹, Э.Ф. Степанова², В.Д. Носкова¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Свердловской области» (ФБУ «УРАЛТЕСТ»)

620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, д. 2а

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

3573352, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: bes555@yandex.ru

Получена 20.12.2021

После рецензирования 20.04.2022

Принята к печати 01.06.2022

В статье рассматривается вопрос оптимизации технологии производства жирорастворимого витамина D – одного из наиболее востребованных объектов данной группы. Показано, что в целом существует ряд способов получения этой субстанции, хотя в России она пока не производится.

Цель. Выбор оптимальных условий технологического процесса для повышения эффективности трансформации белков с выделением фракции жира, содержащей жирорастворимый витамин D.

Материалы и методы. В качестве основных моделей исследования описаны различные виды рыбы и витамины, содержащиеся в них. Рассмотрены варианты технологических решений: апробирована возможность использования экстракции для получения субстанции витамина D. Были использованы классическая мацерация и мацерация с интенсификацией, применён метод циркуляционной экстракции и метод щелочного гидролиза. Выход целевого продукта определяли методом ВЭЖХ.

Результаты. Подробно рассмотрены методы получения субстанции жирорастворимого витамина D из рыбного сырья. Установлена оптимальная технологическая характеристика высвобождения витамина методом щелочного гидролиза со снижением концентрации гидролизующего щелочного компонента – калия гидроксида до 12,5%, который и обеспечил максимальный выход жировой фракции, содержащей витамин D.

Заключение. Применение полученной субстанции дает возможность разработки отечественных стандартных образцов, применяемых как в фармацевтической сфере, так и в сфере технического регулирования.

Ключевые слова: жирорастворимые витамины; стандартный образец; щелочной гидролиз; мацерация; циркуляционная экстракция; бережливое производство; переработка сырья

Список сокращений: ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; СО – стандартный образец; РФ – Российская Федерация; БАВ – биологически активные вещества.

OPTIMIZATION TECHNOLOGY OF FAT-SOLUBLE VITAMINS PRODUCTION BASED ON ALKALINE HYDROLYSIS

E.B. Sysuev¹, E.F. Stepanova², V.D. Noskova¹

¹ State Regional Centre for Standardization, Metrology and Tests in Sverdlovsk region (FBI “URALTEST”)

2a, Krasnoarmeiskaya Str., Ekaterinburg, Russia, 620990

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: bes555@yandex.ru

Received 20 Dec 2021

After peer review 20 April 2022

Accepted 1 June 2022

Для цитирования: Е.Б. Сысуюев, Э.Ф. Степанова, В.Д. Носкова. Совершенствование технологии производства жирорастворимых витаминов на базе щелочного гидролиза. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):255-266. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-255-266

© Е.Б. Сысуюев, Э.Ф. Степанова, В.Д. Носкова, 2022

For citation: E.B. Sysuev, E.F. Stepanova, V.D. Noskova. Optimization technology of fat-soluble vitamins production based on alkaline hydrolysis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):255-266. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-255-266

In the group of fat-soluble vitamins, vitamin D is one of the most relevant objects, that is why the problem of its technology optimization is under consideration. In general, there is a number of ways to obtain this substance, although it is not produced in Russia yet.

The aim of the study was to select optimal process conditions to increase the efficiency of protein transformation with the isolation of a fat fraction containing fat-soluble vitamin D.

Materials and methods. Various types of fish and the vitamins contained in them are described as the main research models. Variants of technological solutions have been considered: the possibility of using extraction to obtain the vitamin D substance has been tested. Classical maceration and intensifying maceration have been used; the circulating extraction method and the alkaline hydrolysis method have been applied. The yield of the target product has been determined by HPLC.

Results. Methods for obtaining the substance of fat-soluble vitamin D from fish raw materials have been considered in detail. The optimal technological characteristics of the vitamin release by alkaline hydrolysis with a 12.5% decrease in the concentration of the hydrolyzing alkaline component – potassium hydroxide – has been established; that concentration ensured the maximum yield of the fat fraction containing vitamin D.

Conclusion. The use of the resulting substance makes it possible to develop domestic standard samples applicable both in the pharmaceutical field and in the field of technical regulation.

Keywords: fat-soluble vitamins; reference standard; alkaline hydrolysis; maceration; circulating extraction; lean manufacturing; raw material processing

Abbreviations: HPLC – high performance liquid chromatography; RS – reference; RF – Russian Federation; BASs – biologically active substances.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы, связанные с получением и правильным использованием жирорастворимых витаминов, являются постоянно актуальными. Прежде всего, они касаются использования этих витаминных комплексов в фармацевтической, косметической и иных сферах, а также насыщенности ими современного фармацевтического рынка [1, 2]. При этом задействованы технологические направления производства жирорастворимых витаминов, в том числе и их стандартизация, где для них требуются официальные стандартные образцы (СО). Получение соответствующих СО требует технологического совершенствования, особенно применительно к разработке отечественных технологий, что предполагает возможность их импортозамещения [3].

Повышение требований к чистоте целевых продуктов усилили значимость методов стандартизации как в создании и производстве лекарственных средств, так и продуктов, используемых в смежных с фармацевцией областях. Поэтому использование СО, роль которых в вопросах стандартизации несомненна, имеет широкий диапазон [4, 5].

Однако в настоящее время в Российской Федерации (РФ) при проведении фармацевтического анализа многих фармакологически значимых объектов доминируют зарубежные модели, что является пробелом в соответствующем нормативном регулировании. Это связано с отсутствием необходимых технологических решений в производстве СО, которые в РФ пока имеют выборочный характер [6, 7].

Одним из таких многопрофильных объектов является витамин D, несмотря на большой ассортимент его лекарственных форм и достаточно высокую востребованность в медицинской практике [8, 9]. Однако витамин D как субстанция на отечественном рынке в России пока не производится.

Жирорастворимый витамин D представлен в виде продуктов различного назначения, несмотря на то, что его содержание в них не велико, да и стабильность ограничена [10–12]. Существующую технологию получения витамина D можно разделить на два основных этапа: выделение жира и витаминов из сырья, повышение концентрации витаминов в полученной фракции. При этом объем производства витаминных концентратов в большей степени зависит от первого этапа выделения жира, что обеспечивает получение витамина из исходного сырья [9, 13]. В настоящее время основным источником получения исследуемой субстанции является рыбная промышленность [14–16].

Учитывая, что основным источником получения жирорастворимых витаминов является печень рыб, то стоит вопрос о создании соответствующей технологии с акцентами на вопросы бережливого производства (минимизацию отходов с максимальным ресурсосбережением ценного сырьевого источника) [17, 18].

В настоящее время достаточно широко практикуется получение пищевых продуктов из культивируемых видов рыб. Такие целевые продукты отмечаются высоким содержанием биологически активных веществ (БАВ), а также макро/микроэлементов и витаминов [19–21].

Существующие способы получения жиров можно разделить на 4 основные группы (рис. 1). Не исключается и комбинирование данных процессов для повышения извлечения жира, который зависит от исходного сырья и ожидаемого целевого продукта.

Представленные на рисунке 1 блоки оправдано выделяют гидролиз как основной способ получения жира и подчеркивают разнообразие его разновидностей. Собственно гидролиз делится на три вида: кис-

лотный, щелочной и ферментативный. Для получения жировой фракции с высоким содержанием группы жирорастворимых витаминов наиболее эффективными являются щелочной и ферментативный [22–24].

Согласно литературным данным [25–27], извлечение жира методом гидролиза имеет наиболее высокий выход, так как его часть находится в клетках в свободном виде, а часть – соединена с другими составляющими клетки. Сумму жиров нельзя извлечь из клетки только растворителями [19, 28, 29].

Нами было решено остановиться на щелочном гидролизе. В рамках проведения ферментативного гидролиза существуют ограничения – для переработки всех видов вторичного сырья рыбного производства невозможно выделить единый фермент, что повышает экономические издержки на получение субстанции жирорастворимого витамина D. Данный факт обуславливает выбор метода щелочного гидролиза, как наиболее экономически благоприятного.

Для использования гидролиза белковых катализаторов можно осуществлять процессы биотрансформации при более мягких условиях и исключать образование химически активных стоков [22]. Щелочным гидролизом можно перерабатывать даже истощенное сырье, при этом сохраняются натуральные антиоксиданты [25].

Несомненно, гидролиз в сырье происходит под действием собственных ферментов, так называемый автопротеолиз, но эффективность данного способа очень низкая, в связи с чем, необходимо повысить эффективность, а значит найти оптимальные условия производства [22].

ЦЕЛЬ. Выбор оптимальных условий технологического процесса для повышения эффективности трансформации белков с выделением фракции жира, содержащей жирорастворимый витамин D.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1. Определение химического состава первичного и вторичного сырья;
2. Выбор оптимального метода извлечения жира с содержанием группы жирорастворимых витаминов;
3. Количественное определение содержания жирорастворимого витамина D в полученной субстанции;
4. Сравнительный анализ полученных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты

Основным объектом получения субстанции жирорастворимого витамина D являлись рыбные объекты, приобретаемые у российского рыбокомбината АО «Бисеровский рыбокомбинат» и ООО «Первый рыбный». Сырье доставлялось в замороженном виде при температурном режиме хранения минус 18°C. Приобретение объектов исследований производи-

лось через сеть фирменных магазинов ООО «Первый рыбный», г. Екатеринбург, Россия.

В качестве источника получения целевого продукта использовались следующие виды рыб:

Кета – самый распространённый представитель семейства лососевых.

Содержит витамины PP, A, H, B₁ (тиамин), E, B₂, D, B₅ и др.; микроэлементы: в первую очередь цинк и железо, молибден, фтор, хром, никель; макроэлементы: калий, хлор, фосфор, натрий, кальций, магний; белок, лецитин, полиненасыщенные жиры [10, 30, 31].

Горбуша (или розовый лосось) – самый распространённый представитель семейства лососевых.

Содержит витамины A, C, E, D, B₁, B₂, PP, омега-3 насыщенные кислоты, фосфорную кислоту, пиридоксин, кальций, магний, фосфор, серу, калий, медь, йод.

Кижуч – крупный лосось, обитающий на севере Тихого океана. В России кижуч наиболее многочислен в реках Камчатского полуострова [10, 30, 31].

Мясо богато витаминами и минералами, а также насыщенными жирными кислотами, в том числе Омега-3 [10, 30, 31].

Форель – представитель семейства лососевых, очень востребован. В настоящее время наблюдается стремление к увеличению популяции. По составу богата микроэлементами и насыщенными жирными кислотами [10, 30, 31].

Камбала – семейство камбаловые. Имеет среднюю жирность, но отличается низкой калорийностью. Содержится много липидов. Употребляя в пищу мясо камбалы, можно заменить искусственные и очень дорогие витамины, полезные тем, что в их состав добавлены жирные кислоты омега-3 и омега-6. Является также превосходным источником натурального белка [10, 30, 32].

Скумбрия – пелагическая стайная рыба из отряда скумбриевых. Это одна из самых популярных рыб с жирным (62%) и нежным мясом. Содержание белка в ее составе – 38%. Мясо скумбрии также богато: насыщенными, полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами; водой, золой; холестерином; витаминами группы A, C, E, D, B₁, B₂, PP и др.; минералы йод, фосфор, кобальт, цинк, магний, сера, хлор, марганец, натрий, молибден, медь, кальций, железо, фтор [10, 30, 32].

Используемые материалы

На этапе пробоподготовки были использованы: Стерильные пакеты – микробиологические пакеты для отбора проб (Россия, ООО «ЛабДепо»).

Инертный газ – азот, о.с.ч, 1 сорт, АО «Линде Уралтехгаз» (г. Екатеринбург, Россия).

Этап выделения исследуемого объекта:

Натрий сернистокислый безводный, х.ч., ООО «МЗХР» – бесцветные кристаллы, соль натрия и сернистой кислоты. Натрий сульфит растворяется в воде, образует кристаллогидраты. Натрия сульфит – сильный восстановитель. Применяется для обезвоживания в процессе гидролиза.

Аскорбиновая кислота (Китай, Shandong Luwei Pharmaceutical Co., LTD) – органическое соединение, основной водорастворимый антиоксидант.

Калий гидроксид, ч., Франция – щелочной раствор различной концентрации.

Вода дистиллированная по ГОСТ Р 58144-2018 «Вода дистиллированная. Технические условия» Россия, ФБУ «УРАЛТЕСТ».

Этиловый спирт (95%, Россия, ООО «КОНСТАНТА-ФАРМ М») компонент гидролизующего раствора.

Экстрагенты, растворители – гексан-н (х.ч., Россия, АО «ЭКОС-1»), петролейный эфир марка 40-70 (ч., Россия, АО «ЭКОС-1»), изопропиловый спирт (х.ч., Россия, ООО «ХромЛаб»),

Этап аналитических исследований

ГСО 11779-2021 СО состава витамина D₃ (холекальциферол), Россия, ФБУ «УРАЛТЕСТ».

Холекальциферол ≥ 98% (HPLC), номер партии SLCJ0796, производитель Sigma-Aldrich, США.

Изопропиловый спирт (х.ч., Россия, ООО «ХромЛаб»).

Подвижная фаза – ацетонитрил:метанол (20:80). Ацетонитрил, х.ч., Россия, АО «ЭКОС-1»; метанол, х.ч., Россия, АО «ВЕКТОН».

Оборудование

Аквадистиллятор электрический аптечный ДЭ-4-02 «ЭМО», модель 737, зав. № 2506, страна производитель – Россия, ЗАО «Электрооборудование».

Лабораторный нож с прямым лезвием 150 мм из нержавеющей стали. Страна производитель – Китай.

Ротационный испаритель IKA RV 10 auto pro V-C страна производитель – Германия, фирма IKA®-Werke GmbH & Co. С автоматическим определением температуры кипения, конденсатор с охлаждающей поверхностью 1500 см².

Диспергатор IKA T 10 basic Ultra страна производитель – Германия, фирма IKA®-Werke GmbH & Co. С диапазоном частот вращения от 8000 до 30000 об/мин.

Ультразвуковая машина, модель 1510E-DTH, страна производитель – Швейцария, фирма Branson Ultrasonics Corporation с промышленным преобразователем на 40 кгс с регулятором частоты оптимизации ультразвукового воздействия и регулятором нагрева температуры с точностью ±4°C.

Аппарат Сокслета (экстрактор) – для экстракции нелетучих веществ из твердых образцов с помощью летучих растворителей. Страна-производитель – Россия, фирма ООО «ЭкогеосПром»

Хроматографические эксперименты проводили на хроматографе жидкостном «Стайер М», Россия, ООО «НПО Аквилон», зав. № 0950 (Свидетельство о поверке № С-СЕ/19-01-2022/126041432 от 19.01.2022 до 18.01.2023) со спектрофотометрическим детектором. Градуировку проводили при помощи стан-

дартных растворов жирорастворимых витаминов, приготовленных согласно ОФС.1.2.3.0017.15¹. Жирорастворимый витамин D детектировали при длине волны 265 нм [33, 34].

Условия хроматографирования

Подвижная фаза: метанол – ацетонитрил (80:20), хроматографическая колонка Luna C18(2) 250 мм × 4,6 мм, скорость потока – 1,0 мл/мин, температура колонки 25°C, детектирование: спектрофотометрический детектор с длиной волны 265 нм, объем вводимой пробы 20 мкл, время анализа – 12 минут.

Дизайн исследования

Первое, базовое испытание, проводилось согласно ГОСТ 7636-85 «Рыба, морские млекопитающие, морские беспозвоночные и продукты их переработки. Методы анализа»². Таким образом, происходил сбор стандартизированных базовых данных по содержанию жира и витамина D в полученном продукте. Дальнейшие технологические исследования касались выбора оптимальных условий выполнения процесса.

В качестве основного объекта исследования была выбрана форель. Данный вид является культивируемым, сравнительно недорогим и доступным.

Традиционная мацерация и мацерация с использованием интенсификации ультразвуком

В качестве предварительных способов получения целевого продукта были использованы общеизвестные варианты экстракции [35, 36].

Для проведения процесса выделения витамина D, охлажденное сырье подвергали ручному измельчению с помощью лабораторного ножа до 1,5×1,5 см, а также машинному микроизмельчению в среде инертного газа до частиц размером порядка 0,5×0,5 мм с последующей гомогенизацией. Инертная среда обеспечивалась в процессе диспергирования непрерывной подачей в емкость азота (о.с.ч., 1 сорт, АО «Линде Уралтехгаз»). Гомогенизация осуществлялась способом пакетирования в стерильные пакеты (ООО «ЛабДепо») с продувкой в течение 20–30 сек. исследуемого материала газом и последующей герметизацией. Учитывая, что при машинной обработке (очистке) на предприятии в массе остается большое количество отходов, данные продукты не извлекались, а гомогенизировались в общей массе. Измельчение проводилось с помощью высокопроизводительного диспергатора IKA с электронной регулировкой скорости обрабатываемого объекта исследования. Частота вращения диспергирующего

¹ Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Том 1–4. – 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

² ГОСТ 7636-85. Рыба, морские млекопитающие, морские беспозвоночные и продукты их переработки. Методы анализа. – М. Стандартинформ, 2010. – 126 с.

элемента поддерживалась в интервале 8000–8200 об/мин в течение 10 мин. Далее полученную массу помещали в лабораторный лопаточный гомогенизатор МикроБио БА-400 и подвергали процессу гомогенизации в течение 30 мин.

Подготовленный фарш рыбы подвергался мацерации органическими растворителями: изопропиловым спиртом (х.ч., ООО «ХромЛаб»), гексаном-н (х.ч., АО «ЭКОС-1»), петролейным эфиром (марка 40–70, ч., АО «ЭКОС-1»).

Мацерация осуществлялась двумя способами: собственно, мацерация и мацерация с применением интенсификации процесса. Интенсификация процесса осуществлялась посредством использованием перемешивающего устройства при 800 об/мин, а также для усиления влияния на объект применялось ультразвуковое воздействие.

Используемый ультразвуковой генератор осуществлял воздействие на исследуемый объект колебаниями высокого и низкого давления. При влиянии на жидкости волн низкого давления развивался кавитационный эффект, что способствовало усилению высвобождения жировой фракции из биологического объекта с образованием большого количества микроскопических пузырьков или полостей.

При мацерации применялись различные органические растворители: изопропиловый спирт, гексан и петролейный эфир. Объем растворителя определялся методом случайного подбора. Было проведено три серии экстрактов с объемными долями каждого экстрагента – объект/экстрагент 1:1, 1:2 и 1:3 и так для всех вышеуказанных компонентов.

Циркуляционная экстракция

Циркуляционная экстракция осуществлялась с применением аппарата Сокслета. Экстракция проводилась петролейным эфиром до полного истощения сырья. Полноту экстракции контролировали нанесением капли стекающего из экстрактора растворителя на часовое стекло до полного отсутствия на последнем жирного следа после испарения растворителя.

Полученную жировую фракцию подвергали предварительной оценке в соответствии с ГОСТ 8714-2014 «Жир пищевой из рыбы и водных млекопитающих. Технические условия»³. Полученные образцы жировых фракций находились в пределах норм, установленных в нормативной документации для всех используемых видов рыбы. Далее полученные образцы подвергались испытанию на содержание в них витамина D в соответствии с ОФС.1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов»⁴.

³ ГОСТ 8714-2014. Жир пищевой из рыбы и водных млекопитающих. Технические условия. – М.: Стандартинформ, 2019. – 7 с.

⁴ Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. Том 1–4, 2018.

Выделение витамина D методом щелочного гидролиза

Режимы щелочного гидролиза определяли следующими условиями: температурным режимом, количеством добавляемой воды и щелочи.

Недостаток воды замедляет гидролиз белковой части, но при этом активируется гидролиз жира, также и переизбыток воды – вызывает повышенный расход щелочи с увеличением ёмкостей.

В отношении температурного режима наиболее приемлемым считается двухступенчатый нагрев с двухэтапным внесением раствора щелочи. Это связано с тем, что нагрев сырьевой массы сразу до 80–90°C коагулирует белок, и, как следствие, происходит удлинение времени гидролиза и повышение расхода щелочи для разрушения уплотненной белковой части. Введение же всего щелочного раствора в начале процесса приводит к более интенсивному гидролизу жира, а не белковой части. Выделяющиеся при этом жирные кислоты также вступают в реакцию с щелочью и образуют мыла. При этом повышается расход щелочи и образуется стойкая эмульсия.

При избытке щелочи гидролиз очевиден, что напрямую касается количественного выхода витамина. Однако, в связи с происходящим омылением, он может быть снижен, так как на матрице образуются мыла, вследствие чего витамин сорбируется. Происходит адсорбция витамина образовавшимся мылом и увеличение потерь при рафинации жировой фракции гидролизата [37].

Технология производства витамина D методом щелочного гидролиза

На первом этапе проводили оценку массовой доли жира в испытуемом объекте. Массовую долю жира определяли в соответствии с ГОСТ 7636-85⁵. Данный показатель был необходим для дальнейшего выравнивания процесса гидролиза.

Перед началом гидролиза 50,0 г тонко измельченный фарш форели помещали в круглодонную колбу вместимостью 250–500 мл. Нагревание проводили в два этапа на водяной бане. Первый нагрев продолжали до 40°C, что способствовало выделению жира, большая часть которого из мелкодиспергированного состояния переходила в более крупное, что замедляло омыление. Далее в подогретый фарш добавляли 100 мл спирта этилового ректифицированного (или спирта метилового), 1,0 г антиоксиданта (аскорбиновой кислоты), 40 мл раствора гидроксида калия и нагревали в течение 15–45 мин на водяной бане с обратным холодильником при температуре 80°C, что ускоряло процесс гидролиза и, как следствие, разрушало белок. Основную часть жировой фазы отделялась от белка и находилась в верхней

⁵ ГОСТ 7636-85. Рыба, морские млекопитающие, морские беспозвоночные и продукты их переработки. Методы анализа. – М.: Стандартинформ, 2010.

части гидролизующей массы: нижний слой – гидролизат, в котором содержатся полипептиды, аминокислоты, минеральные вещества и мыла.

После окончания гидролиза содержимое колбы быстро охлаждали до $(20 \pm 5^\circ\text{C})$ и количественно переносили в делительную воронку. Колбу ополаскивали водой, объем которой равен объему добавленного этилового спирта, затем воду сливали в ту же воронку. Жирорастворимые витамины экстрагировали петролевым эфиром или *n*-гексаном в течение 2 мин.

Экстракцию повторяли 3–4 раза порциями экстрагента по 100 мл. Объединенный экстракт отмывали от щелочи по 3–4 раза порциями воды по 150 мл до исчезновения щелочной реакции промывных вод.

Для удаления остаточных количеств воды, экстракт фильтровали через фильтр с 2–5 г безводного сульфата натрия (х.ч., ООО «МЗХР»). Далее экстракт упаривали досуха, используя ротаторный испаритель при температуре не выше 50°C , затем обрабатывали изопропиловым спиртом. Схема проведения экспериментальной части представлена на рисунке 2. Данные блоки подробно характеризуют технологический эксперимент, который может стать основополагающим для разработки технологического регламента и трансфера в производство.

В процессе проведения эксперимента были выбраны различные концентрации раствора гидроксида калия в интервале концентраций 12,5%, 25,0%, 50,0%. Все вышеприведенные условия – получение гомогенизированного материала для гидролиза, а также стабилизатор (аскорбиновая кислота, ч., Китай) – идентичны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований совершенно очевидным стал факт, что использование традиционной мацерации с применением способа интенсификации не принесло положительных результатов.

На представленных хроматограммах, в диапазоне детектирования характерных для витамина D, отклика детектора не обнаружено, что характеризует отсутствие жирорастворимого витамина D в полученной субстанции методом традиционной мацерации (рис. 3). В то время, как при контрольном определении с использованием СО, время удерживания и площадь пика определяли в диапазонах для данного СО (рис. 4).

Применение метода циркуляционной экстракции позволило выделить незначительное количество витамина D в испытуемом объекте. Содержание определяемого вещества, при использовании метода щелочного гидролиза, находится в значительно большем количестве. Дополнительный щелочной гидролиз полученной жировой фракции незначительно увеличил концентрацию витамина и не привел к

желаемому результату (табл. 1). Значение площади пика при циркуляционной экстракции варьировалось около $0,01 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$, после комбинации методов с использованием того же сырьевого компонента площадь незначительно увеличилась – $0,02 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$

Поэтому вопрос о разработке и применении комбинированного метода получения жирорастворимой субстанции, сформированного из какого-либо экстракционного варианта с учетом базового щелочного гидролиза, видимо, не является перспективным. Поэтому авторам пришлось вернуться к щелочному гидролизу и совершенствовать технологию производства субстанции витамина D именно в рамках этого надежного способа.

Следующий, третий этап исследований состоял в применении метода щелочного гидролиза.

Из результатов эксперимента определено, что при концентрации гидроксида калия 12,5% в испытуемых образцах витамин D определяли стабильно во всех сериях анализа (табл. 2).

При контрольном анализе ГСО 11779-2021 (ФБУ «УРАЛТЕСТ»), а также холекальциферола импортного производства (Sigma-Aldrich, США), определено, что время выхода витамина D соответствует 10 мин. О количественном содержании в образцах судили по характерному показателю для ВЭЖХ – площади пика. По результатам проведенного анализа площадь пика для стандартного образца – $9,52 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$, для испытуемого образца – $0,05 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$

Результаты хроматографического анализа субстанции, которая была в свою очередь получена в результате гидролиза 12,5% раствором гидроксида калия, были подвергнуты сравнительным исследованиям. Было выполнено исследование с образцами импортного производства. При этом оказалось, что в опытных образцах витамин D присутствует (рис. 5).

