ISSN 2713-153X [Print]
ISSN 2713-1602 [Online]

Научно-практический журнал
Scientific and practical journal

Формулы Фармации
Pharmacy Formulas

Том / Volume 1 № / Number 1

2019

О ЖУРНАЛЕ
ABOUT MAGAZINE

Журнал «Формулы Фармации» соответствует современным правилам и требованиям отечественного и зарубежного законодательства к рецензируемым научным изданиям.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные исследовательские статьи, теоретические, методологические работы, краткие сообщения, результаты диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и на соискание ученой степени доктора наук, методические материалы для практической деятельности и обучения работников по фармацевтическим и смежным специальностям.

Тематика публикуемых материалов ограничена двумя отраслями науки – медицинская и биологическая – и соответ-ствующими им тремя группами научных специальностей (03.02.00 Общая биология, 14.03.00 Медико-биологические науки, 14.04.00 Фармацевтические науки) в соответствии с приказом Минобрнауки РФ от 23 октя-бря 2017 г. №1027 «Об утверждении номенклатуры научных специ-альностей, по которым присуждаются ученые степени» и приказом Минобрнауки РФ от 12 декабря 2016 г. №1586 (ред. 27 марта 2018 г.) «Об утверждении правил формирования перечня рецензируемых на-учных изданий».

Инфраструктурная поддержка

При условии благоприятного развития отраслевой венчурной инфраструктуры и благоприятного режима для инвестиций государства в науку российские компании, создающие инновационные продукты и конкурирующие на глобальном рынке, нуждаются в развитии своей информационной инфраструктуры. Это разработка и поддержание информационной базы данных о ведущихся исследованиях, получение информации обо всех программах поддержки экспорта – Export Promotion Cell in the Pharmaceutical Division, организация Biotechnology Parks и Biotech Incubation Centers. В том числе, и для развития фармацевтических исследований.

Для представления читателю результатов качественного научного исследования мы готовы нести ответственность за подготовку статьи под требования журнала, качественное рецензирование научных статей, подготовку статьи к опубликованию, предоставление возможностей и научных коммуникаций учредителей издания для продвижения статьи.

Уже с первого выпуска нашего издания авторы смогут воспользоваться персональным веб-сайтом издания; присвоением идентификатора DOI рукописи автора сразу после загрузки на сайт; уникальным идентификатором автора ORCID; профессиональными социальными сетями Google Scholar, ResearchGate; репозиториями; открытыми электронными архивами; системой управления библиографией; социальными медиа; регистрацией ученого в качестве рецензента; помощью в подготовке использования СМИ (материалов для пресс-релиза, интервью).

Издательство журнала имеет прямые каналы передачи информации в РИНЦ и международные базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, CNKI.

Редакционная политика

Наш журнал ориентирован на клинических фармакологов; специалистов экспертных организаций; работников центров доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов; работников регуляторных и контрольно-надзорных организаций и учреждений в сфере фармацевтической отрасли и Роспотребнадзора РФ; научных сотрудников, медицинских и фармацевтических работников организаций и учреждений Минздрава РФ; специалистов научных организаций РАН и других исследователей в сфере экологической безопасности.

Деятельность редакции направлена на удовлетворение потребностей читателей и авторов при соблюдении их прав и законных интересов.

Интеллектуальный труд ученых признается высшей ценностью, все решения принимаются исходя из необходимости оказания содействия автору в усовершенствовании его научной работы. Редакция несет ответственность за качество опубликованных научных статей, а также осуществляет поддержку инициатив, направленных на снижение количества некорректных действий со стороны исследователей и нарушений норм этики.

Получение авторами в ходе исследований негативных результатов не является препятствием для их опубликования в журнале.

Редакция поощряет научные дискуссии и обмен опытом на страницах и сайте издания.

Большое внимание редакция уделяет распространению электронных версий журнала и предоставлению доступа к нему крупнейших издательств научных журналов мира.

Главная миссия учредителей и редакции журнала «Формулы Фармации» – содействие развитию современной отечественной науки.

Журнал как сетевое издание издается при поддержке и участии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Ресурсы издательства

Более подробную информацию о нашем издании и его политике вы сможете постоянно получать в обязательных рубриках печатной версии и на сайте журнала в открытом доступе.