Результаты, полученные при использовании 25% раствора гидроксида калия, полностью идентичны результатам с использованием 12,5% раствора щелочи. Как и в первом случае, витамин D присутствует в исследуемых образцах и находится в стабильной форме. Повторные контрольные исследования образцов показали идентичные время удерживания и площадь пика (табл. 3).

При гидролизе образца раствором гидроксида калия концентрацией 25% количественное содержание витамина D также оценивалось по площади пика – $0,05 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$

При использовании 50% раствора гидроксида калия, витамин D также проявил себя стабильно, как и в первых двух экспериментах, что дает нам возможность утверждать о перспективе применения более низких концентраций щелочи.

При гидролизе образца раствором гидроксида калия концентрацией 50% площадь пика витамина D в полученной субстанции – $0,05 \text{ AU} \cdot \text{сек.}$

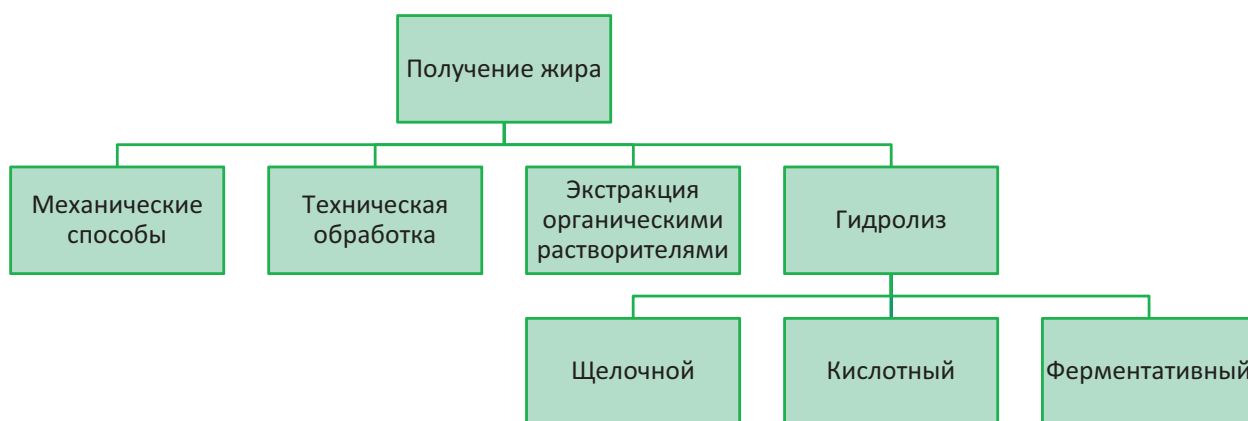


Рисунок 1 – Способы получения жира

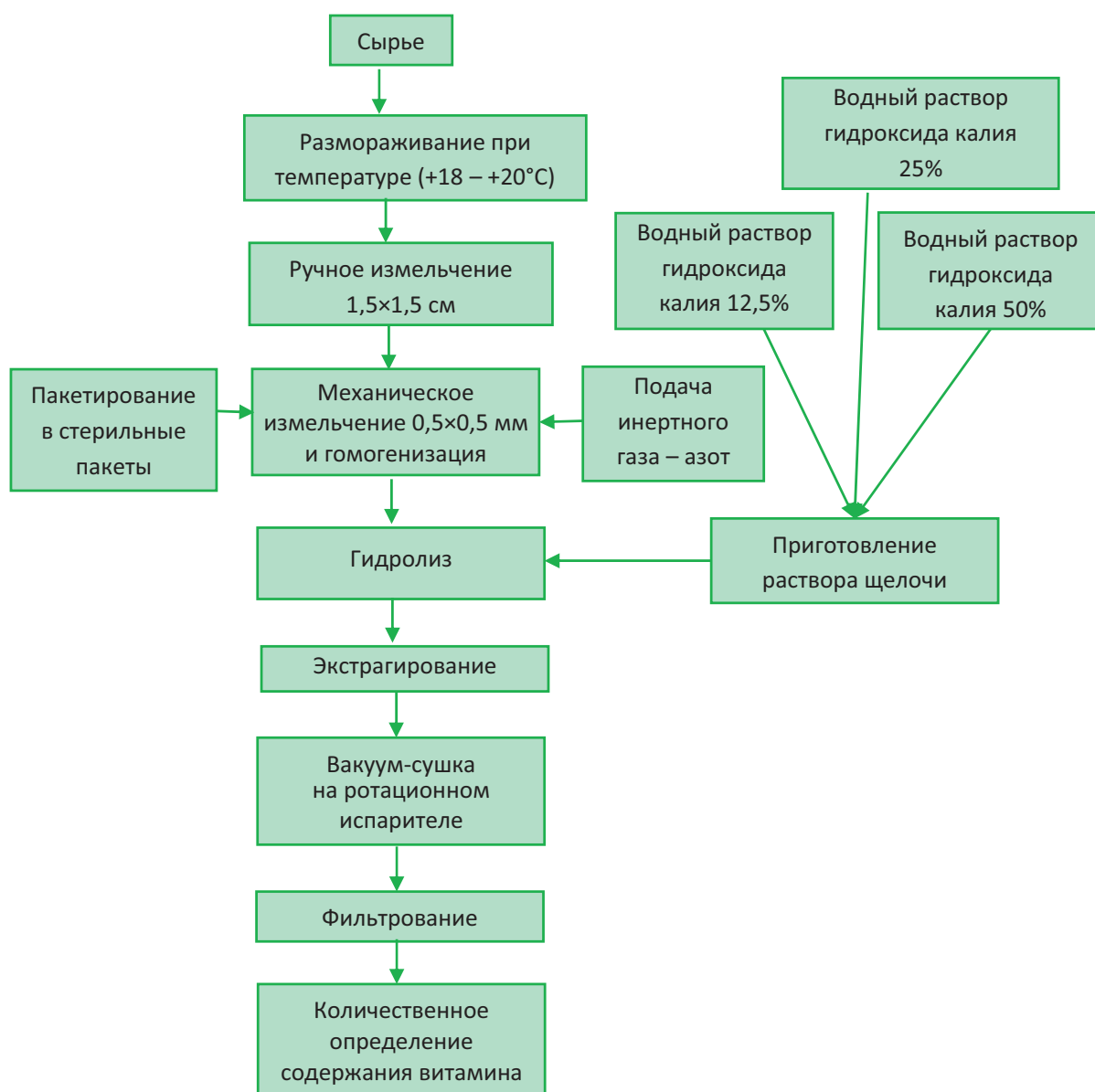


Рисунок 2 – Схема проведения экспериментальной части

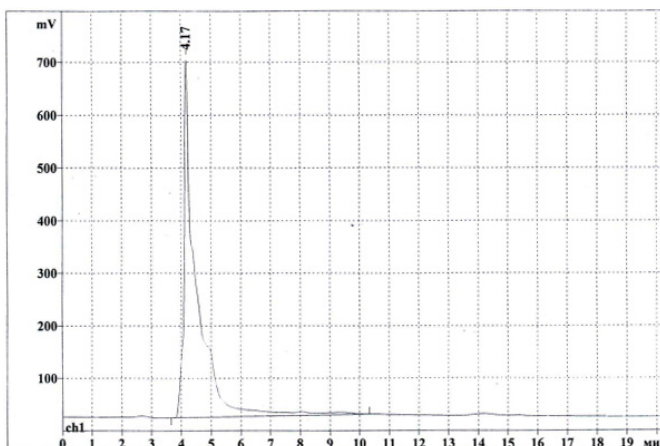


Рисунок 3 – Хроматограмма объекта прямой экстракции в изопропиловом спирте при воздействии ультразвука

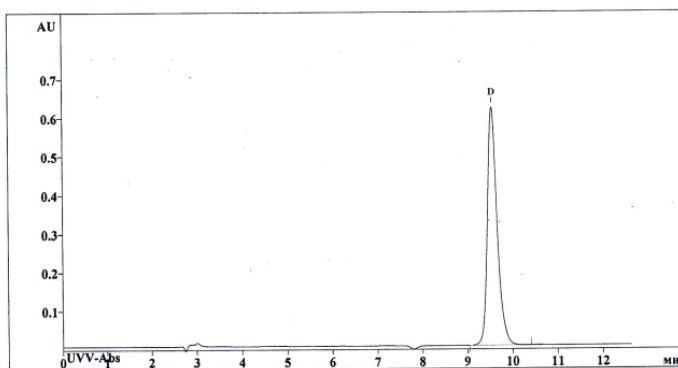


Рисунок 4 – Хроматограмма стандартного образца витамина D

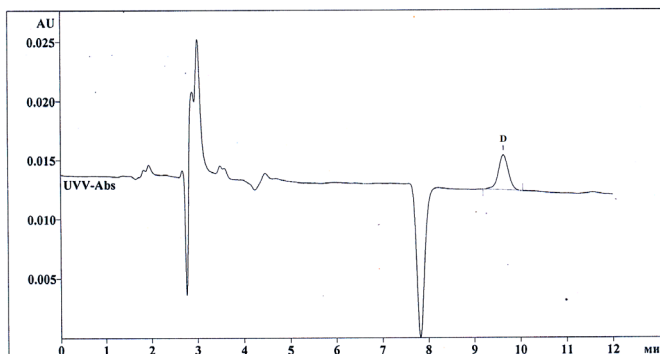


Рисунок 5 – Хроматограмма витамина D при гидролизе 12,5%

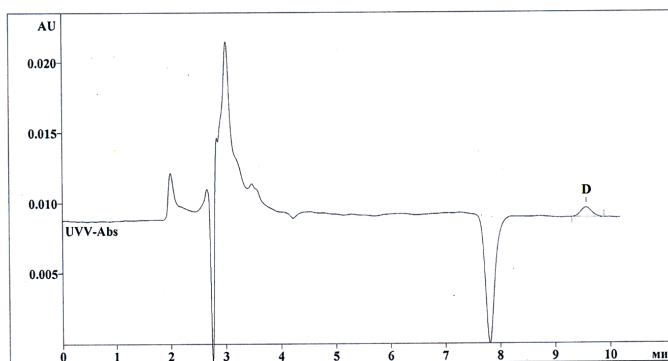


Рисунок 6 – Хроматограмма витамина D, выделенного с помощью щелочного гидролиза с концентрацией гидроксида калия 50%

Таблица 1 – Результаты, полученные при циркуляционной экстракции фарша форели

№ серии	Масса навески, г	Масса выделенной жировой фракции, г	Результат	
			Витамин D*	Витамин D после щелочного гидролиза
270222	5,0	0,076	+	+
070322	5,1	0,080	+	+
140322	5,2	0,079	+	+
210322	5,3	0,081	+	+
280322	5,2	0,082	+	+

Примечание: * «+» – наличие витамина, «-» – отсутствие витамина.

Таблица 2 – Результаты, полученные при гидролизе фарша форели после экстракции гидроксидом калия 12,5%

№ серии	Масса навески, г	Масса выделенной жировой фракции, г	Результат
			Витамин D*
051021	50,1	2,39	+
121021	50,4	2,40	+
141021	50,6	2,40	+
191021	50,0	2,39	+
261021	50,2	2,40	+

Примечание: * «+» – наличие витамина, «-» – отсутствие витамина.

Таблица 3 – Результаты, полученные при гидролизе фарша форели после экстракции гидроксидом калия 25,0%

№ серии	Масса навески, г	Масса выделенной жировой фракции, г	Результат
			Витамин D*
051021	50,3	1,62	+
121021	50,1	1,63	+
141021	50,4	1,66	+
191021	50,0	1,61	+
261021	50,2	1,62	+

Примечание: * «+» – наличие витамина, «-» – отсутствие витамина.

Таблица 4 – Результаты, полученные при гидролизе фарша форели после экстракции гидроксидом калия 50,0%

№ серии	Масса навески, г	Масса выделенной жировой фракции, г	Результат
			Витамин D*
051021	50,0	1,42	+
121021	50,1	1,44	+
141021	50,2	1,40	+
191021	50,3	1,41	+
261021	50,2	1,42	+

Примечание: * «+» – наличие витамина, «-» – отсутствие витамина.

Эффект, полученный при использовании 50% раствора гидроксида калия, идентичен первым двум результатам (табл. 4). Витамин D в стабильной форме определяли в исследуемых образцах. Параллельные исследования образцов подтвердили результат анализа.

На каждую серию анализов приходилось по 6 испытаний образцов. В таблицах 1–4 представлены средние значения массы навески для каждой серии анализа, а также за массу выделенной жировой

фракции принимали среднеарифметическое значение 6-ти параллельных испытаний, допускаемые расхождения между которыми не превышали 0,5%.

Использование различных концентраций щелочи, при производстве жирорастворимых витаминов (в том числе витамина D) позволит упростить технологический процесс выделения индивидуального вещества, что, в свою очередь, нивелирует отрицательный эффект и позволит облегчить процесс его стандартизации [8, 38].

Аналогичные результаты были получены и с другими образцами видов рыб: кетой, скумбрией, камбалой, горбушей.

Применение щелочного гидролиза позволило однозначно утверждать, что данный метод является оптимальным. Содержание основного вещества в исследуемых объектах находится в диапазоне (0,03–0,12)%. Из экспериментальных данных, полученных при выделении витамина D, следует, что оптимальная концентрация гидролизующего щелочного ингредиента – 12,5% (то есть минимальная), что позволяет увеличить количество жировой фракции, что в свою очередь, является положительным показателем при осуществлении технологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход к исследованиям получения витамина D методами щелочного гидролиза, интенсивной мацерации, циркуляционной экстракции, позволил выбрать оптимальную технологическую схему, основанную на гидролизе белковой части испытуемого объекта и использованием схемы со сниженным количеством гидроксида калия.

Снижение технологических издержек и расходных материалов при производстве субстанции жирорастворимого витамина D позволит реализовать принципы бережливого производства и, как следствие, повысить экономическую выгоду предприятия производителя государственных СО и лекарственных веществ, а также снизить финансовую нагрузку на конечного потребителя.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Б. Сысуев – выполнение исследования, получение субстанции жирорастворимого витамина D, сравнительная оценка, анализ данных; Э.Ф. Степанова – сбор литературных данных, редактирование обзора; В.Д. Носкова – выполнение исследования, получение субстанции жирорастворимого витамина D, сравнительная оценка, анализ данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Котенева И.В., Ковтун Р.П. Фармакология поливитаминных комплексов в спортивной медицине // Сборник статей XI Международной научно-практической конференции «Научные исследования: от теории к практике». – 2017. – Т. 1, №1. – С. 76–77.
2. Петров А.Ю., Сысуев Е.Б., Новикова Н. Некоторые особенности применения стандартных образцов в фармации // Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики: сборник статей II Международной научно-практической конференции молодых ученых (Екатеринбург, 21 апреля 2020 г.). – Издательский дом «Ажур»: Екатеринбург, 2020. – С. 21–32.
3. Медведевских М.Ю., Сергеева А.С. Вопросы обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений показателей качества пищевых продуктов и продовольственного сырья // Журнал «Измерительная техника». – 2020. – №3. – С. 64–70. DOI 10.32446/0132-4713.2020-3-64-70.
4. Петров А.Ю., Сысуев Е.Б., Макарова И.С. Перспективы использования государственных стандартных образцов при анализе лекарственных препаратов на примере триазавирина // Медицина, фармация и общественное здоровье: Сборник статей Второго Евразийского конгресса с международным участием, посвященного 85-летию Уральского медицинского университета. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет». Екатеринбург, 2015. – С. 267–270.
5. Леонтьев Д.А., Подпрудников Ю.В., Воловик Н.В. Роль стандартных образцов в обеспечении качества, лекарственных средств: регуляторные и метрологические аспекты // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 180–188.
6. Сопина Н.В. Структурный анализ статей экспорта и импорта сельскохозяйственной продукции в Российской Федерации // Вузовская наука: от теории к практике: Сборник материалов региональной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 14–15 мая 2019 года). – Издательство: Санкт-Петербургский имени В.Б. Бобкова филиал Российской таможенной академии, 2019. – С. 247–252.
7. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Климов В.И., Саканян Е.И., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Мовсесянц А.А., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Шведов Д.В. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16, №4. – С. 229–236.
8. Леонтьев Д.А. Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 50–55.
9. Анчутина Е.А. Современные разработки в области стандартных образцов: обзор международных публикаций // Стандартные образцы. – 2014. – №1. – С. 27–41.
10. Гребенюк А.А., Базарнова Ю.Г. Особенности химического состава и показатели свежести лососевых рыб аквакультуры Норвегии и Карелии // Процессы и аппараты пищевых производств. – 2012. – №2(14). – С. 12.
11. Андреев Д.П., Козлович А.В. Формирование концепции информационно-аналитической базы стандарт-

- ных образцов // Ведомости Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9, №1. – С. 49–53. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-49-53.
12. Khan M.U., Gautam G., Jan B., Zahiruddin S., Parveen R., Ahmad S. Vitamin D from Vegetable VV Sources: Hope for the Future // *Phytomedicine Plus*. – 2022. – Vol. 2. – Art. ID: 100248. DOI: 10.1016/j.phyplu.2022.100248.
 13. Долматова И. А., Зайцева Т. Н., Рябова В. Ф., Горелик О. В. Биологическая роль витаминов // *Актуальные проблемы современной науки, техники и образования*. – 2020. – №11 (1). – С. 116–119.
 14. Карлина Е.П., Арсланова Э.Р. Место и роль рыбохозяйственного комплекса в системе обеспечения продовольственной безопасности России // *Вестник Астраханского государственного технического университета*. – 2019. – №4. – С. 37–48. DOI 10.24143/2073-5537-2019-4-37-48.
 15. Abdollahi M., Wu H., Undeland I. Impact of Processing Technology on Macro- and Micronutrient Profile of Protein-Enriched Products from Fish Backbones // *Foods*. – 2021. – Vol. 10, No.5. – Art. No.950. DOI: 10.3390/foods10050950.
 16. Nakamura K., Nashimoto M., Okuda Y., Ota T., Yamamoto M. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet // *Nutrition*. – 2002. – Vol. 18, No.5. – P. 415–416. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00751-7.
 17. Трофимова Л.И., Носкова В.Д., Сысыев Е.Б. Современная практика управления складской логистикой // *Материалы II Международной научно-практической конференции «Управление цепями поставок в транспортно-логистических системах»*. – Уральский государственный экономический университет (г. Екатеринбург), 2021 год. – С. 94–99.
 18. Steinsholm S., Oterhals Å., Underhaug J., Aspevik T. Emulsion and Surface-Active Properties of Fish Solubles Based on Direct Extraction and after Hydrolysis of Atlantic Cod and Atlantic Salmon Backbones // *Foods*. – 2020. – Vol. 10, No.1. – Art. No.38. DOI: 10.3390/foods10010038.
 19. Проскура Д.Ю., Паевская Е.В., Капустина Ю.Г. Извлечение и переработка биологически ценного сырья из двустворчатых моллюсков // *Научные труды Дальрыбвтуза*. – 2013. – №30. – С. 152–160.
 20. Venkatesan J., Lowe B., Manivasagan P., Kang K.H., Chalisserry E.P., Anil S., Kim D.G., Kim S.K. Isolation and Characterization of Nano-Hydroxyapatite from Salmon Fish Bone // *Materials (Basel)*. – 2015. – Vol. 8, No.8. – P. 5426–5439. DOI: 10.3390/ma8085253.
 21. Phadke G.G., Rathod N.B., Ozogul F., Elavarasan K., Karthikeyan M., Shin K.H., Kim S.K. Exploiting of Secondary Raw Materials from Fish Processing Industry as a Source of Bioactive Peptide-Rich Protein Hydrolysates // *Mar. Drugs*. – 2021. – Vol. 19, No.9. – Art. No.480. DOI: 10.3390/md19090480.
 22. Байдалинова Л.С. Оценка степени гидролиза белков вторичного рыбного сырья при ферментативной и гидротермической обработке // *Вестник науки и образования Северо-Запада России*. – 2018. – Т. 4, №2. – С. 101–110.
 23. Sereshti H., Toloutehrani A., Nodeh H.R. Determination of cholecalciferol (vitamin D3) in bovine milk by dispersive micro-solid phase extraction based on the magnetic three-dimensional graphene-sporopollenin sorbent // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2020. – Vol. 1136. Art. ID: 121907. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121907.
 24. Lapeña D., Vuoristo K.S., Kosa G., Horn S.J., Eijsink V.G.H. Comparative Assessment of Enzymatic Hydrolysis for Valorization of Different Protein-Rich Industrial Byproducts // *J. Agric. Food. Chem.* – 2018. – Vol. 66, No.37. – P. 9738–9749. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b02444.
 25. Вострикова Н.Л., Кузнецова О.А., Куликовский А.В. Методические аспекты извлечения липидов из биологических матриц // *Теория и практика переработки мяса*. – 2018. – Т. 3, №2. – С. 4–21. DOI: 10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21.
 26. Лапшакова В.С. Биотехнологическое производство жирорастворимых витаминов А, D, Е. Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук: Сборник статей Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием (Иркутск, 17–21 мая 2021). – Изд-во Иркутский государственный медицинский университет, 2021. – С.284–286.
 27. Патент № 2681352 С1 Российская Федерация, МПК А23L 17/00, А23L 33/18, А23L 33/115. Способ получения пищевых добавок из вторичного рыбного сырья с применением гидролиза: № 2018103795: заявл. 31.01.2018; опубл. 06.03.2019 / С.В. Агафонова, Л.С. Байдалинова, В.В. Волков [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «Биотех».
 28. Грядицкая Л.В. Переваримость питательных веществ и обмен веществ у кроликов при скармливании белмин // В сборнике: *Перспективы развития отрасли и предприятий АПК: отечественный и международный опыт*. Сборник материалов Международной научно-практической конференции (Нижний Новгород, 19–20 декабря 2019 года). – Издательство: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», 2020. – С. 80–85.
 29. Scurria A., Lino C., Pitonzo R., Pagliaro M., Avellone G., Ciriminna R. Vitamin D3 in Fish Oil Extracted with Limonene from Anchovy Leftovers // *ACS Omega*. – 2019. – No.25. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.cdc.2019.100311.
 30. Костецкий Э.Я. Состав фосфолипидов и жирных кислот фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина темной камбалы *Pleuronectes obscura* при термоадаптации // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 2018. – Т. 54, №2. – С. 96–104.
 31. Menoyo D., Sanz-Bayón C., Nessa A.H., Esatbeyoglu T., Faizan M., Pallauf K., De Diego N., Wagner A.E., Ipharraguerre I., Stubhaug I., Rimbach G. Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) as a marine functional source of gamma-tocopherol // *Mar. Drugs*. – 2014. – Vol. 12, No.12. – P.5944–5959. DOI: 10.3390/md12125944.
 32. Шульгина Л.В., Давлетшина Т.А., Павловский А.М., Солодова Е.А., Павел К.Г. Состав липидов и жирных кислот в мышечной ткани японской скумбрии *Scomber japonicus* // *Известия ТИНРО*. – 2019. – №196. – С. 193–203. DOI: 10.26428/1606-9919-2019-196-193-203.
 33. Востоков В.М., Карташев В.Р. Хроматографический контроль биохимической активности жирорастворимых витаминов (А, D, Е) в пищевой и кормовой продукции // *Известия высших учебных заведений. Серия:*

- Химия и химическая технология. – 2006. – Т. 49, №4. – С. 115–118.
34. Кульнева Ю.Ю. Оптимизация определения жирорастворимых витаминов // Биоразнообразии, биоресурсы, вопросы биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона: Материалы VI (63-й) ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука – региону» Северо-Кавказского федерального университета. – Издательство Северо-Кавказский федеральный университет, 2018. – С. 383–387.
35. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация // Вестник фармации. – 2007. – Т. 2, №36. – С. 70–79.
36. Патент № 2062295 С1 Российская Федерация, МПК C09F 5/02, C11B 1/10. Способ экстракции жиров и масел из натуральных веществ: № 93056645/13: заявл. 07.10.1993: опубл. 20.06.1996 / Х. Юрген, К. а. Ян, Ф. Хайнц-Рюдигер; заявитель СКВ Тростберг А.Г.
37. Волков В.В., Гримм Т., Ланге Т., Мезенова О.Я., Хёлинг А. Изучение различных способов гидролиза вторичного сырья тихоокеанских лососевых рыб на примере голов нерки (*Oncorhynchus nerka*) // Известия КГТУ. – 2017. – №45. – С. 136–147.
38. Сысуюев Е.Б., Петров А.Ю., Тхай В.Д. Разработка стандартных образцов витамина Е и оценка возможности использования различных методов анализа // XX Юбилейная международная конференция по науке и технологиям Россия-Корея-СНГ (19–21 октября 2020, г. Москва). – Научно-техническое общество «АНТОК», 2020. – С. 27–41.

АВТОРЫ

Сысуюев Евгений Борисович – кандидат фармацевтических наук, начальник отдела оценки соответствия ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Свердловской области» (ФБУ «УРАЛТЕСТ»). ORCID ID: 0000-0001-7648-0088. E-mail: bes555@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом ме-

дицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4082-3330. E-mail: efstanova@yandex.ru

Носкова Владислава Дмитриевна – инженер отдела оценки соответствия ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в Свердловской области» (ФБУ «УРАЛТЕСТ»). ORCID ID: 0000-0002-9658-6821. E-mail: v.d.noskova@mail.ru

УДК 615.036-616.921-616.24-002



ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Получена 22.04.2022

После рецензирования 20.05.2022

Принята к печати 10.06.2022

Цель. Выявить случаи полипрагмазии и разработать пути оптимизации фармакотерапии пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения.

Материалы и методы. Для оценки объёма и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг., был проведен АТС/DDD-анализ с расчётом показателей DDD/100 койко-дней и выборочный анализ 500 листов назначений.

Результаты. Одновременно 5 и более ЛС принимали 96,8% пациентов. Антибактериальные ЛС встречались в 74,3% проанализированных врачебных назначений в 2020 г. и в 73,5% в 2021 г., суммарный объём потребления составил 102,9 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 95,7 DDD/100 койко-дней в 2021 г. Были выявлены случаи множественных введений ГИБП и применение циклофосамида. В 73,6% врачебных назначений 2020 г. и 85,4% в 2021 г. применялся омепразол в дозе 40 мг в сутки (77,3 и 84,6 PDD/100 койко-дней соответственно). В 2021 г. были выявлены случаи одновременного назначения ацетилцистеина под торговым наименованием «Флуимуцил®» внутривенно с таблетированными формами амброксола и ацетилцистеина под наименованием «АЦЦ®». Суммарное потребление гепатотоксичных ЛС составило 269,2 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 401,5 DDD/100 койко-дней в 2021 г.

Заключение. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19, отработанных алгоритмов лечения, наличие высокой летальности пациентов в стационаре привели к полипрагмазии, избыточному назначению ЛС в стационаре. Назначение антибактериальных ЛС, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров в инфекционных стационарах должно быть ограничено и проводиться под контролем клинического фармаколога.

Ключевые слова: полипрагмазия; COVID-19; АТС/DDD анализ; антибиотики; иммуносупрессоры; муколитики; омепразол; лекарственно-индуцированное повреждение печени

Список сокращений: МНН – международное непатентованное название; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ИПП – ингибиторы протонной помпы; АПФ2 – ангиотензин превращающий фермент 2; ОРДС – острый респираторный дистресс синдром; ЛС – лекарственные средства; РФ – Российская Федерация; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Сд – стандартная доза; СК – стандартная курсовая доза; DDD – средняя поддерживающая суточная доза; PDD – средняя назначенная суточная доза; NDDD – число средних поддерживающих доз; NPDD – число средних назначенных суточных доз; ДИ – доверительный интервал; ПИТ – палата интенсивной терапии; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени.

POLYPHARMACY IN MANAGEMENT OF IN-PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

V.I. Petrov, A.Yu. Ryzanova, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Received 22 April 2022

After peer review 20 May 2022

Accepted 10 June 2022

Для цитирования: В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3): 267-277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов, 2022

For citation: V.I. Petrov, A.Yu. Ryzanova, N.S. Privaltseva, D.A. Nekrasov. Polypharmacy in management of in-patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):267-277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277

The aim. To identify polypharmacy cases and develop the ways to optimize pharmacotherapy of patients with COVID-19 hospitalized in infectious disease facilities.

Materials and methods. ATC/DDD analysis with calculation of DDDs/100 bed days and a sample analysis of 500 patients' prescriptions were performed for presenting drug utilization statistics in the infectious disease facilities of Volgograd region, which had been reassigned to treat patients with COVID-19 in 2020 and 2021.

Results. Five or more drugs were administered simultaneously in 96.8% of patients. Antibacterial drugs were in 74.3% of the analyzed prescriptions in 2020 and in 73.5% in 2021. The total consumption of antibiotics was 102.9 DDDs/100 bed-days in 2020 and 95.7 DDDs/100 bed-days in 2021. The cases of multiple administrations of biological disease modifying antirheumatic drugs and the use of cyclophosphamide have been identified. In 73.6% of prescriptions in 2020 and 85.4% of 2021, omeprazole at the dose of 40 mg per day was used (77.3 and 84.6 DDDs/100 bed-days, respectively). In 2021, there were cases of concomitant intravenous prescribing of acetylcysteine under the trade name of Fluimucil® with tableted forms of am-broxol and acetylcysteine under the name of ACC®. The cumulative consumption of hepatotoxic drugs was 269.2 DDDs/100 bed-days in 2020 and 401.5 DDDs/100 bed-days in 2021.

Conclusion. Lack of drugs with proven effectiveness for treatment of COVID-19, worked-out treatment algorithms, a high mortality of patients in the hospitals led to polypharmacy, excessive prescribing of drugs in the hospitals. The prescription of antibacterial drugs, omeprazole, mucolytics, hepatotoxic drugs, immunosuppressors in infectious hospitals should be monitored by clinical pharmacologist.

Keywords: polypharmacy; COVID-19; ATC/DDD analysis; antibiotics; immunosuppressors; mucolytics; omeprazole; drug-induced liver injury

Abbreviations: INN – international nonproprietary name; GEBP – genetically engineered biological; GCS – glucocorticosteroid; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs – Proton Pump Inhibitors; ACE – angiotensin converting enzyme; ARDS – acute respiratory distress syndrome; MP(s) – medicinal preparations; RF – Russian Federation; WHO – World Health Organization; SD – standard dose; SCD – standard course dose; DDD – defined daily dose; PDD – prescribed daily dose; NDDDs – Number of Defined Daily Doses; NPDDs – Number of prescribed Daily Doses; CI – confidence interval; ICU – intensive care unit; ADR – adverse drug reactions; DILI – drug-induced liver injury.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 отмечается стремительный рост применения как новых, так и старых препаратов «off-label», эффективность и безопасность которых недостаточно изучена. Высокая летальность, отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, стремление помочь пациенту может приводить к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС) – полипрагмазии.

Термин «полипрагмазия» (polypragmasia, от греч. poly – много, pragma – предмет, вещь) или в зарубежной литературе «полифармация» (polypharmacy, от греч. poly – много и pharmacy – лекарство) впервые появился в медицинской литературе более 150 лет назад и определялся как «смешивание множества ЛС в одном рецепте», «использование множества ЛС для лечения одного или нескольких заболеваний». Единого консенсуса в понимании «полипрагмазии» выработано не было [1, 2].

Masnoon N. и соавт. в 2017 году опубликовали данные анализа 1156 англоязычных статей, посвященных проблеме определения «полифармации/полипрагмазии». Было выявлено 138 определений, из которых 111 были только количественными, 15 учитывали длительность одновременного применения ЛС и 12 – качественные определения. В количественных определениях наиболее часто под «полипрагмазией» понимали назначение 5 и более ЛС (45,4% статей, включенных в анализ). Некоторые авторы выделяли малую (одновременное назначение 2-4 ЛС), большую (одновременное назначение 5-9 ЛС) и чрезмерную (одновременное назначение 10 и более ЛС) полипрагмазию. При качественном определении

полипрагмазию описывали как «назначение пациенту большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация»; «одновременное назначение нескольких ЛС»; «одновременное и длительное применение разных ЛС одним и тем же человеком». При этом ряд авторов выделяли уместную (рациональную) полипрагмазию и неуместную (необоснованную) [3].

В настоящее время в сфере здравоохранения Российской Федерации (РФ) ведется активная работа по снижению случаев полипрагмазии в медицинской практике. В приказе Министерства здравоохранения РФ № 575н от 2 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»¹ в пункте 6 прописано, что в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований ЛС или более 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазии) следует направить больного на консультацию к врачу – клиническому фармакологу.

Причиной одновременного назначения нескольких ЛС может быть наличие сопутствующих заболеваний (мультиморбидность), клинические рекомендации, руководства профессиональных медицинских обществ и стандарты лечения, содержащиеся в некоторых случаях рекомендации по применению комплексной терапии более 5 ЛС только по одному показанию, эффективность которых соответствует высоким уровням доказательности [4].

¹ Приказ Минздрава России от 2 ноября 2012 г. № 575н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5534-prikaz-minzdrava-rossiiot-2-noyabrya-2012-g-575n>

В связи с этим, при анализе терапии, проводимой пациенту, исключительно количественная оценка полипрагмазии является недостаточной и требует более полного изучения обоснованности назначения ЛС, оценки риска развития межлекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

ЦЕЛЬ. Выявить случаи полипрагмазии и разработать пути оптимизации фармакотерапии пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки объема и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения больных COVID-19 в 2020 и 2021 гг., был проведен АТС/DDD-анализ с расчетом показателя DDD/100 койко-дней и выборочный анализ 500 историй болезней и листов назначений, включая листы назначений палат интенсивной терапии (ПИТ) и реанимации.

АТС/DDD методология рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта для точной характеристики лекарственных назначений, предоставления статистических данных о потреблении ЛС и проведения сравнительных анализов на международном уровне в рамках одного инструментария [5].

Стоит отметить, что рассматриваемая методология, в отличие от ABC- и VEN-анализа, не зависит от стоимости ЛС, данные легко сопоставимы во времени. Однако отсутствие величин DDD для ряда препаратов, включая ЛС отечественного происхождения, вызывает некоторые трудности. DDD (defined daily dose) – это расчетная средняя поддерживающая суточная доза ЛС, применяемого по основному показанию у взрослых. Эксперты подчеркнули, что данная единица измерения не всегда совпадает с PDD (prescribed daily dose – средняя назначенная суточная доза, выведенная на основании выборки назначений для лечения того или иного заболевания). Тем не менее, учитывая задачи нашего исследования по выявлению случаев полипрагмазии, в качестве критериев оценки объема потребления, в большинстве случаев, нами использовались DDD, опубликованные на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ².

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом. Согласно Российским временным методическим рекомендациям³ для терапии средне-

тяжелой и тяжелой форм COVID-19 могут применяться различные схемы введения глюкокортикостероидов (ГКС) с использованием доз, которые в несколько раз превышали DDD, установленные ВОЗ. Так DDD дексаметазона составляло 1,5 мг, в то время как наиболее часто (32,6% врачебных назначений в 2020 г. и 74,3% в 2021 г.) дексаметазон применялся в дозе 20 мг в сутки в течение 3-х дней с последующим снижением дозы (среднесуточная доза при применении данной схемы – 14 мг из расчета на 1 пациента на 12 койко-дней). Максимальная доза дексаметазона у пациентов, госпитализированных в ПИТ, составляла 80 мг/сутки, также встречались назначения дексаметазона в дозе 24 мг, 32 мг и 48 мг в сутки.

Преднизолон (DDD 10 мг) и метилпреднизолон (DDD 20 мг) назначались редко в очень высоких дозах (преднизолон 300–750 мг/сутки, метилпреднизолон 250–1000 мг/сутки) коротким курсом до 3-х дней. Таким образом, применяемые в реальной клинической практике дозы преднизолона и метилпреднизолона превышали DDD в 12,5–75 раз и при расчете показателя DDD/100 койко-дней были получены высокие значения, не отражающие реальное потребление данных ЛС.

Назначение парентеральных антикоагулянтов согласно Российским временным методическим рекомендациям⁴, как минимум в профилактических дозах, показано всем госпитализированным больным. Указанные на сайте ВОЗ DDD для гепарина, эноксапарина и надропарина составляли 10000 ЕД, 2000 анти-Ха МЕ и 2850 анти-Ха МЕ соответственно, в то время как медиана назначений PDD совпадала с так называемыми средними профилактическими дозами, указанными в рекомендациях (22500 ЕД, 800 анти-Ха МЕ и 11400 анти-Ха МЕ соответственно). Омепразол в большинстве случаев использовался в дозе 40 мг в сутки (73,6% листов назначений), в то время как рекомендуемая доза омепразола по большинству показаний⁵ и DDD, указанная на сайте ВОЗ, составляет 20 мг в сутки. Доза левофлоксацина в большинстве историй болезни составила 1,0 г в сутки при DDD 0,5 г, а азитромицина – 0,5 г при DDD 0,3 г.

В связи с тем, что дексаметазон, парентеральные антикоагулянты, омепразол, левофлоксацин и азитромицин назначались в дозах, превышавших DDD и рекомендуемых ВОЗ, для анализа объема потребления этих ЛС применялись PDD.

Число установленных или назначенных суточных доз (NDDD (number of DDD) или NPDD (number of PDD) ЛС рассчитывалось как отношение количества ЛС к DDD или PDD, показатель DDD/100 койко-дней или PDD/100 койко-дней определялся по отношению к потребляемым NDDD или NPDD за год, умноженному на 100, к суммарному койко-дню за год.

² Центр методологии лекарственной статистики ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁴ Там же.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

Для отечественных препаратов олокизумаб и левелимаб, не имеющих DDD на сайте ВОЗ, а также для других ГИБП для оценки объёма потребления был рассчитан показатель стандартной дозы (СД – доза, рекомендуемая для введения при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19) на 100 пролеченных больных. Для оценки объёма потребления ЛС, применяемых в отделениях в режиме пульс-терапии (введения высоких доз в течении 3-х дней), рассчитывали стандартную курсовую дозу (СК – медиана назначаемых курсовых доз) по листам назначений и отношение количества СК на 100 пролеченных больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выборочный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявил 11 [8; 13] врачебных назначений ЛС на одного пациента за период госпитализации при одновременном приеме 8 [6; 11] ЛС. Одновременно 5 и более ЛС принимали 96,8% пациентов.

По данным учётно-отчётной документации по выдаче ЛС в отделения для лечения 3750 больных (45 315 койко-дней) в 2020 г. и 5130 больных (58 439 койко-дней) в 2021 г., применялись 117 международных непатентованных наименований (МНН) ЛС в 2020 г. и 129 МНН ЛС в 2021 г., треть из которых не имели DDD на сайте ВОЗ. Согласно данным центра международной лекарственной статистики ВОЗ, невозможно было установить среднюю суточную поддерживающую дозу DDD для препаратов местного применения, включая интраназальные формы интерферона, растворы кристаллоидов, коллоидов, парентерального питания, средств местной и общей анестезии, парентеральных форм нитроглицерина и ацетилцистеина. Отечественные препараты олокизумаб и левелимаб, гепатопротекторы и препараты метаболического действия, применяемые в изучаемых отделениях, отсутствовали в базе данных центра ВОЗ.

Расчёт DDD или PDD/100 койко-дней был произведен для 79 ЛС в 2020 г. и 85 ЛС в 2021 г., среди которых были антимикробные ЛС; средства, влияющие на гемостаз; ГКС и другие иммунодепрессанты; бронхолитики; муколитики; препараты сурфактанта; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); антигистаминные препараты; средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт; инсулины; сердечно-сосудистые средства; препараты железа и препараты центрального действия (рис. 1).

Детальному анализу в дальнейшем подвергались ЛС, которые не являются основой терапии COVID-19 или препаратами, обязательными для назначения во всех случаях заболевания, объём потребления которых, тем не менее, был высоким в изучаемых отделениях.

Антибактериальные ЛС

COVID-19, как и любое другое заболевание вирусной этиологии, не является показанием для при-

менения антибактериальных ЛС. Бактериальные инфекции нечасто являются осложнением течения новой коронавирусной инфекции [6, 7], поэтому большинство пациентов с COVID-19, особенно при лёгком и среднетяжёлом течении, не нуждаются в назначении антибактериальной терапии⁶. Тем не менее, в 74,3% врачебных назначений в 2020 г. и в 73,5% в 2021 г. встречались антибиотики, а комбинированная антибактериальная терапия – в 35,6%. В 2020 г. в отделениях в качестве стартовой терапии наиболее часто назначались цефтриаксон в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином или левофлоксацином, а в 2021 г. – левофлоксацин или цефтриаксон. Во всех проанализированных листах назначений палаты интенсивной терапии (ПИТ) назначались антибактериальные ЛС, из которых наиболее часто – цефоперазон-сульбактам или меропенем в виде монотерапии или в комбинации с ванкомицином или линезолидом.

Сочетание антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно β -лактамов, длительное время считалось не рациональным, в том числе и в связи с ослаблением действия бактерицидного антибиотика при одновременном приеме с препаратом бактериостатического действия⁷. Однако ещё до пандемии COVID-19 рост антибиотикорезистентных штаммов и изменение структуры возбудителей внебольничной пневмонии внесли коррективы в клинические рекомендации. Так назначение цефтриаксона в комбинации с азитромицином или левофлоксацином рекомендовано в 2018 г. у госпитализированных пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией бактериальной этиологии⁸.

Применяемые в отделениях дозы антибактериальных ЛС в большинстве случаев совпадали с DDD, рекомендованной ВОЗ (исключение – азитромицин и левофлоксацин). Однако суммарный показатель потребления антибактериальных ЛС превышал 100 DDD/100 койко-дней, что явилось следствием назначения комбинированной антибактериальной терапии.

Проведенный ранее ABC-анализ потребления ЛС в отделениях [8] выявил сокращение доли расхода средств на антибиотики в 2021 г. по сравнению с 2020 г. Так на закупку антибактериальных ЛС в 2020 г. приходилось 52% затрат сегмента А, а в 2021 г. – 13,6%. Тем не менее их суммарное потребление по показателю DDD/100 койко-дней в 2020 г. превышало данные

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁷ Страчунский Л.С. Общие особенности антиинфекционных химиопрепаратов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: РЦ «Фармединфо», 2007. – 427 с.

⁸ Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония // Российское респираторное общество Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2018. – 97 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20PF.pdf

2021 г. лишь на 7% (102,9 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 95,7 DDD/100 койко-дней в 2021 г.). Снижение относительной доли расходов на антибактериальные ЛС в 2021 г. при проведении ABC-анализа связано в большей степени с увеличением расходов на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антикоагулянты, а также с ограничением закупок дорогостоящих антибиотиков в пользу наиболее доступных, а не снижением частоты назначения антибактериальных ЛС. Таким образом, именно расчет показателя DDD/100 койко-дней, а не ABC-анализ, позволил оценить и сравнить годовое потребление антибактериальных ЛС независимо от режима дозирования, стоимости, количества пролеченных пациентов и сроков госпитализации (рис. 2).

Назначение антибактериальных ЛС для лечения COVID-19 является проблемой не только для здравоохранения РФ, но и всего мира. Langford B.J. и соавт. [9] проанализировали данные 154 исследований, посвящённых антибиотикотерапии COVID-19 (30623 пациента). Частота назначения антибактериальной терапии составила 74,6% (95% ДИ 68,3–80,0%), что совпадает с полученными нами данными. Тем не менее, только у 8,6% (95% ДИ 4,7–15,2%) пациентов по данным 31 исследования бактериальная ко-инфекция была подтверждена лабораторно. Таким образом, более половины назначений антибактериальных ЛС можно охарактеризовать как назначение большего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация.

Одной из наиболее вероятных причин избыточного назначения антибактериальных ЛС в начале пандемии COVID-19, на наш взгляд, может быть приверженность практикующих врачей рекомендуемым ранее схемам эмпирической терапии внебольничной пневмонии бактериальной этиологии. Следует отметить, что в 2021 г., на фоне широкого применения иммуносупрессоров для лечения цитокинового шторма, риск инфекционных осложнений, стёртость клинической картины бактериальной инфекции и изменения в общем анализе крови на фоне приёма ГКС, высокая летальность пациентов в стационаре могли послужить поводом к назначению антибактериальных ЛС пациентам с тяжёлым течением COVID-19 без доказанной бактериальной инфекции.

Глюкокортикостероиды, ГИБП, ингибиторы янус-киназ и цитостатики

Открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19 послужило поводом для применения противовоспалительных средств, широко используемых в ревматологии.

Дексаметазон был отмечен в 37,5% врачебных назначений пациентам с COVID-19 в 2020 г. и 91,3% в 2021 г. Менее 5% назначений включали преднизолон, метилпреднизолон, барицитиниб и циклофос-

фамид. ГИБП назначались в 3,9% случаев в 2020 г. (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб) и в 11,6% в 2021 г. (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб, сарилумаб и секукинумаб).

Преднизолон, секукинумаб и циклофосфамид не входили в стандартные схемы лечения COVID-19, рекомендованные Минздравом РФ и действующие на момент назначения этих ЛС⁹.

Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб) и ГИБП согласно рекомендациям, показаны пациентам с COVID-19 в сочетании с ГКС и применялись в изучаемых отделениях совместно с дексаметазоном. ГИБП в большинстве листов назначений вводились пациентам с COVID-19 однократно, однако в случае недостаточной эффективности, согласно рекомендациям, возможно было повторное введение препарата через 12–24 ч.

Несмотря на низкую частоту применения ГИБП (табл. 1), нами были выявлены случаи множественных введений, а также введение циклофосфамида у пациентов, госпитализированных в ПИТ после введений ГИБП. В истории болезни одного пациента было зафиксировано 10 введений 3-х ГИБП, что рассматривается нами как полипрагмазия.

Активная тактика применения иммуносупрессоров для лечения больных COVID-19 обусловлена парадигмой «цитокинового шторма», состояния, при котором слишком сильный иммунный ответ, медиаторами которого выступают чрезмерно продуцируемые провоспалительные цитокины, вызывает обширное поражение легких и состояние склонности к тромбозам. Соответственно, предполагается, что летальный исход наступает в первую очередь по причине воспалительного заболевания легких, нарушения микро- и макроциркуляции и наступающих в конечном итоге дыхательной недостаточности или васкулярной коагулопатии [10].

В связи с этим, у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью при отсутствии эффекта от стандартной терапии в условиях реальной клинической практики в качестве терапии «отчаяния» применялись множественные введения ГИБП, пульс-терапия ГКС и циклофосфамид.

Тем не менее, существует и противоположная точка зрения, связанная с нарушением иммунологического защитного механизма, приводящего к неконтролируемому распространению вируса и поражению органов [11]. Несмотря на активно проводимые по всему миру исследования, патофизиологические процессы, играющие решающую роль в заболеваемости и смертности среди пациентов, по-прежнему остаются неизвестными и требуют дальнейших клинических исследований, в том числе ретроспективные, позволяющие оценить пользу/риск иммуносупрессии у пациентов с COVID-19.

⁹ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 4-14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

Омепразол и антисекреторная терапия

Одной из частых причин полипрагмазии, по данным Rambhade S. и соавт. [12], является каскад назначений (prescribing cascade), когда ЛС назначаются для лечения или профилактики нежелательных лекарственных реакций (НЛР), вызванных другими ЛС. В 73,6% врачебных назначений в 2020 г. и 85,4% в 2021 г. применялся омепразол в дозе 40 мг в сутки. Высокая частота назначения антисекреторной терапии у пациентов с COVID-19 на фоне широкого применения ГКС, антикоагулянтов, НПВС и высокого

риска желудочно-кишечных кровотечений наиболее вероятно проводилась с профилактической, а не лечебной целью.

Еще до пандемии COVID-19 ретроспективные когортные исследования выявили повышенный риск развития внебольничной и нозокомиальной пневмонии на фоне применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) [13–15]. В настоящее время приём ИПП рассматривается многими авторами как независимый фактор риска более тяжёлых исходов и у пациентов с COVID-19 [16–22].

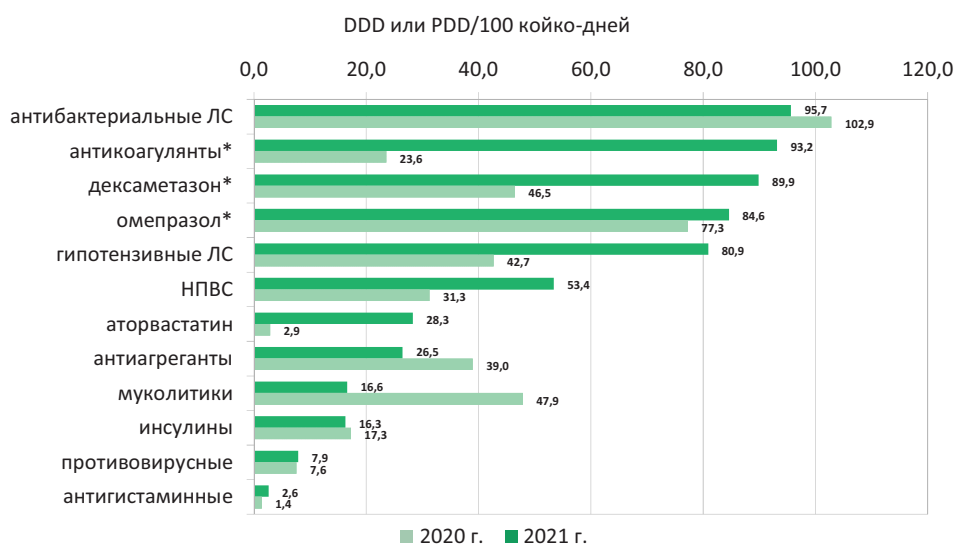


Рисунок 1 – Структура и объём потребления наиболее часто применяемых ЛС и групп препаратов у пациентов с COVID-19

Примечание: * – для расчёта использовались PDD.