Сайт журнала соответствует всем требованиям международной библиографической базы. На собственной платформе осуществляется полный электронный документооборот для авторов, рецензентов, научных и литературных редакторов.

ОТ РЕДАКЦИИ
FROM THE EDITOR

Игорь Наркевич, председатель редакционного совета

Фармация формировалась в течение всей истории развития человечества и науки, практически по всем ее направлениям во многих отраслях хозяйственной деятельности, и стремительно продолжает развиваться дальше. Появляются новые возможности, подходы и технологии исследований, построенные на новых физических принципах и запросах трансляционной медицины со своими успехами в изучении биологии клетки, нормальной и патологической физиологии человека, экологии человека.

Фармация не может прогрессировать без развития органической и неорганической химии, физики, математических наук, инженерии, промышленных медико-биологических и фармацевтических технологий создания и производства лекарственных средств.

Владимир Перелыгин, главный редактор

Лекарства действуют на биохимические процессы организма человека. Благодаря новейшим научным достижениям в общей и клинической биологии, физиологии и патофизиологии, молекулярной генетике и эпигенетике, эндокринологии и токсикологии совершенствуются подходы к разработке новых и оценка эффективности действующих лекарственных средств.

Объединяющим фактором всех элементов жизненного цикла фармацевтических субстанций и препаратов является их действие на организм человека.

Новые открытия в фармакологии и клинической фармакологии позволяют решать проблемы фармакодинамики и фармакокинетики. Продолжается изучение взаимодействия при воздействии на организм сочетания лекарственных средств с социальными факторами, продуктами питания и окружающей средой.

При подготовке каждого выпуска журнала члены редколлегии намерены учитывать, наряду с другими факторами, современные требования к порядку квалифицированного рецензирования, информационной открытости и библиометрическим показателям в оценке публикационной активности авторов.

Игорь Родин, президент ООО «Эко-Вектор»

При разработке стратегии и макета издания были изучены и проанализированы доступные нам профессиональные материалы информационных ресурсов издателей и владельцев библиографических и реферативных баз данных – лидеров международных систем цитирования по соответствующим отраслям науки и группам научных специальностей.

В ходе этой работы были определены три группы научных специальностей, которые, по нашему мнению, позволили составить рубрикатор издания и определить его название — «Формулы Фармации». При этом мы максимально учли определение фармации как всего жизненного цикла лекарственных средств, включающего создание, доклинические и клинические исследования, технологию получения, организацию фармацевтического дела, а также вопросы контрольно-аналитических исследований, пищевой и экологической безопасности. В свою очередь, слово «формулы» означает «направления, тренды, тенденции развития» составляющих фармацию научно-практических направлений.

Особое внимание на страницах издания будет уделяться вопросам, связанным с фармацевтической безопасностью, которые, наряду с глобальными проблемами природопользования и охраны окружающей среды и наравне с пищевой безопасностью, стали актуальной частью экологической безопасности страны. Их решение имеет народно-хозяйственное значение, как и само лекарственное обеспечение населения.

Нам предстоит преодолеть путь, в ходе которого мы хотим занять достойное место в перечне ВАК и найти своего читателя, публикуя на своих страницах результаты всех этапов исследований и другие материалы авторов в оригинальных рубриках издания.

Надеемся на продолжительные и плодотворные дискуссии читателей нашего издания, а также на то, что публикации не только будут носить характер передачи информации, но и смогут увлечь читателя. Мы надеемся, что простой и доступный стиль подачи информации, который давно используется за рубежом, будет эффективно способствовать научным коммуникациям с внешним миром.

Как и в любом новом издании, вся тяжесть ложится на плечи членов редколлегии, экспертов и партнеров, коллектива специалистов редакции и издательства, которые будут работать над реализацией проекта на основе стратегии и политики журнала.

При разработке всех задач, стоящих перед членами редакционной коллегии журнала «Формулы Фармации», нас объединяет общая цель – способствовать развитию научных коммуникаций по заявленным группам научных специальностей в сфере фармации (от идеи до выхода лекарственных средств на потребительский рынок и управления их отходами и метаболитами) и активно участвовать в этом процессе.