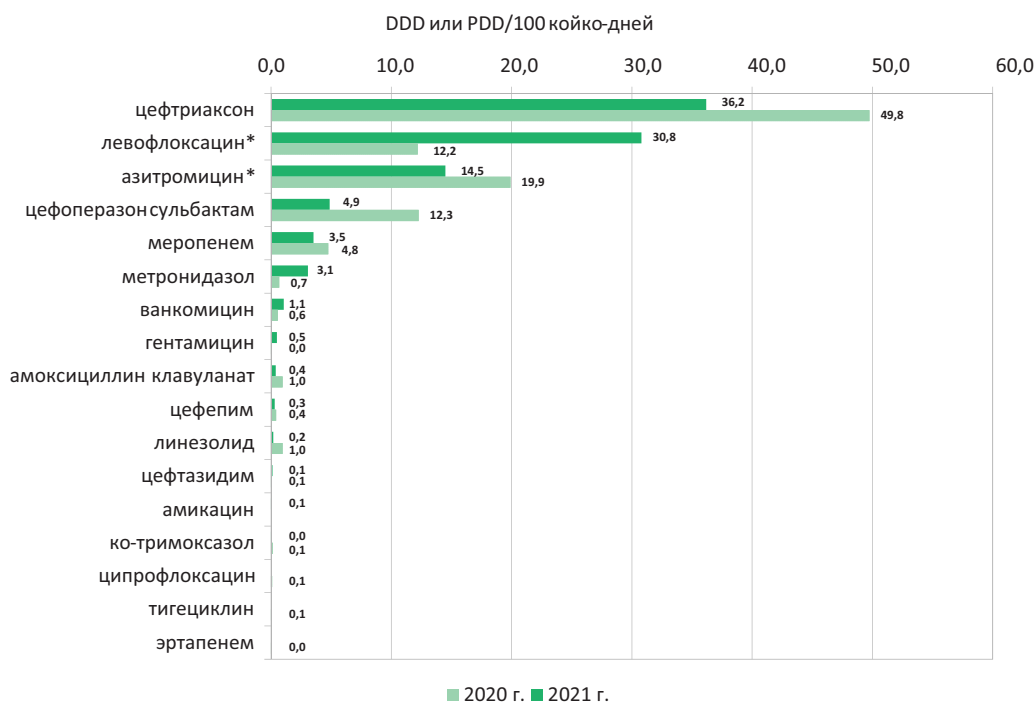


Рисунок 2 – Структура и объём потребления антибактериальных ЛС у пациентов с COVID-19

Примечание: * – для расчёта использовались PDD.

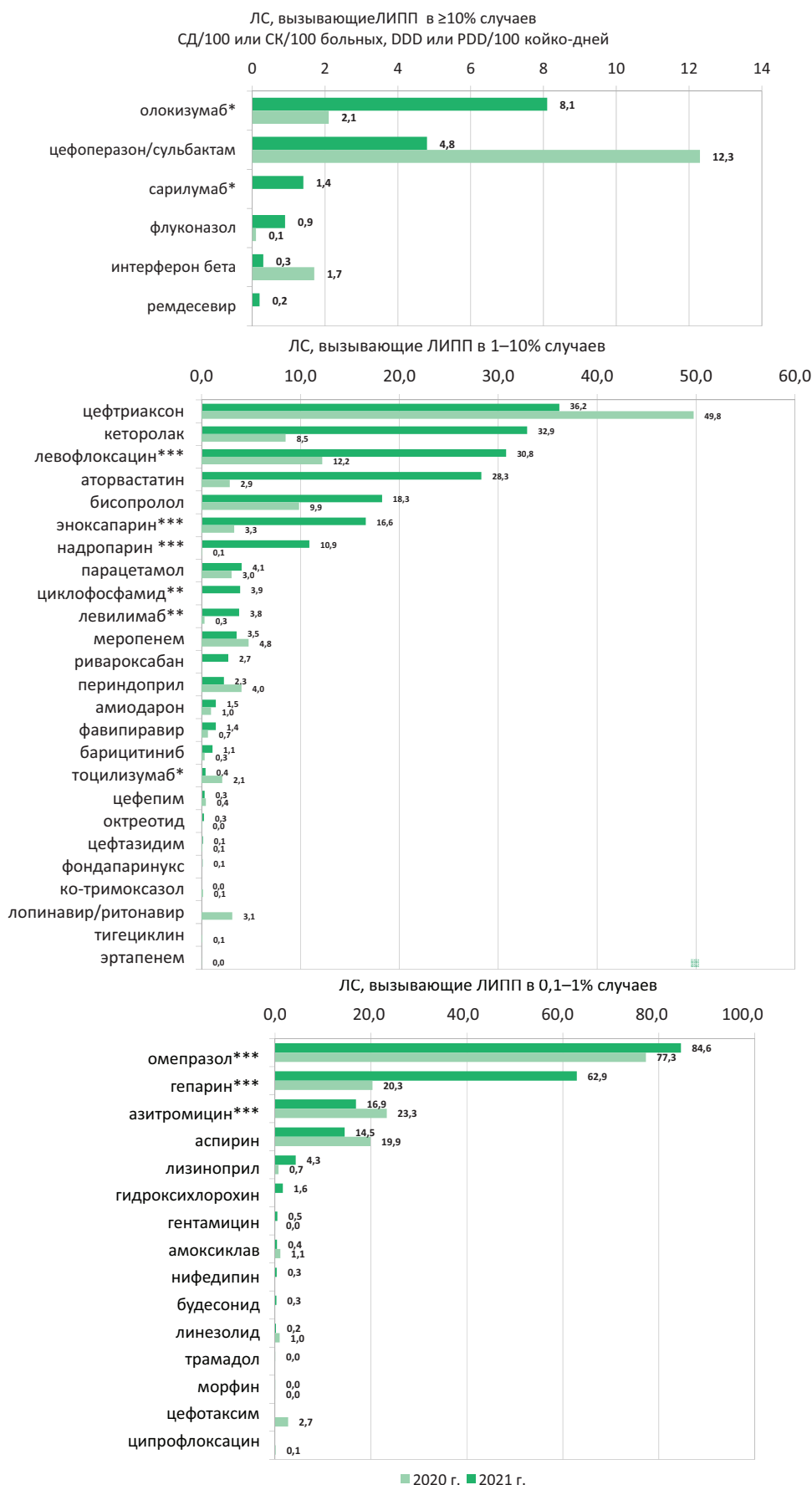


Рисунок 3 – Структура и объём потребления гепатотоксичных ЛС у пациентов с COVID-19.

Примечание: * – для расчёта использовались СД; ** – для расчёта использовались СК; ***- для расчёта использовались PDD

Таблица 1 – Структура и объём потребления иммуносупрессоров у пациентов с COVID-19

МНН	Дозы, применяемые для расчёта	Рассчитываемый показатель	Объём потребления	
			2020 г. 3750 больных (45315 койко-дней)	2021 г. 5130 больных (58439 койко-дней)
Дексаметазон	14 мг	PDD/100 койко-дней	46,5	89,9
Барицитиниб	4 мг	DDD/100 койко-дней (PDD совпадает с DDD)	0,31	1,1
Тоцилизумаб	320 мг	СД/100 больных	2,1	0,44
	20 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней	2,8	0,62
Олоклизумаб	64 мг	СД/100 больных	2,1	8,1
Левелимаб	324 мг	СД/100 больных	0,3	3,8
Сарилумаб	200 мг	СД/100 больных		1,4
	14,3 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней		1,7
Секукинумаб	300 мг	СД/100 больных		0,1
	10 мг	DDD для лечения РА/100 койко-дней		0,26
Преднизолон	1800 мг	СК/100 больных	4,4	13,3
Метилпреднизолон	2250 мг	СК/100 больных	2,6	2,5
Циклофосфамид	800 мг	СК/100 больных		3,9

Примечание: PDD – средняя назначенная суточная доза; DDD – средняя рекомендуемая суточная доза; СД – стандартная доза 1 введения при лёгком и среднетяжёлом течении COVID-19; СК – стандартная курсовая доза на 1 пациента; РА – ревматоидный артрит.

Альтернативой омепразолу и другим ИПП при необходимости назначения антисекреторной терапии могут выступать H_2 -гистаминоблокаторы. В небольших клинических исследованиях в начале пандемии применение фамотидина ассоциировалось с улучшением течения COVID-19, снижением риска интубации и смерти [23–26]. Два исследования, проведенных *in silico*, предположили наличие прямого противовирусного действия фамотидина и в качестве потенциальных молекулярных мишеней предложили одну из двух протеаз SARS-CoV-2 [27, 28], однако последующее исследование *in vitro* не подтвердило этот эффект [29], а проведенный мета-анализ не выявил достоверного снижения летальности от COVID-19 на фоне применения фамотидина [30]. Несмотря на то, что фамотидин не закупался в изучаемых нами инфекционных отделениях в 2020 и 2021 г., анализ историй болезни выявил случаи назначения этого ЛС пациентам, начавшим приём своего препарата до поступления в стационар и высокую частоту рекомендаций по приёму фамотидина при выписке пациента из стационара.

Муколитические средства

Временные методические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 в разделе «симптоматическое лечение» лишь указывают на возможность назначения муколитиков пациентам с бронхитом на фоне COVID-19 без перечисления ЛС и алгоритмов.

Olaleye O.A. и соавт. в сентябре 2020 г. описали возможность применения амброксола, активного метаболита бромгексидина, в качестве блокатора взаимодействия спайк-протеина вируса SARS-

CoV-2 и рецептора АПФ2 и, таким образом нарушать проникновение вируса в клетку [31], что в последующем было подтверждено в исследовании *in vitro* [32]. Концентрации амброксола значительно превышали концентрации ЛС в плазме крови пациентов при применении его в стандартных дозах, что не позволяет перенести эти данные в клинику. Противовоспалительная и антиоксидантная активность, присущая муколитическому ацетилцистеину, также сделала его хорошим кандидатом для профилактики развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 [33], однако опубликованные в начале 2022 г. результаты крупного когортного исследования не доказали способность ацетилцистеина уменьшать риск развития ОРДС и тяжёлого течения COVID-19 [34].

В 2020 г. более половины врачебных назначений содержали амброксол, а в 2021 г. к амброксолу присоединился ацетилцистеин, применяемый в комбинации с амброксолом. Более того, нами были выявлены случаи одновременного назначения ацетилцистеина под торговым наименованием «Флуимуцил®» внутривенно с таблетированными формами амброксола и ацетилцистеина под наименованием «АЦЦ®». В настоящее время в литературе отсутствуют данные о целесообразности назначения пациентам с бронхитом комбинированной терапии муколитиками, более того, ряд авторов считают, что это может приводить к избыточному образованию мокроты [35]. Также нерациональным считается одновременное применение парентеральных и пероральных форм ЛС, содержащих одно действующее вещество [36].

Гепатотоксичные ЛС

Нарушение функции печени по данным опубликованных исследований встречаются у 37,2–76,3% госпитализированных пациентов с COVID-19 и является следствием действия многих факторов, таких как лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП), острая воспалительная реакция и гипоксия на фоне тяжёлой дыхательной недостаточности и ОРДС, а также возможной репликации коронавируса в печени [37–40].

Одновременный приём нескольких ЛС, обладающих потенциальной гепатотоксичностью, чаще вызывает повреждение печени в результате фармакодинамического взаимодействия. В международных¹⁰ и российских базах данных^{11,12} проводился поиск касательно частоты развития ЛИПП для всех ЛС, применяемых в инфекционном стационаре в 2020 и 2021 г.

Среди ЛС, применяемых в 2020 г., только 4 (цефоперазон/сульбактам, интерферон бета, флуконазол и олокизумаб) относятся к ЛС, вызывающим ЛИПП у 10% и более пациентов. В 2021 г. к препаратам с выраженной гепатотоксичностью (ЛИПП \geq 10%) также присоединились ремдесевир и сарилумаб. Объём потребления ЛС с выраженной гепатотоксичностью был относительно невелик, однако суммарные объёмы потребления ЛС, вызывающих ЛИПП у 1–10% пациентов (23 ЛС в 2020 г. и 22 ЛС в 2021 г.) и 0,1–10% пациентов (12 ЛС в 2020 г., 13 ЛС в 2021 г.) в несколько раз превышали 100 DDD/100 койко-дней, что явилось следствием комбинированного назначения 2-х и более ЛС, способных вызывать нарушение функции печени (рис. 3). Наиболее часто назначаемыми группами препаратов с гепатотоксичным действием были ИПП, антибактериальные препараты и антикоагулянты. Объём потребления гепатотоксичных противовирусных ЛС составил 3,8 DDD/100 койко-дней (лопинавир/ритонавир и фавипиравир) в 2020 г. и 1,8 DDD/100 койко-дней (фавипиравир и ремдесевир) в 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2020 г. система здравоохранения РФ и мира столкнулась с пандемией новой быстро распространяющейся инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью, отработанных алгоритмов лечения, высокая летальность пациентов в стационаре вынудила практических врачей применять все доступные средства для спасения жизней пациентов, что неизбежно привело к полипрагматии. Следует помнить о том, что назначение большого количества ЛС может приводить не столько к желаемому повышению эффективности терапии, сколько к развитию НЛР и увеличению экономического бремени. Назначение антибактериальных ЛС, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров в инфекционных отделениях стационаров должно быть ограничено и проводиться под контролем клинического фармаколога.

Последние версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ по ведению пациентов с COVID-19 содержат чёткие критерии по назначению антибиотикотерапии, соблюдение которых позволит снизить необоснованное назначение данной группы препаратов. В случае необходимости применения антисекреторной терапии мы рекомендуем рассмотреть применение фамотидина, препарата, не оказывающего негативное влияние на течение COVID-19, в отличие от омепразола, и вызывающего ЛИПП с меньшей частотой (< 0,1%). Следует отказаться от рутинного назначения муколитиков пациентам с COVID-19, тем более комбинированного, и применять их только при наличии трудноотделяемой мокроты. Назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии с применением множественных введений ГИБП, пульс-терапии ГКС, циклофосфида в настоящее время необоснованно и требует проведения дальнейших ретроспективных клинических исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи;
А.Ю. Рязанова – обработка данных, написание статьи и окончательное утверждение статьи;
Н.С. Привальцева – сбор материала, обработка данных и окончательное утверждение статьи;
Д.А. Некрасов – сбор материала и окончательное утверждение статьи.

¹⁰ VigiAccess (База данных ВОЗ по безопасности ЛС). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vigiaccess.org/>.

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

¹² EudraVigilance. Европейская база данных НЛР. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.adrreports.eu/>.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Pazan F., Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences // *Eur. Geriatr. Med.* – 2021. – Vol. 12, No.3. – P. 443–452. DOI: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- Mangin D., Bahat G., Golomb B.A., Mallery L.H., Moorhouse P., Onder G., Petrovic M., Garfinkel D. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action // *Drugs Aging.* – 2018. – Vol. 35, No. 7. – P. 575–587. DOI: 10.1007/s40266-018-0554-2.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions // *BMC Geriatr.* – 2017. – Vol. 17. – Art. No.230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102.
- Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Колосов В.В. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2012. – № 2. – С. 55–59.
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. – Vol. 26, No.12. – P. 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, No.2. – P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В., Шаталова О.В., Левина Я.В. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 // *Фармация и фармакология.* – 2022. – Т. 10, №2. – С. 198–206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
- Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., MacFadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, No.4. – P. 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, No.6. – P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Trougakos I.P., Stamatelopoulos K., Terpos E., Tsioulonis O.E., Aivalioti E., Paraskevis D., Kastiris E., Pavlakis G.N., Dimopoulos M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications // *J. Biomed. Sci.* – 2021. – Vol. 28. – Art. No.9. DOI: 10.1186/s12929-020-00703-5.
- Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A, Patil UK, Rambhade A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications // *Toxicol. Int.* – 2012. – Vol. 19, No.1. – P. 68–73. DOI: 10.4103/0971-6580.94506.
- Lin W.L., Muo C.S., Lin W.C., Hsieh Y.W., Kao C.H. Association of Increased Risk of Pneumonia and Using Proton Pump Inhibitors in Patients With Type II Diabetes Mellitus // *Dose Response.* – 2019. – Vol. 17, No.2. – Art. ID: 1559325819843383. DOI: 10.1177/1559325819843383.
- Hsu W.T., Lai C.C., Wang Y.H., Tseng P.H., Wang K., Wang C.Y., Chen L. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12, No.8. – Art. ID: e0183808. DOI: 10.1371/journal.pone.0183808.
- Hamai K., Iwamoto H., Ohshimo S., Wakabayashi Y., Ihara D., Fujitaka K., Hamada H., Ono K., Hattori N. Use of proton pump inhibitors is associated with increased mortality due to nosocomial pneumonia in bedridden patients receiving tube feeding // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2018. – Vol. 18, No.8. – P. 1215–1218. DOI: 10.1111/ggi.13450.
- Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, No.10. – P. 1707–1715. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798.
- Conrad K.P. Might proton pump or sodium-hydrogen exchanger inhibitors be of value to ameliorate SARS-CoV-2 pathophysiology? // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 8, No.24. – Art. ID: e14649. DOI: 10.14814/phy2.14649.
- Hariyanto T.I., Prasetya I.B., Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Dig. Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52, No.12. – P. 1410–1412. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.001.
- Kow C.S., Hasan S.S. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 289, No.1. – P. 125–128. DOI: 10.1111/joim.13183.
- Lee S.W., Ha E.K., Yeniova A.Ö., Moon S.Y., Kim S.Y., Koh H.Y., Yang J.M., Jeong S.J., Moon S.J., Cho J.Y., Yoo I.K., Yon D.K. Severe Clinical Outcomes of COVID-19 Associated with Proton Pump Inhibitors: a Nationwide Cohort Study with Propensity Score Matching // *Gut.* – 2020. – Vol. 70, No.1. – P. 76–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322248.
- Lee S.W., Yang J.M., Yoo I.K., Moon S.Y., Ha E.K., Yeniova A.Ö., Cho J.Y., Kim M.S., Shin J.I., Yon D.K. Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, No.10. – P. 2013–2015. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323672.
- Luxenburger H., Sturm L., Biever P., Rieg S., Duerschmied D., Schultheiss M., Neumann-Haefelin C., Thimme R., Bettinger D. Treatment with Proton Pump Inhibitors Increases the Risk of Secondary Infections and ARDS in Hospitalized Patients with COVID-19: Coincidence or Underestimated Risk Factor? // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 289, No.1. – P. 121–124. DOI: 10.1111/joim.13121.
- Janowitz T., Gablenz E., Pattinson D., Wang T.C., Conigliaro J., Tracey K., Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No.9. – P. 1592–1597. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321852.
- Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C., Tracey K.J., Callahan M.V., Abrams J.A.; Famotidine Research Group. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, No.3. – P. 1129–1131.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.053.
- Samimaghani H.R., Hassani Azad M., Haddad M., Arabi M., Hooshyar D., Kazemijahromi M. The Efficacy of Famotidine in improvement of outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A structured summary of a study protocol for

- a randomised controlled trial // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, No.1. – Art. No.848. DOI: 10.1186/s13063-020-04773-6.
26. Mather J.F., Seip R.L., McKay R.G. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, No.10. – P. 1617–1623. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000832.
 27. Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2020. – Vol. 10, No.5. – P. 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
 28. Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work // *Nat. Med.* – 2020. DOI: 10.1038/d41591-020-00019-9.
 29. Loffredo M., Lucero H., Chen D.Y., O'Connell A., Bergqvist S., Munawar A., Bandara A., De Graef S., Weeks S.D., Douam F., Saeed M., Munawar A.H. The in-vitro effect of famotidine on sars-cov-2 proteases and virus replication // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No.1. – Art. ID: 5433. DOI: 10.1038/s41598-021-84782-w.
 30. Chiu L, Shen M, Lo CH, Chiu N, Chen A, Shin HJ, Prsic EH, Hur C, Chow R, Leibold B. Effect of famotidine on hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No.11. – Art. ID: e0259514. DOI: 10.1371/journal.pone.0259514.
 31. Kehinde I.A., Egbejimi A., Kaur M., Onyenaka C., Adebusi T., Olaleye O.A. Inhibitory mechanism of Ambroxol and Bromhexine Hydrochlorides as potent blockers of molecular interaction between SARS-CoV-2 spike protein and human angiotensin-converting Enzyme-2 // *J. Mol. Graph. Model.* – 2022. – Vol. 114. – Art. ID: 108201. DOI: 10.1016/j.jmgm.2022.108201.
 32. Carpinteiro F., Gripp B., Hoffmann V., Pöhlmann S., Hoertel N., Edwards M.J., Kamler M., Kornhuber J., Becker K.A., Gulbins E. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2021. – Vol. 296. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100701.
 33. Di Marco F., Foti G., Corsico A.G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2022. – Vol. 26, No.2. – P. 715–721. DOI: 10.26355/eurev_202201_27898.
 34. Faverio P., Rebora P., Rossi E., Del Giudice S., Montanelli F., Garzillo L., Busnelli S., Luppi F., Valsecchi M.G., Pesci A. Impact of N-acetyl-L-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study // *ERJ Open Res.* – 2021. – Vol. 8, No.1. – Art. ID: 00542–2021. DOI: 10.1183/23120541.00542-2021.
 35. Симонова О.И. Муколитики для детей при ОРВИ: от теории к практике // *Фарматека.* – 2017. – №4 (337). – С. 16–22.
 36. Brahma D., Marak M., Wahlang J. Rational Use of Drugs and Irrational Drug Combinations // *The Internet Journal of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1–5. DOI: 10.5580/2b59.
 37. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, No.3. – P. 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
 38. Xie H., Zhao J., Lian N., Lin S., Xie Q., Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, No.6. – P. 1321–1326. DOI: 10.1111/liv.14449.
 39. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, No.7. – P. 1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
 40. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K., Singh A., Zhiwei L., Adhikari V.P., Liang T. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2021. – Vol. 70, No.4. – P. 807–809. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322072.

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4778-5015. E-mail: nastasyakus@mail.ru

Привальцева Наталья Сергеевна – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2578-6228. E-mail: nata5847@yandex.ru

Некрасов Дмитрий Александрович – аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1722-011X. E-mail: dmitiynekrasov@mail.ru

УДК 615.036.8



КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АТЕЗОЛИЗУМАБ, ВЕМУРАФЕНИБ И КОБИМЕТИНИБ С КОМБИНАЦИЕЙ НИВОЛУМАБ И ИПИЛИМУМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

И.С. Крысанов^{1,2,3}, Е.В. Макарова^{3,4}, В.Ю. Ермакова^{2,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»
141008, Россия, г. Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»
105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получена 25.01.2022

После рецензирования 18.04.2022

Принята к печати 16.05.2022

Цель. Провести фармакоэкономическую оценку применения комбинации препаратов атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (ATZ+VM+COB) с препаратами ниволумаб и ипилимумаб (NIVO+IPI) для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов.

Материалы и методы. С помощью методов математического моделирования был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияние на бюджет»; анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

Результаты. Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатической меланомой для комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с комбинацией NIVO+IPI (15,1 и 11,2 мес. соответственно). Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.); разница составила 1 154 113,21 руб. При расчете коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни без прогрессирования сохранялось преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.); разница составила 3 242 200,09 руб. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%, снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%, сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37%. Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95 до 80%.

Для цитирования: И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):278-288. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-278-288

© И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова, 2022

For citation: I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova. Linical and economic evaluation of atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib combination and nivolumab + ipilimumab combination: administration in metastatic melanoma treatment with BRAF-confirmed mutation in adult patients. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):278-288. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-278-288

Заключение. Результаты проведенной нами работы показали, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективным и экономически предпочтительным вариантом терапии пациентов с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: метастатическая меланوما; BRAF-мутации; лечение меланомы; анализ «затраты-эффективность»; анализ «влияния на бюджет»; атезолизумаб; вемурафениб; кобиметиниб

Список сокращений: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – относительный риск; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НЯ – нежелательные явления; СЕА – анализ «затраты-эффективность»; ВИА – анализа «влияния на бюджет»; ОВ – общая выживаемость.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF ATEZOLIZUMAB + VEMURAFENIB + COBIMETINIB COMBINATION AND NIVOLUMAB + IPILIMUMAB COMBINATION: ADMINISTRATION IN METASTATIC MELANOMA TREATMENT WITH BRAF-CONFIRMED MUTATION IN ADULT PATIENTS

I.S. Krysanov^{1,2,3}, E.V. Makarova^{3,4}, V.Yu. Ermakova^{2,5}

¹ Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy, Moscow, Russia, 125080

² LLC “Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics”
Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia 141008

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
Bld. 1, 12, Vorontsovo Pole Str., Moscow, Russia, 105064

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University
Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119435

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 25 Jan 2022

After peer review 18 April 2022

Accepted 16 May 2022

The aim of the study was to conduct a pharmacoeconomic evaluation of the atezolizumab, vemurofenib and cobimetinib (ATZ+VM+COB) combination and the nivolumab and ipilimumab (NIVO+IPI) combination for the treatment of BRAF-confirmed metastatic melanoma in adult patients.

Materials and methods. With the help of mathematical modeling methods, a pharmacoeconomic “cost-effectiveness” analysis; a “budget impact” analysis; a sensitivity analysis to the changes in the initial parameters of the model, were carried out.

Results. The analysis of literature sources made it possible to conclude that the combination of ATZ+VM+COB compared with the combination of NIVO+IPI (15.1 and 11.2 months, respectively) has a greater clinical efficacy in terms of a progression-free survival (PFS) in patients with metastatic melanoma. When choosing the ATZ+VM+COB combination, the total cost of treatment for one adult patient with metastatic melanoma per course was lower, compared to the NIVO+IPI combination (RUB 8 326 864.89 vs RUB 7 172 751.68); the difference amounted to 1 154 113.21 rubles. When calculating the “cost-effectiveness” ratio for a year of a progression-free survival, the advantage of the ATZ + VM + COB combination in comparison with the NIVO + IPI combination, remained (5 700 200.01 rubles vs 8 942 400.10 rubles); the difference amounted to 3 242 200.09 rubles. The sensitivity analysis demonstrated the developed model stability to an increase in the cost of the ATZ + VM + COB course up to + 16%, a decrease in the cost of the NIVO + IPI course to –13%, and a reduction in the PFS to –37% against the background of the ATZ + VM + COB course. The “budget impact” analysis showed the possibility of reducing costs by 8 655 849.11 rubles with an increase from 5% to 20% in the proportion of the patients administrated with the ATZ+VM+COB combination, and with a decrease from 95% to 80% in the proportion of the patients administrated with the NIVO+IPI combination.

Conclusion. The results of the work have shown that within the healthcare system of the Russian Federation, the triple combination of ATZ+VM+COB is a clinically cost-effective option for the treatment of adult metastatic melanoma patients with a confirmed BRAF mutation.

Keywords: metastatic melanoma; BRAF mutations; melanoma treatment; “cost-effectiveness” analysis; “budget impact” analysis; atezolizumab; vemurafenib; cobimetinib

Abbreviations: ATZ – atezolizumab; COB – cobimetinib; IPI – ipilimumab; NIVO – nivolumab; VM – vemurafenib; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; RR – relative risk; RCT – randomized clinical trial; AE – adverse event; CEA – «cost-effectiveness» analysis; BIA – «budget impact» analysis; OS – overall survival.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов, пигментных клеток кожи, вырабатывающих меланин [1]. Лечение меланомы требует междисциплинарного подхода, который включает в себя хирургию, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию¹ [2]. Отмечается отчетливый рост заболеваемости меланомой – по данным МНИОИ им. П.А. Герцена с 2010 года показатель распространенности вырос с 46,6:100 000 населения до 69,1:100 000 населения (на начало 2021 года)².

Меланома относится к одним из самых агрессивных онкологических заболеваний, которое быстро и часто дает метастазы. Показатель запущенности на момент выявления заболевания при меланоме кожи достаточно высок и составляет 19,6% (т.е. выявление на поздних стадиях III–IV). Летальность в течение года после постановки на учет при этом заболевании составляет 8,2% [3, 4].

В некоторых случаях, выявить удается только отдаленные метастазы, а первичный очаг на коже (или в других органах) не может быть обнаружен (например, вследствие спонтанной регрессии первичной опухоли или удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования) [5, 6].

В то время как хирургическое вмешательство и адъювантная цитокиновая терапия являются основой лечения резектабельной меланомы, лечение неоперабельной или метастатической меланомы основывается на использовании лекарственной терапии [7–10]. Агенты, доступные для лечения неоперабельной/метастатической злокачественной меланомы, можно разделить на три класса: иммунотерапия (например, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, цитокины); ингибиторы BRAF/MEK (например, вемурафениб, дабрафениб, кобиметиниб, траметиниб); химиотерапия (темозоломид) [2, 11, 12].

Разработка иммунотерапевтических средств за последнее десятилетие резко изменила прогноз для пациентов с меланомой, значительно повысив выживаемость и улучшив качество жизни [13]. Однако ингибиторы BRAF/MEK, как и иммунотерапия, относятся к дорогостоящему лечению, несущему большую финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения, поэтому представляется важным проведение фармакоэкономической оценки терапии пациентов с меланомой с подтвержденной BRAF мутацией в условиях Российской Федерации [3].

¹ Ассоциация онкологов России. Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Российское общество клинической онкологии. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. – 2022. – 136 с.

² Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с.

На данный момент высокую эффективность в лечении меланомы показала комбинация иммунопрепаратов ниволумаб и ипилимумаб NIVO+IPI [1, 2]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) показано, что данную схему терапии приходится отменять в 42% в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ), связанных с препаратами [14].

Поиск новых терапевтических опций привел к разработке комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (ATZ+VM+COB), единственной тройной схеме лечения, включенной в международные и российские клинические рекомендации по лечению меланомы [1, 2] и с 2020 года доступной на российском рынке. Тройная комбинация доказала свою высокую эффективность в РКИ, а также лучшую переносимость [15].

ЦЕЛЬ. Проведение фармакоэкономической оценки применения комбинации ATZ+VM+COB с NIVO+IPI для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования состоял из фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (CEA), анализа «влияния на бюджет» (BIA), анализа чувствительности к изменениям исходных параметров модели. Была сформулирована гипотеза о том, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективной и экономически оправданной для терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

Исследуемая комбинация ATZ+VM+COB включает в себя: 1) Атезолизумаб – Тецентрик® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 60 мг/мл во флаконах 1200 мг/20 мл и 840 мг/14 мл; 2) Вемурафениб – Зелбораф® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг; 3) Кобиметиниб – Котеллик® (F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария) таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

Комбинация сравнения NIVO+IPI включает в себя 1) Ипилимумаб – Ервой® (Bristol-Myers Squibb, США) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл, во флаконах 10,7 мл; 2) Ниволумаб – Опдиво® (Bristol-Myers Squibb, США) концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл, во флаконах 4 мл и 10 мл.

Описание методики исследований

На предварительном этапе исследования был проведен информационный поиск исследований по эффективности и безопасности комбинаций ATZ+VM+COB и NIVO+IPI у взрослых лиц с метастатической меланомой согласно критериям PICOS и PRISMA в базах данных Cochrane, Pubmed и eLIBRARY [16, 17].

Таблица 1 – Модель лечения пациента, получающего лечение по протоколу ATZ+VM+COB

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
Вводный период		
VM	240 мг, 56 таб. в упаковке	960 мг 2 раза в день, 21 день, затем – 7 дней по 720 мг 2 раза в день
COB	20 мг, 63 таб. в упаковке	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв
Поддерживающий период (с 29-го дня) на 9,2 мес.		
ATZ	60 мг/мл, 1200 мг/ 20мл или 850 мг/14 мл, 1 шт. в уп.	1200 мг, 1 раз в 21 день или 840 мг 1 раз в 14 дней
VM	240 мг, 56 таб. в упаковке	720 мг 2 раза в день
COB	20 мг, 63 таб. в упаковке	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв

Примечание: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб.

Таблица 2 – Модель лечения пациента, получающего лечение по протоколу NIVO+IPI

Препараты	Форма выпуска	Режим дозирования
Вводный период		
NIVO	10 мг/мл, 4 мл флаконы, 1 шт. в уп.	1 мг/кг – 80 мг 1 раз в 21 день
IPI	5 мг/мл, 10,7 мл, 1 шт. в уп.	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 21 день
Поддерживающий период (с 22-го дня) на 7,5 мес.		
NIVO	Опдиво® 10 мг/мл, 10 мл и 4 мл флаконы, 1 шт. в уп.	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 14 дней

Примечание: ATZ – атезолизумаб; COB – Кобиметиниб; IPI – ипилимумаб; NIVO – ниволумаб; VM – вемурафениб

Таблица 3 – Цены на отдельные препараты, входящие в исследуемые комбинации

ЛС (МНН)	Форма выпуска (мг)	Цена (руб.)	НДС + ТН (руб.)
Тецентрик® (ATZ)	1200 мг/20 мл флакон, № 1	215 930,09	265 657,71
Тецентрик® (ATZ)	840 мг/14 мл флакон, № 1	151 151,06	185 960,39
Зелбораф® (VM)	960 мг, 56 таб.	43 185,94	53 131,44
Котеллик® (COB)	20 мг, 63 таб.	141 335,82	173 884,75
Опдиво® (NIVO)	10 мг/1 мл, 4 мл, флакон, № 1	31 076,23	38 232,93
Опдиво® (NIVO)	10 мг/1 мл, 10 мл флакон, № 1	77 691,35	95 583,27
Ервой® (IPI)	5 мг/1 мл, 10,7 мл флакон, № 1	186 134,59	229 000,46

Таблица 4 – Расчёт стоимости лечения по протоколу ATZ+VM+COB на 1 пациента с метастатической меланомой

Препарат	Режим дозирования	Потребность (шт / уп)	Стоимость 1 уп. (руб)	Стоимость на курс (руб)
Вводный период 1–28 день				
Зелбораф®, 240 мг	960 мг 2 р /день, 21 день	168 / 3	53 131,4461	159 394,34
	затем 720 мг 2 р /день	42 / 1	53 131,4461	53 131,45
Котеллик®, 20 мг	60 мг/ день, 21 день, 7 дней перерыв	63 / 1	173 884,753	173 884,75
Поддерживающая фаза до 9,2 мес				
Тецентрик®, 1200 мг/20 мл	1200 мг, 1 раз в 21 дней	13 / 13	265 657,71	3 453 550,23
Зелбораф®, 240 мг	720 мг 2 раза в день	1656 / 30	53 131,4461	1 593 943,38
Котеллик®, 20 мг	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв	630 / 10	173 884,753	1 738 847,53
Стоимость курса		7 172 751,68		

Примечание: цены указаны в рублях с учетом НДС и ТН.

Таблица 5 – Расчёт стоимости лечения по протоколу NIVO+IPI на 1 пациента с метастатической меланомой

Препарат	Режим дозирования	Потребность (шт/уп)	Стоимость 1 уп (руб.)	Стоимость на курс (руб.)
Вводный период				
Опдиво®, 10 мг/мл – 4 мл	1 мг/кг – 80 мг 1 раз в 21 день	8	38 232,93	305 863,44
Ервой®, 5 мг/мл – 10,7 мл	60 мг в день, 21 день, 7 дней перерыв	20	229 000,45	4 580 009,11
Поддерживающая фаза:				
Опдиво®, 10 мг/мл – 10 мл	3 мг/кг – 240 мг 1 раз в 14 дней	30 флаконов 10 мл	95 583,27	2 867 498,38
Опдиво®, 10 мг/мл – 4 мл		15 флаконов 4 мл	38 232,93	573 493,96
Стоимость курса		8 326 864,89		

Примечание: цены указаны в рублях с учетом НДС и ТН.

Таблица 6 – Коэффициенты «затраты-эффективность»

Показатель	ATZ+VM+COB	NIVO+IPI
Анализ затрат		
Затраты на курс лечения (руб.)	7 172 751,68	8 326 864,89
Затраты на месяц терапии (руб./пациента)	788 214,47	1 110 248,65
Анализ эффективности		
Выживаемость без прогрессирования (мес.)	15,1	11,2
Коэффициент «затраты-эффективность», руб./ год выживаемости без прогрессирования	5 700 200,01	8 942 400,10
Разница (руб.)	3 242 200,09	

Таблица 7 – Анализ чувствительности

Значение	ATZ+VM+COB (руб.)	NIVO+IPI (руб.)	Экономическая выгода (руб.)
Исходно	7 172 751,68	8 326 864,89	1 154 113,21
Чувствительность к увеличению цены на курс ATZ+VM+COB			
Значение +10%	7 890 026,84	8 326 864,89	436 838,05
Значение +15%	8 248 664,42	8 326 864,89	78 200,47
Значение +20%	8 607 302,01	8 326 864,89	-280 437,12
Чувствительность к снижению цены на курс NIVO+IPI			
Значение -5%	7 172 751,68	7 910 521,64	737 769,96
Значение -10%	7 172 751,68	7 494 178,40	321 426,72
Значение -15%	7 172 751,68	7 077 835,15	-94 916,53

Таблица 8 – Результаты анализа «влияния на бюджет»

Регион: РФ		Кол-во пациентов: 50 ч.	
Распределение	ATZ + VM + COB	NIVO + IPI	Итого
Доля 1 (%)	5,00%	95,00%	100,00%
Доля 2 (%)	20,00%	80,00%	100,00%
Затраты			
Бюджет 1 (руб.)	17 931 879,19	395 526 082,30	413 457 961,49
Бюджет 2 (руб.)	71 727 516,76	333 074 595,62	404 802 112,38
Экономия (руб.)			8 655 849,11

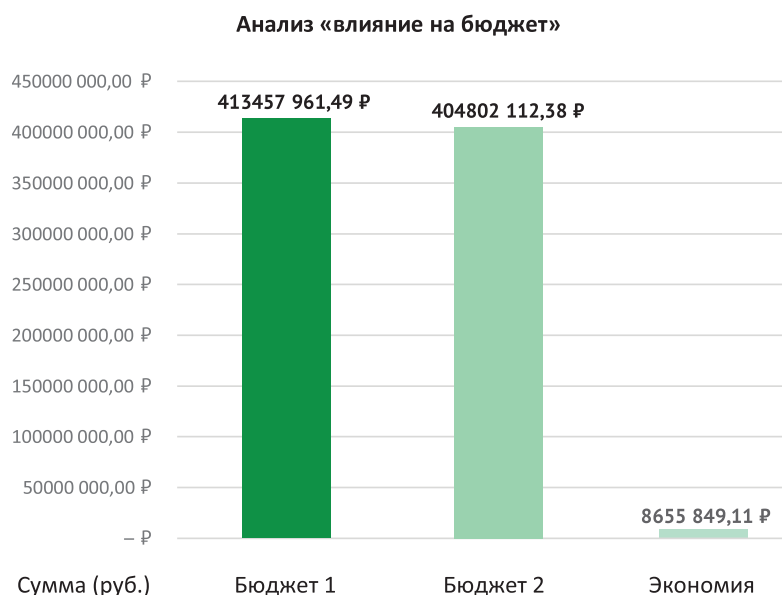


Рисунок 1 – Экономия при использовании комбинации ATZ+VM +COB

В анализ вошли 7 публикаций. Пять публикаций по клинической эффективности и безопасности комбинации NIVO+IPI, две – комбинации ATZ+VM+COB. В анализ были включены следующие работы: 1) РКИ IMspire150, Gutzmer R. и соавт., 2020 [15]; 2) РКИ CheckMate 067, Wolchok J.D. и соавт., 2017 [18]; 3) РКИ CheckMate 067, Hodi F.S. и соавт., 2018 [19]; 4) РКИ CheckMate 067, Larkin J. и соавт., 2019 [14]; 5) РКИ CheckMate 069, Hodi F.S. и соавт., 2016 [20]; 6) РКИ CheckMate 511, Lebbe C. и соавт., 2019 [21]; 7) Сетевой мета-анализ Lee J. и соавт., 2022 [22].

Далее была проведена выкопировка данных о предельных ценах на лекарственные препараты из Государственного реестра³, входящие в комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI.

На основании действующих клинических рекомендаций⁴ была построена модель лечения пациента с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией для тройной ATZ+VM+COB (табл. 1) и двойной комбинации NIVO+IPI (табл. 2). Длительность курса лечения была рассчитана на основании клинических исследований в реальной практике (IMspire 150 [16] и Checkmate 511 [21]), где средний период лечения тройной комбинацией составил – 9,2 мес., а двойной – 7,5 мес.

На последующем этапе исследования был проведён сравнительный анализ «затраты-эффективность»⁵ для применения тройной комбинации

ATZ+VM+COB и двойной комбинацией NIVO+IPI. В качестве критерия эффективности были выбраны показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), полученные из систематического мета-анализа. Коэффициент «затраты-эффективность» рассчитывался по формуле⁶:

$$CER = DC/Ef,$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность»; DC (direct costs) – прямые затраты; Ef (effectiveness) – показатель эффективности, по которому сравниваются препараты.

Далее был проведен анализ чувствительности, целью которого было определить чувствительность модели (коэффициента «затраты-эффективность») к изменению основных исходных параметров – стоимость курса терапии на одного пациента с метастатической меланомой и показателя ВБП⁷.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ «влияния на бюджет»⁸.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности по данным литературы

На первом этапе исследования был проведен информационный поиск исследований эффективности и безопасности применения комбинаций ATZ+VM+COB и NIVO+IPI у взрослых лиц с метастатической меланомой.

Эффективность атезолизумаба в сочетании с кобиметинибом и вемурафенибом оценивалась в двойном слепом рандомизированном (1:1) плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании

³ Государственный реестр предельных отпускных цен РФ, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁴ Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Российское общество клинической онкологии. Клинические рекомендации Меланома кожи и слизистых оболочек (проект).

⁵ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од. – Москва, 2018. – 46 с.

⁶ Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М.: Медицина, 2011. – 352 с.

⁷ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, 2018.

⁸ Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа, 2018.

фазы 3 (IMspire150) [15], в группе из 514 пациентов с неоперабельной меланомой стадии III–IV с положительной мутацией BRAF V600. Лечение проводилось 28-дневными циклами. После первого цикла COB+VM (назначено в обеих группах), участники исследования получали ATZ или плацебо на фоне продолжающейся терапии COB+VM. Длительность курса определялась на основании данных исследований IMspire 150 [15] и CheckMate 511 [21]. В обоих случаях лечение проводилось до прогрессирования, либо неприемлемой токсичности. Для тройной комбинации срок поддерживающей фазы составил 9,2 месяца, для двойной комбинации – 7,5 месяцев (медиана 15 введений).

Первичным критерием оценки эффективности в протоколе IMspire 150 была ВБП, измеренная как время от рандомизации до первого появления прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Вторичные конечные точки включали: объективный ответ, продолжительность ответа, общая выживаемость (ОВ), время до ухудшения глобального состояния здоровья и время до ухудшения физических функций. В группе ATZ медиана ВБП составила 15,1 месяца (95% ДИ: 11,4, 18,4), а в группе плацебо – 10,6 месяцев (95% ДИ: 9,3, 12,7) (относительный риск (ОР) 0,78; 95% ДИ: 0,63, 0,97; $p=0,0249$). К моменту проведения данного промежуточного анализа ОВ умерли 205 пациентов: 93 (36%) из 256 пациентов в группе атезолизумаба и 112 (43%) из 258 пациентов в контрольной группе (отношение рисков 0,85; 95% ДИ: 0,64–1,11; $p = 0,23$ в логранковом тесте) [15].

Распространёнными нежелательными явлениями (НЯ), связанными с лечением (частота > 30%) в группе ATZ, были: повышение креатинфосфокиназы крови (51,3%), диарея (42,2%), сыпь (40,9%), артралгия (39,1%), пирексия (38,7%), повышение аланинаминотрансферазы (33,9%) и повышение липазы (32,2%). Отмена терапии в связи с НЯ отмечалась у 13% пациентов в группе ATZ и у 16% пациентов в группе плацебо [13]. Согласно результатам поиска, исследование IMspire150 на данный момент является единственным протоколом, где изучалась комбинация ATZ+VM+COB у пациентов с метастатической меланомой. Комбинация NIVO+IPI используется сравнительно дольше и соответственно имеет более широкую доказательную базу, основу которой составляет цикл исследований CheckMate.

CheckMate 067 – двойное слепое РКИ 3 фазы [14, 18, 19]. В протокол включались пациенты с ранее не леченной меланомой на поздних стадиях, с подтвержденной мутацией BRAF V600, в возрасте от 18-ти лет и старше. Первичные конечные точки были определены как ВБП и ОВ. Рандомизация происходила в три группы в соотношении 1:1:1, основная группа получала комбинацию NIVO+IPI (NIVO 1 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 дня, 4 инфузии + IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии; затем NIVO 3 мг/кг

массы тела каждые 14 дней), группы сравнения либо NIVO (3 мг/кг массы тела каждый 14 дней) + плацебо, либо IPI (3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии) + плацебо. Лечение проводилось до прогрессирования, возникновения неприемлемых токсических эффектов или отзыва согласия.

В работе Larkin J. и соавт. (2019) представлены окончательные результаты исследования CheckMate 067 после пятилетнего наблюдения (60 мес.). Медиана ОВ не была достигнута в группе NIVO+IPI – 38,2 мес., в группе NIVO – 36,9 мес., в группе IPI – 19,9 мес. ОР смерти при применении NIVO+IPI по сравнению с IPI составило 0,52. Не наблюдалось стойкого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем во время или после лечения NIVO+IPI или NIVO. Новых поздних токсических эффектов отмечено не было. Авторами был сделан вывод, что среди пациентов с прогрессирующей меланомой наблюдалась устойчивая долгосрочная выживаемость в течение 5-ти лет у большого процента пациентов, получавших комбинацию NIVO+IPI [14].

В многоцентровом двойном слепом РКИ фазы 2 CheckMate 069 (Hodi F.S. и соавт., 2016) [20], куда также включались взрослые пациенты с ранее нелеченной, нерезектабельной меланомой III или IV стадии, первичной конечной точкой стала доля пациентов с меланомой дикого типа BRAF V600, достигших объективного ответа, оцененного исследователем. Основная группа получала комбинацию NIVO+IPI (NIVO 1 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии + IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии; затем NIVO 3 мг/кг массы тела 1 раз в 14 дней), группа сравнения IPI + плацебо (IPI 3 мг/кг массы тела, 1 раз в 21 день, 4 инфузии, затем плацебо 1 раз в 14 дней). В протокол включено 142 пациента (95 пациентов в NIVO+IPI и 47 пациентов в группу IPI). При медиане наблюдения 24,5 месяца (межквартильный интервал 9,1–25,7) 2-летняя ОВ составила 63,8% (95% ДИ 53,3–72,6) в группе NIVO+IPI и 53,6% (95% ДИ 38,1–66,8) в группе IPI.

Целью исследования CheckMate 511 (Lebbe C. и соавт., 2019) [21] IIIb/IV фазы было определить безопасность комбинации NIVO+IPI в разных дозировках. Полный ответ наблюдался у 15,0% и 13,5% пациентов соответственно. Медиана ВБП составила 9,9 мес. в группе NIVO3+IPI1 и 8,9 мес. в группе NIVO1+IPI3. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп [21].

В сетевом метаанализе с использованием байесовской модели, выполненном Lee J. и соавт., 2022 [22] сравнивалась эффективность и безопасность применения комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с другими видами терапии с нерезектабельной или метастатической меланомой у взрослых. Конечные точки включали ВБП, объективный ответ, частоту и долю пациентов, прекративших лечение из-за НЯ.

В метаанализ были включены 11 исследований (не только комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI, но также другие одобренные схемы лечения). Был получен результат, что в общей популяции применение комбинации ATZ+VM+COB значительно увеличивает ВБП по сравнению со всеми препаратами сравнения. Этот результат был статистически значимым для большинства препаратов сравнения, включая NIVO+IPI [ОР 95% ДИ: 0,75 (0,58–0,97)]. При проведении непрямого сравнения данных исследования IMspire-150 и CheckMate 067 отмечена лучшая ВБП при использовании комбинации ATZ+VM+COB (15,1 мес.) в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (11,147 мес.). Комбинация ATZ+VM+COB была оценена как лучший вариант лечения с точки зрения ВПБ и объективного ответа на лечение.

Результаты анализа затрат

При выкопировке данных о предельных ценах на лекарственные препараты из ГРЛС в анализы были включены цены на ЛС, входящие в комбинации ATZ+VM+COB и NIVO+IPI, являющиеся предметом интереса данного исследования. Поскольку в ГРЛС фигурирует только одна цена для каждой формы выпуска и дозировки, медиана не рассчитывалась. В анализе учитывалась ТН и НДС (табл. 3).

На основании клинических рекомендаций были построены модели лечения одного пациента с метастатической меланомой с подтвержденной BRAF-мутацией для тройной комбинации ATZ+VM+COB и двойной комбинации NIVO+IPI. Результаты анализа затрат на курс лечения ATZ+VM+COB представлены в таблице 4. Результаты анализа затрат на курс лечения NIVO+IPI представлены в таблице 5.

В расчёте, приведенном в таблице 4, мы использовали режим дозирования препарата атезолизумаб 1200 мг 1 раз в три недели. Согласно клиническим рекомендациям⁹, в рамках протокола ATZ+VM+COB, атезолизумаб также можно вводить в дозе 840 мг 1 раз в две недели.

При таком режиме дозирования на одного пациента, проходящего протокол ATZ+VM+COB, требуется 19 упаковок на курс (атезолизумаб 840 мг/14 мл), что повышает стоимость ATZ (до 3 533 247,47 руб.) и всего курса (до 7 252 448, 92 руб.). Таким образом, применение атезолизумаб (840 мг каждые 14 дней) увеличивает затраты на терапию на 79 697,24 руб. в сравнении с использованием атезолизумаб (1200 мг 1 раз в 21 день).

Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ «затраты-эффективность» для применения тройной комбинации ATZ+VM+COB и двойной NIVO+IPI. В качестве критерия эффективности были выбраны показатели ВБП, полученные из непрямого сравнения.

При расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни, без прогрессирования, сохранялось преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.). Разница была значимой и составила 3 242 200,09 руб. (табл. 6). Таким образом, комбинация ATZ+VM+COB продемонстрировала экономическое преимущество.

Результаты анализа чувствительности

На следующем этапе исследования был проведен анализ чувствительности, целью которого было определить чувствительность модели (коэффициента «затраты-эффективность») к изменению основных исходных параметров – стоимость курса терапии на одного пациента с метастатической меланомой и показателя ВБП (табл. 7).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%; снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%; сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37% (табл 7).

Анализ «влияния на бюджет»

На заключительном этапе исследования был проведен анализ «влияния на бюджет» при возможной когорте больных меланомой в 50 человек. Анализ показал потенциальную возможность снизить затраты бюджета на 8 655 849,11 руб., при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5% до 20% и снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95% до 80% в государственных закупках. Данные представлены в таблице 8 и на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Российские эпидемиологические данные регистра¹⁰ онкологических заболеваний по распространенности метастатической меланомы вызывают определенные опасения – наблюдается рост заболеваемости, патология часто выявляется на поздних стадиях, так как связана с высокой летальностью.

Внедрение в практику новых схем терапии, в частности комбинации современных классов препаратов – ингибиторов BRAF/MEK и иммунного препарата anti-PD-L1 – позволяют значительно улучшить прогноз таких пациентов, увеличивая безрецидивный период по сравнению с существовавшими ранее схемами терапии.

⁹ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году, 2021.

¹⁰ Государственный реестр предельных отпускных цен РФ, 2021.

При этом иммунологические препараты с высокой вероятностью вызывают развитие иммуноопосредованных НЯ и характеризуются высокой стоимостью, что подчеркивает огромное значение выявления наиболее клинически эффективных, безопасных и экономически выгодных комбинаций.

Сочетание NIVO+IPI по данным клинических исследований позволяет добиться хороших результатов у взрослых пациентов с метастатической меланомой, обеспечивая наиболее длительную общую выживаемость среди существующих схем терапии. Однако в недавнем исследовании выявлены преимущества комбинации ATZ+VM+COB в данной группе, что обусловлено меньшей частотой осложнений [22].