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года

Территория распространения — Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory — the Russian Federation, foreign countries

EDITORIAL COUNCIL

ФОРМУЛЫ ФАРМАЦИИ

Дата регистрации 11.10. 2019 года Территория распространения – Российская Федерация, зарубежные страны

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

PHARMACY FORMULAS

Date of registration 11.10. 2019

Distribution Territory — the Russian Federation, foreign countries

EDITORIAL BOARD

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ / PHARMACEUTICAL SCIENCES

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ / BIOMEDICAL SCIENCES

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ / BIOLOGICAL SCIENCES

ИНФОРМАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА / INFORMATION AND PREVENTION

НАСЛЕДИЕ / HERITAGE

УДК: 616-092.9
DOI: 10.17816/phf18514

Использование моделей ишемического инсульта у кроликов в биомедицинских исследованиях

Ю.И. Сысоев[1, 2], **В.А. Приходько**[1], **Д.Ю. Ивкин**[1], **С.В. Оковитый**[1]
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Разработка экспериментальных моделей ишемического инсульта, позволяющих эффективно транслировать полученные результаты с лабораторных животных на человека, является важной задачей современной нейрофармакологии. Ввиду того, что новые лекарственные средства с нейропротекторным действием, показавшие активность в экспериментах на грызунах, не обладают должной эффективностью у людей, возможным решением проблемы может стать использование крупных лабораторных животных. Среди последних наиболее доступными для лабораторий являются кролики. Гирэнцефалический тип строения головного мозга и наличие значительного объема белого вещества сближают их с человеком. В статье приведены сведения об основных методах моделирования ишемического инсульта у кроликов. Важными аспектами являются выбор породы, возраста и пола используемых животных, способа анестезии, а также критериев оценки их функционального состояния после перенесенной ишемии головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ишемический инсульт; кролики; биомоделирование.

Rabbit models of ischemic stroke in biomedical research

Yuriy I. Sysoev[1, 2], **Veronika A. Prikhodko**[1], **Dmitriy Y. Ivkin**[1], **Sergey V. Okovityi**[1]
[1] Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia
[2] Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The development of experimental models of ischemic stroke allowing for effective translation of results from animal studies to humans is an important task of modern neuropharmacology. Due to the fact that new drugs with neuroprotective properties that have shown activity in rodents most often turn out to be not effective enough in humans, the use of larger laboratory animals may become a viable solution. Among the latter, rabbits are the most accessible species for laboratories. Since they have gyrencephalic brains and a significant amount of white matter, they can be considered to be highly similar to humans. In the present review, we discussed the main methods of ischemic stroke modelling in rabbits. The breed, age and sex of the animals, anesthesia methods as well as criteria for functional state assessment after cerebral ischemia are the issues that should be addressed before the start of the study.

KEYWORDS

Brain ischemia; rabbits; disease models, animal.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) – форма острого нарушения мозгового кровообращения, характеризующаяся недостаточностью кровоснабжения головного мозга, сопровождающаяся повреждением его тканей и нарушением его функций. Являясь второй по частоте причиной смерти [1] и одной из ведущих причин тяжелой и стойкой инвалидизации во всем мире [2], инсульт представляет собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему.

Одной из задач является разработка экспериментальных моделей ИИ, которые были бы максимально приближены к реальным условиям, отличались хорошей воспроизводимостью и позволяли с достаточной точностью транслировать полученные результаты на человека. На сегодняшний день наибольшее распространение имеют модели ИИ на грызунах: крысы [3], мыши [4], монгольские песчанки [5]. Эти виды отличаются доступностью и низкой стоимостью, возможностью осуществления генетических модификаций и высоким уровнем воспроизводимости результатов [6]. Однако данные, полученные в экспериментах с использованием грызунов, не могут быть достаточно уверенно экстраполированы на человека, что объясняется существенными анатомическими и физиологическими различиями. Так, многие вещества, продемонстрировавшие нейропротекторные свойства в условиях ИИ у мышей и крыс, оказались неэффективными при применении у людей [7].