По результатам исследования CheckMate 067 [14], при назначении курса NIVO+IPI, в 42% случаев пациенты были вынуждены прервать терапию по причине НЯ, связанных с действием препаратов. Для сравнения, в исследовании соBRIM [10], на фоне курса VM+COB, лечение прервано только у 11% испытуемых, что сопоставимо с данными исследования IMspire150 (16% случаев) [15]. При добавлении к двойной комбинации VM+COB компонента ATZ, число случаев отмены не увеличилось, составляя при этом 13% [15]. Трудности в применении комбинации NIVO+IPI, кроме того, обуславливаются высокой стоимостью для системы здравоохранения, что отмечено зарубежными авторами [19, 25]. В период с 2017 по 2018 гг. затраты на курс NIVO+IPI на пациента в год достигали суммы, равной 226 тыс. фунтов стерлингов в Великобритании, 258 тыс. евро в Германии, 234 тыс. долларов в Америке [25].

На сегодняшний момент отсутствуют прямые сравнительные исследования преимуществ той или иной комбинации, в этой связи в исследовании были использованы данные непрямого сравнения и выполнен анализ затрат на данные схемы лечения. В ходе сопоставления конечных точек крупных клинических исследований со схожей методологией, было выявлено

преимущество комбинации ATZ+VM+COB над комбинацией NIVO+IPI в отношении медианы ВБП, отмечены меньшие затраты на курс терапии и, как следствие, меньший коэффициент «затраты-эффективность».

Результаты проведенной нами работы показали, что тройная комбинация ATZ+VM+COB является клинически эффективным и экономически предпочтительным вариантом терапии метастатической меланомы с подтвержденной BRAF-мутацией у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности комбинации ATZ+VM+COB по сравнению с комбинацией NIVO+IPI в отношении ВБП, которая составила 15,1 и 11,2 мес., соответственно, у пациентов с метастатической меланомой.

Общие затраты на курс лечения одного взрослого пациента с метастатической меланомой при выборе комбинации ATZ+VM+COB были ниже в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница составила 1 154 113,21 руб.

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» на год жизни без прогрессирования показал преимущество комбинации ATZ+VM+COB в сравнении с комбинацией NIVO+IPI (5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб.), разница составила 3 242 200,09 руб.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели увеличению стоимости курса ATZ+VM+COB до +16%, снижению стоимости курса NIVO+IPI до -13%, сокращению ВБП на фоне курса ATZ+VM+COB до -37%.

Анализ «влияние на бюджет» показал возможность снижения затрат на 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию ATZ+VM+COB, с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию NIVO+IPI, с 95 до 80%.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проводилось при финансовой поддержке компании F. Hoffmann-La Roche. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка концепции и дизайна исследования, проведение расчетов;
Е.В. Макарова – построение моделей, проведение расчетов, написание текста статьи;
В.Ю. Ермакова – поиск и анализ информации, редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., Dummer R., Keilholz U.; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30, No.12. – P. 1884–1901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411.
2. Игнатова А.В., Строганова А.М., Дранко С.Л., Сендерович А.И., Подвизников С.О. Особенности мутаций в генах KIT, NRAS и BRAF при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента) // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, №1. – С. 69–74. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-69-74.
3. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Кутуко-

- ва С.И., Беляк Н.П., Попова Н.В., Эрдниев С.П. Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2018. – Т. 5, №2. – С. 130–140. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14.
4. Рукша Т.Г., Земцов Д.С., Лаврентьев С.Н., Палкина Н.В., Есимбекова А.Р. Молекулярные механизмы развития резистентности при целевом воздействии на молекулярные мишени на примере меланомы кожи // *Молекулярная медицина*. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 11–18. DOI: 10.29296/24999490-2020-06-02.
 5. Боробова Е.А., Жеравин А.А. Иммуноterapia меланомы // *Сибирский онкологический журнал*. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 65–75. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-65-75.
 6. Marconcini R., Pezzicoli G., Stucci L.S., Sergi M.C., Lospalluti L., Porta C., Tucci M. Combination of immunotherapy and other targeted therapies in advanced cutaneous melanoma // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, – 2021. DOI: 10.1080/21645515.2021.1980315.
 7. Luke J.J., Ghate S.R., Kish J., Lee C.H., McAllister L., Mehta S., Ndife B., Feinberg B.A. Targeted agents or immunooncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study // *Future Oncol*. – 2019. – Vol. 15, No.25. – P. 2933–2942. DOI: 10.2217/fon-2018-0964.
 8. Wu M., Wang Y., Xu Y., Zhu J., Lv C., Sun M., Guo R., Xia Y., Zhang W., Xue C. Indirect comparison between immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for the treatment of melanoma // *J. Cancer*. – 2019. – Vol.10, No.24. – P.6114-6123. DOI: 10.7150/jca.32638.
 9. Ascierto P.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liskay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Atkinson V., Dutriaux C., Garbe C., Hsu J., Jones S., Li H., McKenna E., Voulgari A., McArthur G.A. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAF^{V600} Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study // *Clin. Cancer Res*. – 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.
 10. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomo A.M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Dutriaux C., Garbe C., Yan Y., Wongchenko M., Chang I., Hsu J.J., Koralek D.O., Rooney I., Ribas A., Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, No.9. – P. 1248–1260. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
 11. de Azevedo S.J., de Melo A.C., Roberts L., Caro I., Xue C., Wainstein A. First-line atezolizumab monotherapy in patients with advanced BRAF^{V600} wild-type melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2021. – Vol. 34, No.5. – P. 973–977. DOI: 10.1111/pcmr.12960.
 12. Lewis K.D., Larkin J., Ribas A., Flaherty K.T., McArthur G.A., Ascierto P.A., Dréno B., Yan Y., Wongchenko M., McKenna E., Zhu Q., Mun Y., Hauschild A. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM // *Br. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 121, No.7. – P. 522–528. DOI: 10.1038/s41416-019-0546-y.
 13. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probstach V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // *Ann. Oncol*. – 2017. – Vol. 28, No.7. – P. 1631–1639. DOI: 10.1093/annonc/mdx176.
 14. Larkin J. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, No.5. – P. 851–934. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.
 15. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S., Pereira R.P., Eigentler T., Rutkowski P., Demidov L., Manikhas G.M., Yan Y., Huang K.C., Uyei A., McNally V., McArthur G.A., Ascierto P.A. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No.10240. – P. 1835–1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
 16. Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews // *BMC Health. Serv. Res*. – 2014. – Vol. 14. – Art. No.579. DOI: 10.1186/s12913-014-0579-0.
 17. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *PLoS Med*. – 2009. – Vol. 6, No.7. – Art. ID: e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
 18. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schadendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhoré R., Hodi F.S., Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 377, No.14. – P. 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
 19. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Hill A., Hogg D., Marquez-Rodas I., Jiang J., Rizzo J., Larkin J., Wolchok J.D. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol. 19, No.11. – P. 1480–1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
 20. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K.F., McDermott D.F., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K.,

- Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D.R., Salama A.K., Taylor M.H., Ott P.A., Horak C., Gagnier P., Jiang J., Wolchok J.D., Postow M.A. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, No.11. – P. 1558–1568. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
21. Lebbé C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P., Menzies A.M., Eigentler T., Ascierto P.A., Smylie M., Schadendorf D., Ajaz M., Svane I.M., Gonzalez R., Rollin L., Lord-Bessen J., Saci A., Grigoryeva E., Pigozzo J. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, No.11. – P. 867–875. DOI: 10.1200/JCO.18.01998.
 22. Franken M.G., Leeneman B., Gheorghie M., Uyl-de Groot C.A., Haanen J.B.A.G., van Baal P.H.M. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 123. – P. 58–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.032.
 23. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // *Фармакоэкономика.* – 2011. – №4. – С. 8–16.
 24. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе // *Фармакоэкономика: теория и практика.* – 2017. – Т. 5, №3. – С. 5–10. DOI: 10.30809/phe.3.2017.7
 25. Potluri R., Ranjan S., Bhandari H., Johnson H., Moshyk A., Kotapati S. Healthcare cost comparison analysis of nivolumab in combination with ipilimumab versus nivolumab monotherapy and ipilimumab monotherapy in advanced melanoma // *Exp. Hematol. Oncol.* – 2019. – Vol. 8. – Art. No.14. DOI: 10.1186/s40164-019-0138-9.

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник отдела клинико-экономического анализа ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-

исследовательской лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-3767-8475. E-mail: rue-royal@inbox.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

УДК 615.032



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СНИЖЕНИЯ ВЕСА И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИБУТРАМИНСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Т.Ю. Демидова¹, М.Я. Измайлова¹, С.Е. Ушакова², К.Я. Заславская³, А.А. Одегова⁴, В.В. Попова⁵, М.Е. Невретдинова⁶, А.Ф. Вербовой⁷, П.А. Белый⁸

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

⁶ Общество с ограниченной ответственностью «Практика здоровья» 117624, Россия, г. Москва, ул. Скобелевская, д. 1

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Получена 10.02.2022

После рецензирования 30.05.2022

Принята к печати 25.06.2022

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации сибутрамином с метформинном в сравнении с терапией сибутрамином с микрокристаллической целлюлозой у пациентов с алиментарным ожирением

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата сибутрамин в комбинации с метформинном (Редуксин® Форте) в сравнении с терапией препаратом сибутрамин с микрокристаллической целлюлозой (Редуксин®) у пациентов с алиментарным ожирением.

Материалы и методы. Пациенты мужского и женского пола (240 человек) в возрасте от 18 до 65 лет включительно с алиментарным ожирением, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения,

Для цитирования: Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, С.Е. Ушакова, К.Я. Заславская, А.А. Одегова, В.В. Попова, М.Е. Невретдинова, А.Ф. Вербовой, П.А. Белый. Оценка эффективности снижения веса и безопасности применения сибутраминсодержащих лекарственных препаратов у пациентов с алиментарным ожирением. *Фармация и фармакология*. 2022;10(3):289-304. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304

© Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, С.Е. Ушакова, К.Я. Заславская, А.А. Одегова, В.В. Попова, М.Е. Невретдинова, А.Ф. Вербовой, П.А. Белый, 2022

For citation: T.Yu. Demidova, M.Ya. Izmailova, S.E. Ushakova, K.Ya. Zaslavskaya, A.A. Odegova, V.V. Popova, M.E. Nevretdinova, A.F. Verbovoy, P.A. Bely. Evaluation of weight reduction efficacy and safety of sibutramin-containing drugs in patients with alimentary obesity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(3):289-304. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304.

рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1. Одна группа (n=120) получала препарат сибутрамин+метформин (фиксированная комбинация), перорально по 1 таблетке (850 мг + 10 мг) 1 раз в день, вторая группа (n=120) получала препарат сибутрамин+микrokристаллическая целлюлоза (МКЦ) перорально по 1 капсуле (10 мг + 158,5 мг) 1 раз в день утром. На 30±1 день при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с первым визитом, доза увеличивалась в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Период терапии составил 180 дней. Рандомизационный список был сгенерирован методом генерации случайных чисел. Эффективность и безопасность оценивались по антропометрическим, клинико-лабораторным показателям и опроснику SF-36. Анализовалась доля пациентов, достигших снижения массы тела более, чем на 5% за 6 месяцев терапии, величина и динамика изменения массы тела и индекса массы тела, окружности талии и бёдер, их соотношения, изменения показателей липидного профиля, артериального давления, а также общее количество нежелательных явлений, их частота и характер возникновения.

Результаты. Оба лекарственных препарата продемонстрировали эффективность в отношении всех параметров терапии ожирения. При этом, при сравнительном анализе было продемонстрировано статистически значимое преимущество препарата сибутрамин+метформин в форме фиксированной комбинации в отношении доли пациентов, достигших более 5% снижения массы тела, динамики массы тела. Значимые преимущества были показаны в отношении величины изменения индекса массы тела (ИМТ), отмечалось статистически значимое увеличение доли пациентов, перешедших из одной категории ИМТ в другую. К концу исследования абсолютное большинство пациентов перестали соответствовать критерию диагноза «Ожирение». Было также выявлено статистически значимое преимущество препарата сибутрамин+метформин в отношении снижения уровня триглицеридов и уровня липопротеидов низкой плотности. Анализ параметров оценки безопасности сибутрамин+метформин подтверждает высокий профиль безопасности препарата, сравнительный статистический анализ нежелательных явлений по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не выявил межгрупповых различий. Нежелательные явления носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

Заключение. Результаты исследования показали, что терапия лекарственными препаратами Редуксин® и Редуксин® Форте обеспечивает выраженное снижение массы тела. Однако применение фиксированной комбинации оказывает более эффективное положительное влияние на показатели липидного профиля и качества жизни пациентов, что, в сочетании с высоким профилем безопасности, доказывает возможность и целесообразность применения лекарственного препарата Редуксин® Форте для лечения ожирения и восстановления метаболического здоровья даже у пациентов без дополнительных нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: ожирение; фармакотерапия; сибутрамин; метформин; Редуксин®; Редуксин® Форте

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БАД – биологически активная добавка; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИМТ – индекс массы тела; МС – метаболический синдром; МТ – масса тела; МКЦ – микrokристаллическая целлюлоза; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; НЯ – нежелательные явления; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОБ – окружность бёдер; ОТ – окружность талии; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ – триглицериды; ФА – физическая активность; ХС – холестерин; ЧСС – частота сердечных сокращений.

EVALUATION OF WEIGHT REDUCTION EFFICACY AND SAFETY OF SIBUTRAMIN-CONTAINING DRUGS IN PATIENTS WITH ALIMENTARY OBESITY

T.Yu. Demidova¹, M.Ya. Izmailova¹, S.E. Ushakova², K.Ya. Zaslavskaya³, A.A. Odegova⁴, V.V. Popova⁵, M.E. Nevretdinova⁶, A.F. Verbovoy⁷, P.A. Bely⁸

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanov Str., Moscow, Russia, 117997

² Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaev
Bld. 2, 52, Ermak Str., Ivanovo, Russia, 153025

³ National Research Ogarev Mordovia State University,
Bld. A, 26, Ulyanov Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

⁴ Kirov State Medical University
112, K. Marx Str., Kirov, Russia, 610027

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., Saint-Petersburg, Russia, 194100

⁶ Limited Liability Company «The Practice of Health»
1, Skobelevskaya Str., Moscow, Russia, 117624

⁷ Samara State Medical University
89, Chapayevskaya Str., Samara, Russia, 443099

⁸ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Received 10 Feb 2022

After peer review 30 May 2022

Accepted 25 June 2022

The article presents clinical study results of the efficacy and safety of combination therapy with sibutramine and metformin (fixed combination) in comparison with sibutramine therapy with microcrystalline cellulose in patients with alimentary obesity. **The aim** is to evaluate the efficacy and safety of using the sibutramine+metformin fixed dose combination (Reduxin® Forte) and compare it with the sibutramine + microcrystalline cellulose combination (Reduxin®) in patients with alimentary obesity in the course of the obesity therapy.

Materials and methods. Male and female patients (240 people) aged 18 to 65 years inclusive with alimentary obesity, meeting the inclusion criteria and not meeting the non-inclusion criteria, were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio. One group (n=120) received sibutramine+ metformin p. o., 1 tablet (850 mg + 10 mg) once per day, the second group (n=120) received sibutramine+ microcrystalline cellulose (MCC) p. o., 1 capsule (10 mg + 158.5 mg) once per day in the morning. On day 30 ± 1, in the absence of a 2 kg weight loss compared to the first visit, the dose was increased in accordance with the medical instruction. The therapy period was 180 days. The randomization list was generated by the factory method of random numbers. The efficacy and safety were assessed by anthropometric, clinical and laboratory parameters and the SF-36 questionnaire. The proportion of patients who achieved a decrease in body weight by more than 5% in 6 months, the magnitude and dynamics of changes in body weight and body mass index, waist and hip measurements, their ratios, changes in lipid profile, blood pressure, as well as the total number of adverse events, their frequency and nature of occurrence were analyzed.

Results. The both drugs have demonstrated efficacy in all parameters of the obesity therapy. At the same time, in a comparative analysis, a statistically significant advantage of therapy with sibutramine + metformin was demonstrated in relation to the proportion of patients who had achieved more than 5% weight loss (body weight dynamics). Significant benefits were shown in terms of the magnitude of the change in body mass index (BMI); there was a statistically significant increase in the proportion of the patients who had switched from one category of BMI to another. By the end of the study, the vast majority of patients had no longer met the criteria for the diagnosis of "Obesity". There was also a statistically significant benefit of sibutramine + metformin in terms of lowering triglycerides and low-density lipoprotein levels. The analysis of the safety parameters of sibutramine + metformin confirms a high safety profile of the drug, a comparative statistical analysis of adverse events in terms of their presence, severity, causal relationship with therapy and outcome have not revealed intergroup differences. Adverse events were transient and did not require discontinuation of therapy.

Conclusion. The results of the study showed that therapy with Reduxin® and Reduxin® Forte provides a pronounced decrease in body weight. However, the use of a fixed combination has a more effective positive effect on the lipid profile and patients' quality of life, which, combined with a high safety profile, proves the possibility and expediency of using Reduxin® Forte for the treatment of obesity and restoring metabolic health, even in patients without additional carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: obesity; pharmacotherapy; sibutramine; metformin; Reduxin®; Reduxin® Forte

Abbreviations: AH – arterial hypertension; BP – blood pressure; BAS – biologically active supplement; WHO – World Health Organization; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; BMI – body mass index; MS – metabolic syndrome; BW – body weight; MCC – microcrystalline cellulose; LDL – low density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; AE – adverse events; HW – hip width; WM – waist measurement; DM2 – type 2 diabetes mellitus; CVDs – cardiovascular diseases; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; TGs – triglycerides; PhA – physical activity; CS – cholesterol; HR – heart rate.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью, а также являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мае 2022 г. составлен отчет о новой пандемии современного человечества, в котором говорится, что 60% граждан в Европе имеют либо избыточный вес, либо страдают ожирением. Распространенность ожирения во всем мире почти утроилась с 1975 года, в основном из-за постепенного перехода к малоподвижному образу жизни и менее здоровому питанию. По оценкам ВОЗ, к 2025 году каждый пятый взрослый человек в мире будет страдать данной патологией. Самый удручающий факт – повсеместно фиксируемый рост ожирения среди детей и подростков [2–4].

Актуальность борьбы с ожирением обусловлена не только его высокой распространенностью, но и негативным влиянием на качество жизни людей

и особенно высоким риском развития различных заболеваний, приводящих к ранней инвалидности и существенному уменьшению продолжительности жизни. Избыточный вес и ожирение являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и его осложнений, включая слепоту, ампутацию конечностей и хроническую болезнь почек (ХБП), заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая остеоартрит), желудочно-кишечного тракта и системы органов дыхания. Ожирение также связано с некоторыми видами рака, а именно: рак эндометрия, молочной железы, яичников, простаты, печени, желчного пузыря, почек и толстой кишки [5].

Многими исследователями подчеркивается приоритетность коренных изменений образа жизни пациента с ожирением, коррекции его рациона и повышения физической активности (ФА). Однако далеко не всем пациентам удается достичь и/или удерживать целевые антропометрические показатели с помощью только лишь диеты и коррекции ФА. Так, по данным Национального института здоровья США, у 30–60% пациентов, находившихся на терапии при помощи диеты и физических нагрузок, масса тела

(МТ) возвращается к исходной в течение одного года, а через 5 лет – почти у всех пациентов. Таким образом, целесообразность и важность развития дополнительных подходов к снижению веса не вызывает сомнений. На сегодняшний день основные разработки ведутся по двум направлениям: фармакотерапия и хирургическое лечение [6-8].

В соответствии с современными рекомендациями пациенты с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м² при наличии 2 или более факторов риска (курение, АД $> 140/90$ мм рт. ст., повышение уровня ЛПНП выше 160 мг/дл, низкий (< 35 мг/дл) уровень ЛПВП, гипергликемия натощак или нарушение толерантности к углеводам, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (возраст < 45 лет для мужчин и < 55 лет для женщин) или с ИМТ ≥ 30 кг/м² нуждаются в фармакотерапевтическом вмешательстве в качестве дополнения к коррекции режима физических нагрузок и диеты [9]. Исходя из этого, в медикаментозном лечении нуждается подавляющее большинство пациентов с ожирением и избыточной МТ, попадающих в поле зрения практикующих врачей [10]. А с учетом изменения метаболических процессов, связанных с возрастом, и повышения риска развития заболеваний, ассоциированных с повышением массы тела (ССЗ, СД2, НАЖБП и др.) мероприятия, направленные на снижение и контроль веса целесообразно включить в программу диспансеризации и врачебных рекомендаций вне зависимости от специальности.

Фармакологические средства для лечения ожирения подразделяют на препараты центрального (фентермин+топиромат, сибутрамин, флуоксетин), периферического (орлистат) и смешанного (центрального и периферического) действия (термогенные симпатомиметики, гормон роста, андрогены, агонисты ГПП-1, комбинация сибутрамина с метформин) [7, 8]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид, сибутрамин+микрористаллическая целлюлоза (МКЦ), сибутрамин+метформин (фиксированная комбинация). При этом самая широкая доказательная база в настоящий момент имеется у препаратов, содержащих сибутрамин. [8]

Сибутрамин – вещество, обладающее анорексигенным действием, посредством усиления чувства насыщения и уменьшения аппетита. Оно ингибирует обратный захват нейромедиаторов (серотонина и норадреналина), а также увеличивает термогенез, оказывая влияние на бурю жировую ткань [11, 12]. Однако инсулинорезистентность, как ключевое звено практически всех патогенетических «путей» ожирения с его метаболическими, энергетическими, гемодинамическими, воспалительными звеньями, дополнительно привлекает внимание к метформину.

Традиционно одним из основных механизмов действия метформина считается его влияние на инсулинорезистентность путем подавления глюконеогенеза в печени (эндогенной продукции глюкозы). Также препарат снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и, возможно, улучшает поглощение и утилизацию глюкозы периферическими тканями: скелетными мышцами и жировой тканью. Новые данные свидетельствуют о том, что потеря веса, связанная с метформином, обусловлена модуляцией центров регуляции аппетита гипоталамуса, изменениями в микробиоте кишечника и влиянием на процессы старения. Кроме того, метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина (ХС), ЛПНП и триглицеридов (ТГ). Таким образом, метформин обладает рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при метаболическом синдроме (МС), ожирении, стеатогепатозе и ряде других заболеваний. Важно, что многие из предположительных новых мишеней тесно ассоциированы с ожирением [13]. Назначение метформина клинически значимо для метаболического здоровья, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1–5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения [14]. В медикаментозной коррекции алиментарного ожирения используется, в основном, комбинация сибутрамина и метформина [9]. Положительные результаты комбинированного применения фиксированной комбинации сибутрамина и метформина у пациентов с ожирением и другими нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, СД2 типа) были показаны в многочисленных клинических исследованиях [15–44]. Показано, что совместное применение сибутрамина с метформином повышает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена.

Перспективным представляется изучение влияния протективных эффектов метформина и синергизма действия комбинации сибутрамина с метформином, объединенных в единой лекарственной форме, в отношении восстановления метаболического здоровья у пациентов с ожирением без дополнительных нарушений углеводного обмена, а также оценка безопасности подобной терапии.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность препарата Редуксин® Форте, в сравнении с препаратом Редуксин®, у пациентов с алиментарным ожирением и влияние фиксированной комбинации сибутрамина и метформина на метаболическое здоровье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное «Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности

и безопасности применения препарата Редуксин® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в сравнении с препаратом Редуксин®, капсулы у пациентов с алиментарным ожирением» проводилось в период с 03.07.2020 г. по 21.05.2021 г. в 5-ти городах Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, г. Иваново, г. Киров, г. Самара, г. Ростов-на-Дону) на базе 8-ми исследовательских центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было разрешено Министерством здравоохранения РФ (№ 304 от 03.07.2020), одобрено Советом по этике Минздрава РФ, а также независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании.

Дизайн исследования

Пациенты мужского и женского пола (240 человек) в возрасте от 18 до 65 лет включительно с алиментарным ожирением с индексом массы тела более 30 кг/м², соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1, рандомизационный список был сгенерирован методом генерации случайных чисел:

1-я группа (n=120) получала препарат сибутрамин+метформин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, перорально по 1 таблетке (850 мг + 10 мг) 1 раз в день утром, не разжевывая и запивая стаканом воды, во время еды в течение 180 дней.

2-я группа (n=120) получала препарат сибутрамин+МКЦ, капсулы перорально по 1 капсуле (10 мг + 158,5 мг) 1 раз в день утром, не разжевывая и запивая стаканом воды, во время еды в течение 180 дней.

Контроль состояния пациента проводился на визитах (V) в исследовательском центре в соответствии с Протоколом. На V3 (30±1 день) при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с V1 (день 1), нулевая доза увеличивалась. Пациенты группы Сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг).

Общая продолжительность исследования для каждого пациента составляла не более 191 дня: скрининг – не более 10 дней; рандомизация – не более 1 дня; терапия – не более 180 дней (6 месяцев); завершение исследования – не более 3-х дней. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1

Критерии включения пациентов в исследование

Все пациенты до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие. В исследовании могли принять участие мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «Алиментарное ожирение», ИМТ > 30 кг/м² и неэффективным немедикаментозным лечением на мо-

мент скрининга (снижение массы тела < 5% в течение 3-х месяцев лечения). Было получено согласие пациента на изменение диеты, пищевого поведения, увеличение физической активности и соблюдение рекомендаций врача-исследователя на протяжении всего участия в исследовании. Пациенты были предупреждены о необходимости использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3-х недель после его окончания.

Основные критерии не включения пациентов в исследование

Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препарата сравнения, вторичное (симптоматическое) ожирение, сахарный диабет I или II типа в анамнезе и/или на момент скрининга, применение низкокалорийной (< 1600 ккал/сут.) диеты в течение 3-х месяцев до скрининга, прием препаратов на основе сибутрамина ранее, применение лекарственных препаратов, растительных средств или БАД для лечения ожирения в течение менее 3-х месяцев до скрининга, а также ряд других критериев, в том числе нарушение функции печени и/или почек, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и др.

Решение об исключении пациента из исследования принимал врач-исследователь. Пациент выводился из исследования при неэффективности терапии (снижение массы тела < 5% к V7 относительно V1); увеличение ЧСС в покое ≥ 10 уд/мин или систолического/диастолического давления ≥ 10 мм рт. ст. во время двух визитов подряд; увеличение АД более 145/90 мм рт. ст. дважды при повторном измерении; при появлении в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании; при необходимости назначения запрещенной сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, антидепрессанты, гиполлипидемические, гипогликемические препараты, макролиды и др.) или нарушении протокола исследования, в случае отказа пациента от участия в исследовании и по ряду других причин.

Выбор дозировки, режима дозирования, способа введения и длительности терапии исследуемого препарата был основан на данных инструкции по медицинскому применению препаратов сибутрамин+метформин¹, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и сибутрамин+МКЦ, капсулы²; стандарте специализированной медицинской помощи при

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин® Форте. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7cab986-bfca-49f5-8b22-61387351e80a.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Редуксин®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-08395333313f.

ожирении (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении»)³, Национальных рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний⁴, а также современных клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности препарата сибутрамина, в том числе в комбинации с метформинном [14–30].

Применение исследуемого препарата/препарата сравнения осуществлялось в сочетании с диетотерапией, изменением пищевого поведения и увеличением ФА. Пациентам была рекомендована диета с дефицитом в 600 ккал в сутки от общей калорийности, рассчитанной для пациента, или диета с ограничением употребления жиров. Были даны рекомендации по правильному приему пищи (частое и дробное питание небольшими порциями; тщательное пережевывание пищи; последний прием пищи – не позднее, чем за 3 часа до сна и т. д.), а также было рекомендовано 225–300 мин в неделю ФА умеренной интенсивности или 150 мин в неделю аэробной ФА высокой интенсивности, что эквивалентно тратам в 1800–2500 ккал в неделю.

Оцениваемые показатели эффективности и безопасности

В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана частота достижения > 5% снижения массы тела к последнему визиту (V13, 6 месяцев терапии) по сравнению с первым визитом (V1, старт терапии)

Кроме того, дополнительно проводилась оценка доли пациентов, которым потребовалось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения на V3; величины изменения массы тела к V13 (6 мес. терапии) относительно V1; изменение ИМТ (%) к V13 относительно V1; динамика МТ (кг), ИМТ (кг/м²), окружность талии, окружность талии/обхват бедер, динамика показателей липидного профиля (ТГ, холестерол общий, холестерол-ЛПНП, холестерол-ЛПВП) и качества жизни (по опроснику SF-36). Оценка эффективности терапии исследуемым препаратом проводилась на V1 – 7, 9, 11, 13. Сбор антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии, обхват бедер) проводился путем измерения.

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 850н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ожирении». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru>.

⁴ Российское кардиологическое общество; Российское научное медицинское общество терапевтов; Антигипертензивная лига; Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач»; Ассоциация клинических фармакологов. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) Санкт-Петербург, 2017. – 164 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenije_klin_rek_projekt.pdf

ИМТ определялся методом подсчета (масса тела (кг)/рост (м²) на основании полученных данных.

Для определения безопасности проводимой терапии оценивались динамика АД, ЧСС, ЭКГ, а также общее количество и частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата/препарата сравнения. Учитывалась доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ и доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ. Изменения лабораторных показателей представляли собой НЯ только в том случае, если они являлись клинически значимыми и/или требовали терапевтического вмешательства.

Оценка нежелательных явлений проводилась у всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией и другими применимыми требованиями и законами. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Описательная статистика представлялась для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности. Непрерывные (количественные) данные представлялись с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25-го и 75-го процентиля), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлялись в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ. Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро-Уилка, критерий Колмогорова-Смирнова). В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности могли быть использованы непараметрические методы оценки. Уровни значимости и ДИ рассчитывались как двусторонние: если статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя, то она относилась к уровню значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование завершили 228 пациентов (110 пациентов в группе препарата сибутрамин+МКЦ и 118 пациентов в группе препарата сибутрамин+метформин). Оценка эффективности исследуемых препаратов, основанная на статистическом анализе,

показала, что в группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, достигших более 5% снижения массы тела к моменту окончания терапии (V13 или 6 месяцев), составила 99,15% (117/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 93,64% (103/110). В результате сравнительного анализа частоты достижения более 5% снижения массы тела к V13 были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Разница в долях между исследуемыми группами составила 0,0552 (5,52%), 95% ДИ для разницы в долях составил $[-0,0019; 0,1233]$ ($[-0,19\%; 12,33\%]$). Таким образом, было продемонстрировано, что оба исследуемых препарата обеспечивают клинически значимое снижение массы тела, однако на фоне терапии препаратом сибутрамин+метформин эффект более выражен.

В результате дополнительно проведенного сравнительного анализа частоты пациентов, достигших 5% снижения массы тела к V7 (90±1 день терапии), были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0016$). В группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, которые достигли 5% снижения массы тела к V7, составила 100,0%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 91,67%, что свидетельствует о высокой эффективности проводимой терапии в отношении достижения раннего ответа на терапию. Причем на фоне приема фиксированной комбинация доля ранних ответчиков больше.

Более того, дополнительный анализ показал, что в группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, достигших снижения массы тела на 10% и более к V13 (180±1 день), составила 93,22% (110/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 80,00% (88/110). Различия между исследуемыми группами были статистически значимыми ($p=0,0032$).

Согласно протоколу, так же оценивалась частота пациентов, которым потребовалось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения на V3 (30±1 день). При отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с V1 пациенты группы сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг) в день. В группе препарата сибутрамин+метформин доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы, составила 10,17% (12/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 14,55% (16/110) ($p=0,2416$). Таким образом, у абсолютного большинства пациентов наблюдался ответ на терапию при приеме препаратов в минимальной дозе, что позволяет снизить риски развития НЯ и сохранить возможность повышения дозы в случае наступления физиологического эффекта плато.

Масса тела достоверно снижалась в обеих группах, при этом были выявлены статистически значимые различия, подтверждающие преимущества применения препарата сибутрамин+метформин (Рис. 2). Среднее значение изменения массы тела пациентов

к V13 (180±1 день) относительно V1 для всей популяции составило $-(-14,29\pm 4,97$ кг), для группы препарата сибутрамин+метформин – $-(-14,99\pm 4,64$ кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ – $-(-13,54\pm 5,22$ кг). Разница средних величин изменения МТ пациентов к V13 относительно V1 между группами составила 1,45 кг, 95% ДИ составил $[0,17; 2,74]$ ($p=0,0272$).

Дополнительно был проведен сравнительный анализ снижения массы тела пациентов к V7 (90±1 день) относительно V1 и к V13 (180±1 день) относительно V7 (90±1 день). Среднее значение изменения массы тела пациентов к V7 относительно V1 для всей популяции составило $-(-8,94\pm 2,69$ кг), для группы препарата сибутрамин+метформин – $-(-9,28\pm 2,67$ кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ – $-(-8,59\pm 2,68$ кг).

Среднее значение изменения МТ пациентов к V13 (180±1 день) относительно V7 (90±1 день) для группы препарата сибутрамин+метформин – $-(-5,62\pm 3,12$ кг), для группы препарата сибутрамин+МКЦ – $-(-4,54\pm 3,70$ кг).

Таким образом, снижение массы тела наблюдалось в течение всего периода терапии без возникновения эффекта плато.

Разница средних величин изменения МТ пациентов к V7 относительно V1 между группами составила 0,99 кг, 95% ДИ $[0,28; 1,70]$ и 1,09 кг, 95% ДИ для разницы средних $[0,21; 1,96]$ величин изменения МТ пациентов к V13 относительно V7 ($p=0,0148$) соответственно.

Показана значимая динамика ИМТ в обеих исследуемых группах. Среднее значение изменения ИМТ (%) к V13 для группы препарата сибутрамин+метформин – $-(-15,67\pm 4,31\%)$, для группы препарата сибутрамин+МКЦ – $-(-12,90\pm 5,36\%)$, разница средних величины изменения ИМТ (%) между группами составила 1,99 %, 95% ДИ $[0,76; 3,23]$ и была статистически значимой ($p=0,0017$). Изменения ИМТ к V7 (90±1 день) относительно V1 также были статистически значимыми ($p=0,0052$) и составили 0,94%, 95% ДИ $[0,28; 1,60]$; значимые различия ($p=0,0129$) присутствовали на V13 относительно V7 – разница средних величин изменения ИМТ (%) к V13 между группами составила 1,18%, 95% ДИ $[0,25; 2,11]$.

Таким образом, результаты демонстрируют снижение МТ и ИМТ как в абсолютных величинах, так и в процентном соотношении в обеих группах, при этом у группы пациентов, получающих фиксированную комбинацию сибутрамин+метформин, результаты были более значимыми.

Дополнительно был проведен расчет распределения пациентов по категориям в соответствии с показателем ИМТ и оценка частоты пациентов, которые перешли из одной категории в другую (т.е. снизили степень ожирения) на V7 (90±1 день) и V13 (180±1 день) по сравнению с V1. Для распределения пациентов были выделены следующие категории ИМТ (Табл. 1)

Таблица 1 – Категории ИМТ для распределения пациентов

Категория №	Описание
1	Пациенты с ИМТ менее 25 кг/м ²
2	Пациенты с ИМТ от 25 и менее 30 кг/м ²
3	Пациенты с ИМТ от 30 и менее 35 кг/м ²
4	Пациенты с ИМТ от 35 и менее 40 кг/м ²
5	Пациенты с ИМТ от 40 кг/м ² и более

Таблица 2 – Показатели количества триглицеридов в группе сибутрамин+метформин и в группе сибутрамин+МКЦ

Визит	Среднее значение количества ТГ, ммоль/л	
	Группа сибутрамин+метформин	Группа сибутрамин+МКЦ
V0	1,71±0,76	1,62±0,65
V7	1,54±0,40	1,50±0,44
V13	1,47±0,40	1,50±0,45

Таблица 3 – Показатели липидного обмена к V13 относительно V1 в группе сибутрамин+метформин и в группе сибутрамин+МКЦ

Липидные фракции, ммоль/л		Группа сибутрамин+метформин	Группа сибутрамин+МКЦ
Общий холестерол	V0	5,12±0,94	5,29±1,03
	V13	4,51±0,91	4,73±0,94
ЛПНП	V0	2,44±1,42	2,71±1,46
	V13	1,8±1,01	2,15±1,11
ТГ	V0	1,71±0,76	1,62±0,65
	V13	1,47±0,40	1,50±0,45
ЛПВП	V0	1,41±0,51	1,47±0,61
	V13	1,48±0,74	1,6±0,78

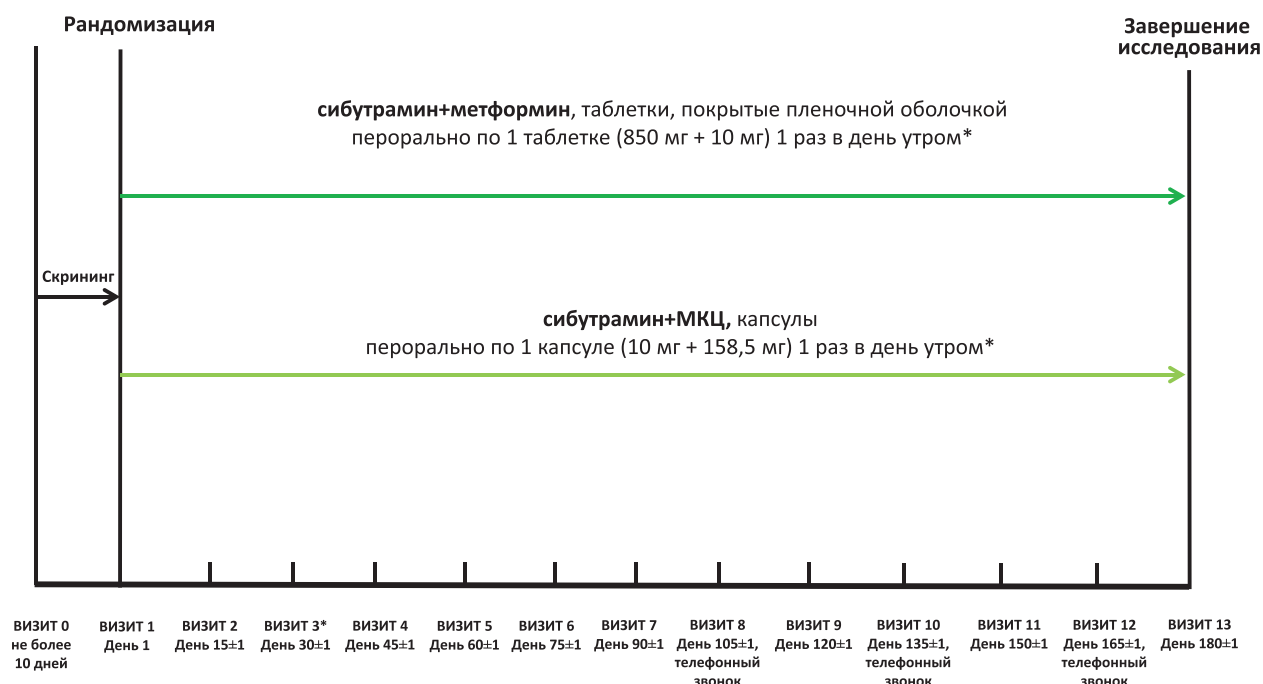


Рисунок 1 – Графическая схема исследования

Примечание: * – на Визите 3 (30±1 день) при отсутствии снижения массы тела на 2 кг по сравнению с Визитом 1 доза была увеличена. Пациенты группы сибутрамин+метформин получали по 1 таблетке (850 мг + 15 мг), а пациенты группы сибутрамин+МКЦ – по 1 капсуле (15 мг + 153,5 мг).

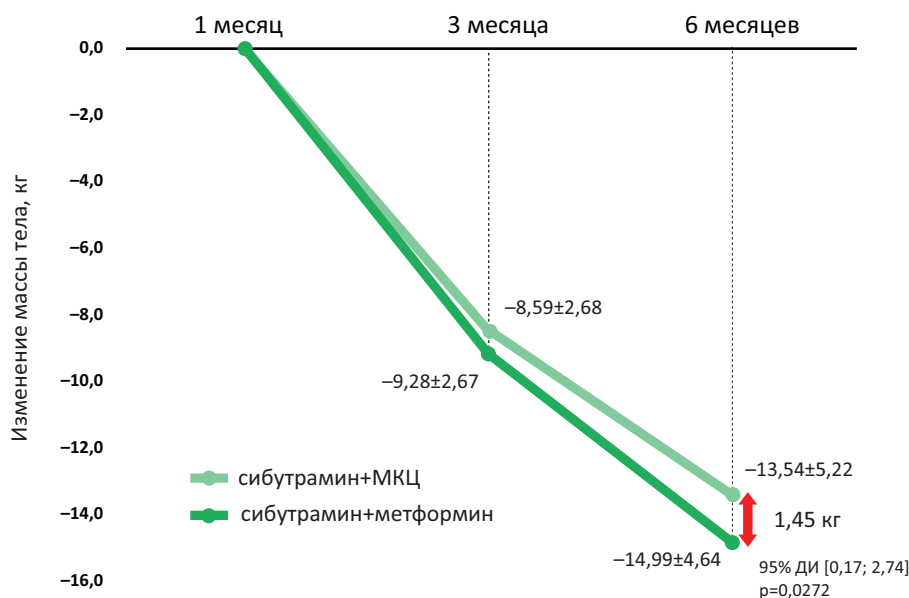


Рисунок 2 – Динамика средних значений величины изменения массы тела пациентов на V1 (1 мес.), V7 (3 мес.) и V13 (6 мес.) в группах сибутрамин+МКЦ и сибутрамин+метформин

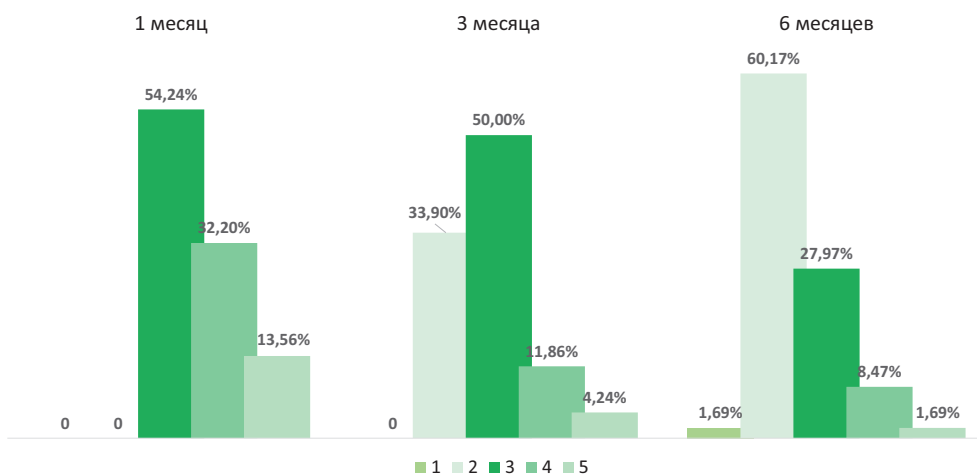


Рисунок 3 – Доля пациентов, которые перешли из одной категории в другую через 3 и 6 месяцев лечения в группе сибутрамин+метформин

Примечание: 1–5 – категории ИМТ в соответствии с таблицей 1.

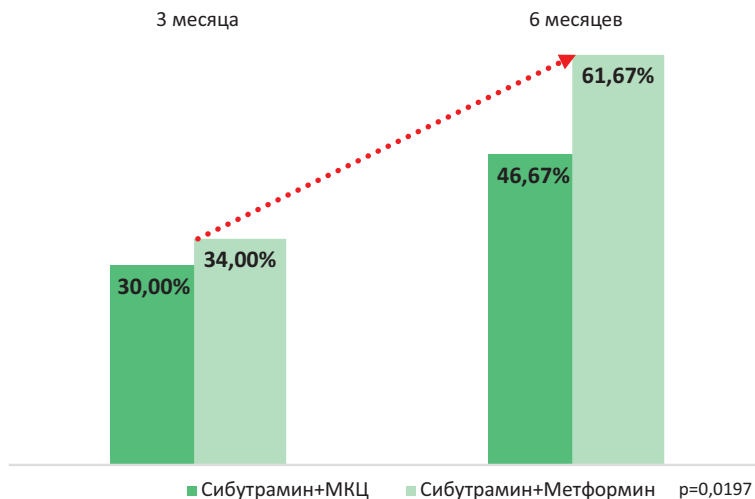


Рисунок 4 – Доля пациентов, достигших к V13 относительно V7 ИМТ менее 30 кг/м², в группе сибутрамин+МКЦ и в группе сибутрамин+метформин

Была проведена оценка частоты пациентов, которые перешли из одной категории ИМТ в другую через 3 и 6 месяцев терапии в обеих группах. На V1 доля пациентов с категорией 3 в группе препарата сибутрамин+метформин составила 54,24% (64/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 52,73% (58/110); доля пациентов с категорией 4 в группе препарата сибутрамин+метформин – 32,20% (38/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 34,55% (38/110); доля пациентов с категорией 5 на V1 в группе препарата сибутрамин+метформин – 13,56% (16/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 12,73% (14/110). На V7 (90±1 день) доля пациентов с категорией 2 в группе препарата сибутрамин+метформин – 33,90% (40/120), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 31,82% (35/110). То есть, можно сказать, что уже через 3 месяца терапии каждый третий пациент перешел в категорию «избыточная масса тела», а более 50% пациентов снизили степень выраженности ожирения. На V13 уже отмечается появление доли пациентов с категорией 1, другими словами, нормализовавших массу тела, в группе препарата сибутрамин+метформин она составила 1,69% (2/118), а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 0,91% (1/110). При этом абсолютное большинство пациентов в группе препарата сибутрамин+метформин за 6 месяцев терапии перешли из категории «ожирение» в категорию «избыточная масса тела». Так доля пациентов с категорией 2 на V13 в группе препарата сибутрамин+метформин составила 60,17% (71/118), в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 49,09% (54/110). Распределение доли пациентов, принимавших препарат сибутрамин+метформин, в зависимости от степени выраженности ожирения по ИМТ представлено на рисунке 3.

В результате сравнительного анализа частоты пациентов, которые перешли из одной категории ИМТ в другую на V13, были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0065$).

Оценка частоты пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м² на V7 и V13 показала, что уже через 3 месяца терапии доля пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м², в группе препарата сибутрамин+метформин, составила 34,17%, а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 30,00%. Доля пациентов, достигших значения ИМТ менее 30 кг/м² через 6 месяцев терапии, в группе препарата сибутрамин+метформин составила 61,67%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 46,67%, разница между группами была статистически значима, $p=0,0197$ (Рис. 4).

Таким образом, доля пациентов, которые снизили степень ожирения и даже перешли в категорию пациентов с избыточным весом, была достоверно выше в группе сибутрамин+метформин.

При оценке динамики массы тела было показано, что изменение массы тела к каждому визиту статистически значимо различалось между группами препаратов сибутрамин+метформин и сибутра-

мин+МКЦ ($p<0,05$), причем в группе препарата сибутрамин+метформин динамика снижения МТ была более выражена.

Среднее значение массы тела в группе препарата сибутрамин+метформин на V0 составило 99,53±13,53 кг, на V7 – 90,37±12,77 кг, и на V13 это значение составило 84,74±12,23 кг. Среднее значение МТ в группе препарата сибутрамин+МКЦ на V0 составило 99,10±13,62 кг, на V7 – 90,83±13,04 кг, а на V13 – 86,29±13,44 кг.

Динамика окружности талии является важным маркером снижения количества висцерального жира, а значит – снижения риска развития ассоциированных осложнений. В исследовании было установлено, что окружность талии статистически значимо различается к каждому визиту относительно V0 ($p<0,05$) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ. Среднее значение окружности талии в группе препарата сибутрамин+метформин на V0 составило 101,61±12,85 см, V7 – 94,76±12,02 см, V13 – 89,24±11,51 см. Группа препарата сибутрамин+МКЦ продемонстрировала среднее значение окружности талии на V0 – 100,34±13,76 см, V7 – 93,28±12,78 см, V13 – 88,21±12,36 см соответственно.

Таким образом, оба препарата обеспечили уменьшение окружности талии порядка 12 см за 6 месяцев, что свидетельствует об их эффективности в отношении терапии висцерального ожирения.

Результаты показателей отношения окружности талии/обхвата бёдер статистически значимо различаются к каждому визиту относительно V0 ($p<0,05$) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ, что также свидетельствует об эффективности в отношении снижения количества висцерального жира.

Липидный профиль является важнейшим прогностическим фактором в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и других состояний, ассоциированных с наличием ожирения.

По результатам анализа было установлено значимое различие между визитами в отношении показателей липидного профиля в обеих группах, причем более выраженная динамика наблюдалась в группе пациентов, принимавших сибутрамин+метформин ($p<0,00062$), что связано с дополнительным действием метформина. Так в результате сравнительного анализа величины изменения ТГ (%) к V13 относительно V7 были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p=0,0240$). Разница средних значений величины изменения ТГ (%) между группами составила 6,44 %, 95% ДИ для разницы средних составил [0,86; 12,02] (Табл. 2).

При оценке показателей общего холестерина в группе пациентов, принимавших сибутрамин+метформин, также было установлено значимое различие между визитами ($p<0,00001$).

Среднее значение количества общего холесте-

рола в группе препарата сибутрамин+метформин достоверно снижалось: на V0 составило $5,12 \pm 0,94$ ммоль/л; на V7 – $4,80 \pm 0,76$ ммоль/л; на V13 – $4,51 \pm 0,91$ ммоль/л. Также отмечалось снижение в группе препарата сибутрамин+МКЦ: на V0 составило $5,29 \pm 1,03$ ммоль/л; на V7 – $4,90 \pm 0,95$ ммоль/л; на V13 – $4,73 \pm 0,94$ ммоль/л.

Оценка и сравнительный анализ количества холестерина-ЛПНП показали положительную динамику в обеих группах, при этом были выявлены значимые различия между группами препарата сибутрамин+метформин и сибутрамин+МКЦ на V11 ($p=0,0274$) и V13 ($p=0,0231$). Это свидетельствует о более выраженном действии на этот показатель препарата сибутрамин+метформин.

По результатам внутригруппового анализа было установлено значимое различие между визитами в отношении динамики количества холестерина-ЛПНП в группе препарата сибутрамин+метформин ($p < 0,0088$) и в группе препарата сибутрамин+МКЦ ($p < 0,00001$). Динамика показателей липидного профиля представлена в таблице 3. Таким образом, продолжительный прием, более 3-х месяцев, лекарственного препарата сибутрамин+метформин обеспечивает значимое улучшение липидного профиля.

Согласно данным, полученным с помощью опросника качества жизни SF-36, наблюдается выраженная положительная динамика показателей психологического и физического здоровья в обеих группах, при этом в группе препарата сибутрамин+метформин динамика была более выражена.

Динамика среднего балла физического компонента здоровья в группе препарата сибутрамин+метформин составила более 10 баллов (от $60,99 \pm 9,27$ балла на V1 до $71,68 \pm 8,76$ балла на V13), а в группе препарата сибутрамин+МКЦ – от $60,74 \pm 8,58$ балла на V1 до $71,09 \pm 8,83$ балла на V13, соответственно. Также было показано, что физический компонент здоровья статистически значимо различается к каждому визиту относительно V1 ($p < 0,05$) как в группе препарата сибутрамин+метформин, так и в группе препарата сибутрамин+МКЦ.

Средний балл психологического компонента здоровья также улучшился на 10 баллов: в группе препарата сибутрамин+метформин – $58,46 \pm 8,98$ балла на V1 и на V13 – $68,15 \pm 10,98$ балла. Динамика среднего балла психологического компонента здоровья в группе препарата сибутрамин+МКЦ: $57,22 \pm 10,80$ балла на V1 и на V13 – $67,95 \pm 10,25$ балла, соответственно. Было установлено, что психологический компонент здоровья статистически значимо различается к каждому визиту относительно V1 ($p < 0,05$) в обеих группах.

Оценка безопасности

Оценку безопасности проводили с помощью статистического анализа конечных точек безопасности. Состояние участников исследования оценивалось на

предмет возникновения НЯ, данных по АД, ЧСС, ЭКГ на протяжении всего исследования и показателях лабораторных исследований.

Частота пациентов группы сибутрамин+метформин с зарегистрированными случаями НЯ составила 33,33% (40/120), а пациентов группы сибутрамин+МКЦ – 30,00% (36/120). Наиболее частыми НЯ в обеих группах были сухость во рту, головная боль, потливость.

Среди зарегистрированных НЯ – 89,88% (151/168) были легкой степени тяжести, 10,12% (17/168) – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом/препаратом сравнения была оценена как «не связано» в 41,07% (69/168) случаев, как «возможная» – в 22,02% (37/168) случаев, как «вероятная» – в 29,76% (50/168) случаев, как «определенная» – в 2,38% (4/168) случаев, как «сомнительная» – в 4,76% (8/168) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что «выздоровление без последствий» отмечалось в 79,76% (134/168) случаев, «улучшение состояния» – в 19,05% (32/168) случаев, исход «неизвестно» – в 1,19% (2/168) случаев.

Таким образом, большинство зарегистрированных НЯ не были связаны с приемом изучаемых препаратов. Важно отметить, что НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии.

По результатам внутригруппового анализа было установлено значимое различие между визитами, что свидетельствует о наличии положительной динамики в отношении снижения систолического АД в группе препарата сибутрамин+метформин ($p < 0,00001$) и в группе сибутрамин+МКЦ ($p < 0,2623$), а также о наличии положительной динамики диастолического АД в группе препарата сибутрамин+метформин ($p < 0,0138$) и в группе препарата сибутрамин+МКЦ ($p < 0,0135$). В результате сравнительного анализа значимые различия между группами исследуемых препаратов выявлены не были.

В ходе исследования у пациентов не наблюдалось увеличения ЧСС в покое ≥ 10 уд/мин или систолического/диастолического давления ≥ 10 мм рт. ст. во время двух визитов подряд, не требовалось исключения пациентов или отмены терапии по данным критериям. Также не требовалось исключения пациентов по причине повышения АД.

Не было выявлено негативного влияния изучаемой терапии на показатели ЭКГ, а также показатели клинического и биохимического анализов крови.

В результате сравнительного статистического анализа НЯ по их наличию, тяжести, причинно-следственной связи с терапией и исходу не было выявлено межгрупповых различий ($p \geq 0,05$). В ходе исследования не было зарегистрировано случаев СНЯ, в том числе летальных исходов и других значимых не-

желательных явлений. Ни одному пациенту не требовалось прекращения терапии в связи с развитием НЯ.

Таким образом, в исследовании доказан высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препаратов сибутрамин+МКЦ и сибутрамин+метформин, что также говорит в пользу гипотезы о целесообразности приема сибутрамин+метформин у пациентов с ожирением без дополнительных нарушений углеводного обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование проводилось с целью изучения эффективности и безопасности, а также оценки дополнительных преимуществ фиксированной комбинации сибутрамина и метформина в лечении пациентов с лишним весом.

Сибутрамин успешно используется в клинической практике уже более 15 лет и входит во все клинические рекомендации и стандарты по лечению ожирения.

Последние годы было показано, что метформин, являющийся препаратом первого выбора для лечения пациентов с нарушениями углеводного обмена, обладает потенциалом для более широкого терапевтического применения, демонстрируя плейотропные эффекты в отношении патогенетических звеньев метаболического синдрома и ожирения, что представляется клинически значимым для метаболического здоровья, однако динамика снижения веса на его фоне была минимальна. Поэтому оптимально включение метформина в лечение ожирения и избыточной массы тела в качестве комбинации с другими препаратами, зарегистрированными для лечения данной патологии. В проведенных ранее исследованиях уже было продемонстрировано преимущество применения уникальной фиксированной комбинации метформина с сибутрамином у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена [45, 46]. Сочетание центрального и периферического действия, воздействие на основные патогенетические звенья развития ожирения и ассоциированных коморбидных состояний, эффекты, связанные с облегчением соблюдения и закрепления рациональных привычек питания у пациента а, следовательно, закрепления полученного результата, а также высокий профиль безопасности определяют место лекарственного препарата, содержащего фиксированную комбинацию метформина и сибутрамина (Редуксин® Форте), в клинических рекомендациях и стандартах [1, 8], что делает его своего рода эталоном в лечении ожирения.

Интерес представляет оценка применения данного лекарственного препарата в отношении снижения веса и восстановления метаболического здоровья у пациентов с алиментарным ожирением, в том числе без нарушения углеводного обмена.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [8],

снижение массы тела на 5% и более является одним из основных критериев оценки ответа на терапию, так как обеспечивает возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением, поддержание достигнутого результата, улучшение качества жизни больных. Так снижение массы тела на 5% и более улучшает мультиорганную чувствительность к инсулину и функцию β -клеток поджелудочной железы и обеспечивает протективное действие в отношении рисков возникновения СД2 типа. Дальнейшее снижение веса обеспечивает дополнительные преимущества в отношении прогноза кардиометаболических исходов и снижения рисков возникновения не только СД2, но и других, ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата и репродуктивной системы, онкологические заболевания и т.д. [38].

Данные проведенного исследования показали, что доля пациентов, достигших более 5% снижения массы тела к 6 месяцу терапии, в группе препарата сибутрамин+метформин составила 99,15%, в группе препарата сибутрамин+МКЦ – 93,64%, различия были статистически значимыми. Это подтверждает эффективность взаимодополняющего действия комбинации сибутрамина с метформином в сравнении с сибутрамином в сочетании с МКЦ. При этом важно отметить, что такой высокий ответ на лечение в настоящее время является одним из наиболее результативных по сравнению с применением других вариантов фармакотерапии [46, 47].

За 6 месяцев терапии более 93% пациентов, получавших фиксированную комбинацию сибутрамина и метформина, достигли 10% и более снижения массы тела, что подтверждает высокую эффективность данного вида терапии в отношении достижения истинной цели терапии ожирения – снижению риска развития осложнений, ассоциированных с ожирением, и улучшение прогноза.

Довольно важным показателем как для практикующего специалиста, так и для пациента, является показатель снижения массы в кг. Тем более, что отсутствие наступления эффекта плато является важным мотивирующим фактором и помогает исключить пищевые срывы. Здесь хочется отметить более выраженные значения на фоне комбинированной терапии препаратом сибутрамин+метформин, где уже к 3-му месяцу этот показатель составил порядка 9 кг, а по окончании исследования средняя потеря веса составила почти 15 кг, что было значимо больше, чем в группе сравнения.

Важным моментом является достижение клинически значимого эффекта терапии при применении минимальной дозы препарата. Более, чем 90% пациентов не понадобилось увеличение дозы исследуемого препарата/препарата сравнения. Это позволяет говорить о высокой частоте раннего ответа на терапию даже при приеме минимальной дозы изучаемых пре-

паратов сибутрамина, что может быть особенно важно для пациентов, у которых применение более низкой дозы предпочтительно на фоне сопутствующих заболеваний, а также актуально с точки зрения возможности повышения дозы при длительном (более 6-ти месяцев) лечении, так как это может позволить преодолеть эффект плато в случае его наступления.

ИМТ является основным критерием постановки диагноза ожирения во всём мире и изменение данного показателя также отражает эффективность проводимого лечения. Результаты проведенного исследования подтверждают преимущество фиксированной комбинации сибутрамина и метформина в отношении снижения ИМТ как за 3, так и за 6 месяцев терапии. В итоге ИМТ за полгода терапии снизился на 15,67%, что составило на 2% больше, чем на фоне терапии сибутрамином с МКЦ. В обеих группах было доказано снижение степени ожирения от визита к визиту, а по окончании исследования в группе препарата сибутрамин+метформин более 60% пациентов достигли ИМТ менее 30 кг/м² и перестали соответствовать критерию диагноза «Ожирение».

Помимо ИМТ, важным антропометрическим показателем является окружность талии и соотношение окружности талии к обхвату бёдер. Уменьшение окружности талии является маркёром снижения количества висцерального жира и уменьшения риска развития осложнений. Уменьшение данного показателя порядка 12 см было продемонстрировано на фоне лечения изучаемыми препаратами сибутрамина, наряду с уменьшением соотношения окружности талии к обхвату бёдер.

Стоит отметить, что увеличение продолжительности курса приема до 6-ти месяцев повышает эффективность проводимого лечения, что говорит о целесообразности длительной терапии ожирения с использованием фиксированной комбинации сибутрамина и метформина для снижения массы тела и уменьшения риска осложнений, ассоциированных с ожирением. Эти данные согласуются с российскими и международными клиническими рекомендациями [1, 8, 48].

Безусловно, наряду с антропометрическими показателями, представляется важной оценка влияния терапии на метаболические показатели, в частности, показатели атерогенных фракций крови, поскольку нормализация липидного профиля пациента с ожирением улучшает прогноз в отношении кардиометаболических рисков и свидетельствует о восстановлении метаболического здоровья в целом. Результаты анализа липидного профиля у пациентов продемонстрировали снижение ХС, ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП, причём в группе комбинированной терапии сибутрамина с метформином динамика рассматриваемых параметров была более выражена.

Улучшение качества жизни пациентов с лишним весом является важным параметром достижения суррогатных конечных точек терапии. В ходе исследования было установлено, что лечение рассматриваемыми препаратами сибутрамина сопровождается

лось статистически значимым улучшением состояния по всем оцениваемым шкалам, психологический и физический компонент здоровья статистически значимо различался к каждому визиту

Важнейшей составляющей алгоритма мониторинга безопасной фармакотерапии ожирения является контроль состояния сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования параметры ЭКГ, систолического и диастолического АД и ЧСС оставались стабильными в обеих группах препаратов.

В рамках исследования была продемонстрирована хорошая переносимость терапии препаратами сибутрамина. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев СНЯ, в том числе летальных исходов и других значимых нежелательных явлений. НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены лечения.

Таким образом, комбинированный состав препарата сибутрамин+метформин, объединенный в единой лекарственной форме (фиксированная комбинация), делает его оптимальным и безопасным выбором для достижения терапевтических целей при терапии ожирения и восстановлении метаболического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность и важность снижения массы тела, в том числе при помощи эффективной и безопасной фармакотерапии, является неоспоримым фактом. При этом цели терапии ожирения включают в себя не только снижение массы тела, но и улучшение параметров метаболического здоровья, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний и осложнений, ассоциированных с избыточным содержанием висцерального жира.

Проведенное «Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Редуксин® Форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в сравнении с препаратом Редуксин®, капсулы, у пациентов с алиментарным ожирением» показало значимое улучшение в отношении массы тела, окружности талии и ИМТ, а также основных метаболических показателей и качества жизни пациентов на фоне применения фиксированной комбинации сибутрамина и метформина. Полученные данные доказывают эффективность данного вида терапии в отношении нормализации метаболического здоровья, снижения риска развития коморбидных заболеваний и улучшения прогноза у пациентов с ожирением даже без дополнительных нарушений углеводного обмена. Этот факт нашел отражение в изменении инструкции по медицинскому применению рассматриваемого препарата и официальному разрешению применения данного препарата у пациентов с алиментарным ожирением даже без дополнительных нарушений углеводного обмена (НТГ, СД2)⁵. Стоит рассмотреть включение мероприятий по снижению веса,

⁵ Государственный реестр лекарственных средств РФ. Редуксин® Форте. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=108c4981-0dbb-4bdc-a3fe-0839533313f.

в том числе с назначением данного вида терапии, в программы диспансеризации и клинические рекомендации по лечению неинфекционных заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями (ССЗ, СД2, НАЖБП и др.) с целью профилактики развития последних или их осложнений.

С учетом вклада наличия ожирения в патогенез

широкого спектра неинфекционных и даже инфекционных заболеваний и доказанного положительного влияния снижения массы тела на улучшение прогноза пациентов целесообразным является проведение дальнейших клинических исследований для определения новых возможных ниш для применения рассматриваемого вида терапии.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Ю. Демидова – разработка концепции клинического исследования, анализ результатов, корректировка текста; М.Я. Измайлова – сбор и обработка данных, написание статьи; П.А. Белый – коррекция текста, консолидация результатов, организация проведения статистической обработки; С.Е. Ушакова – сбор и обработка данных, написание статьи; К.Я. Заславская – разработка дизайна и концепции исследования, написание текста; А.А. Одегова – сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Попова – сбор и обработка данных, написание статьи, М.Е. Невретдинова – написание текста статьи и корректура, А.Ф. Вербовой – сбор и обработка данных, написание статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, №4. – С. 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
2. Boutari C., Mantzoros C.S. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on // *Metabolism*. – 2022. – Т. 133. – Art. ID: 155217. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155217.
3. Mohammed M.S., Sendra S., Lloret J., Bosch I. Systems and WBANs for Controlling Obesity // *J. Healthc. Eng.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. ID: 1564748. DOI: 10.1155/2018/1564748.
4. Antwi F., Fazylova N., Garcon M.C., Lopez L., Rubiano R., Slyer J.T. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review // *JBI Libr. Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 10, 42 Suppl. – P. 1–14. DOI: 10.11124/jbisrir-2012-248.
5. Al Kibria G.M. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016 // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 13, No.2. – P. 129–136. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.01.006. Erratum in: *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 13, No.3. – Art. No. 328.
6. Shi Q., Wang Y., Hao Q., Vandvik P.O., Guyatt G., Li J., Chen Z., Xu S., Shen Y., Ge L., Sun F., Li L., Yu J., Nong K., Zou X., Zhu S., Wang C., Zhang S., Qiao Z., Jian Z., Li Y., Zhang X., Chen K., Qu F., Wu Y., He Y., Tian H., Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, No.10321. – P. 259–269. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.
7. Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Ким О. Т., Неймарк А. Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов // Коллективная монография, М.: ФГБНМИЦ ТПМ Минздрава России. – Издательство ООО «Силиция-Полиграф», 2021. – 180 с.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чечельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №1. – С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714.
9. Батрак Г.А. Эффективность комбинированной терапии сибутрамином и метформином у пациентов с абдоминальным типом ожирения // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2015. – Т. 20, №3. – С. 59–60.
10. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report // *National Institutes of Health. Obes. Res.* – 1998. – Suppl 2. – P. 51S–209S. Erratum in: *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6, No.6. – Art. No. 464.
11. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, №3. – С. 18–24. DOI:10.14341/omet2015318-24.
12. Hansen D.L., Toubro S., Stock M.J., Macdonald I.A., Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68, No.6. – P. 1180–1186. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1180.
13. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей. Медицинский совет. – 2020. – №.7. – С. 108–120. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-7-108-120.
14. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms // *Curr. Opin. Endocrinol.*

- Diabetes. Obes.* – 2014. – Vol. 21, No.5. – P. 323–329. DOI: 10.1097/MED.0000000000000095.
15. Fantino M., Souquet A.M. Effects of metabolite 1 and 2 of sibutramine on the short-term control of food intake in the rat // *Int. J. Obes.* – 1995. – Vol. 1, Suppl. 2. – P. 145.
 16. Connoley I.P., Liu Y.L., Frost I., Reckless I.P., Heal D.J., Stock M.J. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126, No.6. – P. 1487–1495. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702446.
 17. Cheetham S.C., Viggers J.A., Butler S.A., Prow M.R., Heal D.J. [3H]nisoxetine—a radioligand for noradrenaline reuptake sites: correlation with inhibition of [3H] noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments // *Neuropharmacology.* – 1996. – Vol. 35, No.1. – P. 63–70. DOI: 10.1016/0028-3908(95)00134-4.
 18. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Юренина С.В., Дубровина А.В. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией // *Ожирение и метаболизм.* – 2019. – Т. 16, №2. – С. 42–48.
 19. Luscombe G.P., Hopcroft R.H., Thomas P.C., Buckett W.R. The contribution of metabolites to the rapid and potent down-regulation of rat cortical beta-adrenoceptors by the putative antidepressant sibutramine hydrochloride // *Neuropharmacology.* – 1989. – Vol. 28, No.2. – P. 129–134. DOI: 10.1016/0028-3908(89)90048-8.
 20. Janssen P.J., Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T. Mechanisms contributing to the differential haemodynamic effects of bombesin and cholecystokinin in conscious, Long Evans rats // *Br. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 102, No.1. – P. 123–134. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb12143.x.
 21. de Souza B.P., da Silva E.D. Jr., Jurkiewicz A., Jurkiewicz N.H. Influence of acute treatment with sibutramine on the sympathetic neurotransmission of the young rat vas deferens // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 738. – P. 118–124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.05.035.
 22. Brown M., Bing C., King P., Pickavance L., Heal D., Wilding J. Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats independently of hypothalamic neuropeptide Y // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 132, No.8. – P. 1898–1904. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704030.
 23. Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию // *Фармация и фармакология.* – 2022. – Т. 10, №1. – С. 19–30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-3.
 24. Paul D., Allakonda L., Satheeshkumar N. A validated UHPLC-QTOF-MS method for quantification of metformin and teneligliptin in rat plasma: Application to pharmacokinetic interaction study // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2017. – Vol. 143. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.05.026.
 25. Li X., Chen Y., Zhao Z., Lu W., Zhou T. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Metformin using Different Models in Diabetic Rats // *Drug Res. (Stuttg.)* – 2016. – Vol. 66, No.10. – P. 547–554. DOI: 10.1055/s-0042-111514.
 26. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. Clinical toxicology. – WB Saunders. – 2000.
 27. Stepensky D., Friedman M., Raz I., Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect // *Drug Metab. Dispos.* – 2002. – Vol.30, No.8. – P.861-868. DOI: 10.1124/dmd.30.8.861.
 28. Kappe C., Patrone C., Holst J.J., Zhang Q., Sjöholm A. Metformin protects against lipoapoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells // *J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, No.3. – P. 322–332. DOI: 10.1007/s00535-012-0637-5.
 29. Murai Y., Ohta T., Tadaki H., Miyajima K., Shinohara M., Fatchiyah F., Yamada T. Assessment of Pharmacological Responses to an Anti-diabetic Drug in a New Obese Type 2 Diabetic Rat Model // *Med. Arch.* – 2017. – Vol. 71, No.6. – P. 380–384. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.380-384.
 30. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Еплева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // *Биомедицина.* – 2011. – Т. 1, №3. – С. 12–18.
 31. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М., Логвинова О.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13, №1. – С. 9–15. DOI: 10.14341/omet201619-15.
 32. Bouchoucha M., Uzzan B., Cohen R. Metformin and digestive disorders // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, No.2. – P. 90–96. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.11.002.
 33. Vettor R., Serra R., Fabris R., Pagano C., Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, No.4. – P. 942–949. DOI: 10.2337/diacare.28.4.942.
 34. Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E., Jelinek C.A., Raskin P., Lebovitz H.E., Weinstein S.P., Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* – 2000. – Vol. 2, No.3. – P. 175–187. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2000.00081.x.
 35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т.13, №1. – С. 36–44. DOI: 10.14341/omet2016136-44.
 36. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24, No.1. – P. 20–26. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
 37. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci. (Lond.)* – 2012. – Vol. 122, No.6. – P. 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386.
 38. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15, №4. – С. 48–58. DOI: 10.14341/omet10076.
 39. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107, No.4. – P. E55. DOI: 10.1542/peds.107.4.e55.
 40. Foster G.D., Wadden T.A., Vogt R.A., Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1997. – Vol. 65, No.1. – P. 79–85. DOI: 10.1037//0022-006x.65.1.79.
 41. Sari R., Eray E., Ozdem S., Akbas H., Coban E. Comparison of the effects of sibutramine versus sibutramine plus metformin in obese women // *Clin. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 10, No.3. – P. 179–184. DOI: 10.1007/s10238-009-0080-y.
 42. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., BascilTutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin

- in the treatment of obesity // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002. – Vol. 4, No.1. – P. 49–55. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
43. Baptista T., Uzcátegui E., Rangel N., El Fakih Y., Galeazzi T., Beaulieu S., de Baptista E.A. Metformin plus sibutramine for olanzapine-associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 159, No.1–2. – P. 250–253. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.01.011.
44. Guerrero-Romero F., Rodríguez-Morán M., Pérez-Fuentes R., Sánchez-Guillén M.C., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Brito-Zurita O., Madero A., Figueroa B., Revilla-Monsalve C., Flores-Martínez S.E., Islas-Andrade S., Rascón-Pacheco R.A., Cruz M., Sánchez-Corona J. Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2008. – Vol. 6, No.1. – P. 15–23. DOI: 10.1089/met.2007.0020.
45. Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О. Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, №1. – С. 17–26. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26.
46. Пьяных О.П., Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С. Преимущества долгосрочного управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, №2. – С. 40–48. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-40-48.
47. Mehta A., Marso S.P., Neeland I.J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence // *Obes. Sci. Pract.* – 2017. – Vol. 3, No.1. – P. 3–14. DOI: 10.1002/osp4.84.
48. Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K., Alberga A., Bell R., Boulé N., Boyling E., Brown J., Calam B., Clarke C., Crowshoe L., Divalentino D., Forhan M., Freedhoff Y., Gagner M., Glazer S., Grand C., Green M., Hahn M., Hawa R., Henderson R., Hong D., Hung P., Janssen I., Jacklin K., Johnson-Stoklossa C., Kemp A., Kirk S., Kuk J., Langlois M.F., Lear S., McInnes A., Macklin D., Naji L., Manjoo P., Morin M.P., Nerenberg K., Patton I., Pedersen S., Pereira L., Piccinini-Vallis H., Poddar M., Poirier P., Prud'homme D., Salas X.R., Rueda-Clausen C., Russell-Mayhew S., Shiao J., Sherifali D., Sievenpiper J., Sockalingam S., Taylor V., Toth E., Twells L., Tytus R., Walji S., Walker L., Wicklum S. Obesity in adults: a clinical practice guideline // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, No.31. – P. E875–E891. DOI: 10.1503/cmaj.191707.

АВТОРЫ

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6385-540X. E-mail: t.y.demidova@gmail.com

Измайлова Марьям Ярагиевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1385-0245. E-mail: maremizm@gmail.com

Ушакова Светлана Евгеньевна – доктор медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых». ORCID ID: 0000-0002-8903-0948. E-mail: igb2@ivreg.ru

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Одегова Алла Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9691-6969 E-mail: med@kirovgma.ru

Попова Варвара Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575. E-mail: varvara-pa@mail.ru

Невретдинова Мария Евгеньевна – врач-терапевт ООО «Практика здоровья». ORCID ID: 0000-0003-3008-4594. E-mail: mariamdoc@mail.ru

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6123-5610, E-mail: kaf_endokrin@samsmu.ru

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

МЕТФОРМИН + СИБУТРАМИН

Редуксин® Форте

В ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ,
С ПЕРВОГО ДНЯ ТЕРАПИИ РАБОТАЕТ СРАЗУ
В ДВУХ НАПРАВЛЕНИЯХ

ВЫРАБОТКА
ПРАВИЛЬНЫХ
ПИЩЕВЫХ ПРИВЫЧЕК

ВОССТАНОВЛЕНИЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ



- **Контроль аппетита**
- **Улучшение обмена веществ**
- **Благоприятный профиль безопасности**

Редуксин® Форте

МНН: Метформин + Сибутрамин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат - 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат - 15,0 мг. **Показания к применению:** для коррекции массы тела и улучшения липидного и углеводного обменов у пациентов: с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (алиментарное ожирение); с ИМТ 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией; с ИМТ 30 кг/м² и более с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек или печени; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **С осторожностью** следует применять препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек (КК 45-59 мл/мин); моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте назначается внутрь 1 раз в сутки. Препарат следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Увеличение дозы до 850 мг + 15 мг возможно, если в течение месяца не достигнуто снижение массы тела на 2 кг и более, но не ранее чем через 4 недели от начала лечения. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться у пациентов, которым в течение 3 месяцев лечения не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Лечение должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение. Чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Побочные эффекты имеют, в целом, незначительный и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению, РУ ЛП 005315 от 25.01.2019. 2. Аметов А.С. и др. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 1, 2020, 17-26. 3. Аметов А.С., Пьяных О.П. и др. Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2020, 2, 40-48.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
Россия, 129090, г. Москва, пр-т Мира, д. 13, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 640-25-28.