С точки зрения клинической значимости, значительное преимущество имеют крупные лабораторные животные: собаки [8], кошки [9], свиньи [10], овцы [11], макаки-резусы [12] или кролики. Гирэнцефалический тип строения мозга и наличие значительного объема белого вещества сближают их с человеком, а возможность воспроизведения коморбидных патологий позволяет проводить исследования широкого спектра лекарственных средств [13].

Методы моделирования ишемического инсульта у кроликов

Экспериментальные модели ИИ могут быть классифицированы по объему хирургического вмешательства (требующие или не требующие краниотомии), объему ишемии (фокальная или глобальная), ее обратимости (перманентная или с реперфузией), а также способу ее индукции [14]. Ввиду своей клинической значимости модели фокальной и мультифокальной ишемии являются более востребованными.

Наиболее распространенными способами индукции ишемии головного мозга у кроликов, не требующими проведения краниотомии, являются эмболизация средней мозговой артерии (СМА) [15-18], эндоваскулярная окклюзия [19-21] и фотохимически индуцированный тромбоз [22].

К моделям ИИ, требующим проведения краниотомии, относится прямая хирургическая окклюзия мозговых артерий, выполняемая путем клипирования [23] или наложения лигатур [24].

1. Модели эмболизации СМА

Данная группа экспериментальных моделей наиболее точно воспроизводит ишемический инсульт у человека, так как подавляющее большинство случаев ИИ имеет именно тромбоэмболическую этиологию [1]. В условиях тромботической окклюзии артерий головного мозга возможно исследование не только средств с нейропротекторной активностью [15, 18], но и тромболитических агентов [17, 25].

Для эмболизации мозговых сосудов могут быть использованы как кровяные сгустки, полученные из крови животных in vitro [15, 16, 26], так и эмболы синтетической природы, полученные искусственным путем [27]. Наиболее часто в лабораторной практике используют аутологичные тромбы, полученные непосредственно из крови животных [15, 26, 28]. Именно на модели эмболизации СМА у кроликов тромбами малого размера в свое время была доказана эффективность применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) в качестве тромболитического средства в остром периоде эмболического инсульта [25]. На сегодняшний день это средство остается основным для проведения патогенетической фармакотерапии ИИ [29, 30].

1.1. Эмболизация красными тромбами

Для получения аутологичных тромбов малого размера у одного или нескольких экспериментальных животных забирают кровь и выдерживают ее в течение нескольких часов при температуре 37 °С. Образовавшийся сгусток измельчают и суспендируют в фосфатном буферном растворе с добавлением бычьего сывороточного альбумина [28]. Полученные вышеописанным образом тромбы содержат большое количество эритроцитов и поэтому называются «красными». Для облегчения их визуализации в кровяном русле к суспензии могут быть добавлены микросферы, меченные радиоактивным изотопом кобальта-57 [18].

Другой способ получения аутологичных тромбов из крови животных заключается в выскабливании внутренней оболочки задней ушной артерии при помощи модифицированной иглы. После выскабливания на сосуд накладывают свободную лигатуру, что способствует снижению скорости кровотока и формированию кровяного сгустка. Через 24 часа участок артерии со тромбом удаляют, тромб отделяют от стенки и обрезают до нужного размера [31].

В ряде экспериментов введение тромбов осуществляли трансфеморально через катетер, удалявшийся после получения ангиографического подтверждения окклюзии СМА. При этом вся процедура проводилась под наркозом [31, 32].

В своих работах Lapchak и др. отмечают, что использование анестетиков, а также анальгетиков и противовоспалительных средств в подобных исследованиях нежелательно [33], так как они могут оказывать влияние на течение ишемического каскада [34]. Они неоднократно использовали методику эмболизации СМА у кроликов, находившихся в сознании и не нуждавшихся в респираторной и иной поддержке. Это давало возможность наблюдать последствия ишемизации с самого начала введения тромбов [18, 26, 33]. Для этого наркотизированным кроликам осуществляли доступ к правой внутренней сонной артерии. При этом на внешнюю и общую сонные артерии накладывали лигатуры. В общую сонную артерию вводили катетер и закрепляли его при помощи лигатур. Разрез зашивали таким образом, чтобы через него был доступен дистальный конец катетера, который заполняли раствором гепарина и закрывали [33]. До проведения процедуры эмболизации кролики должны были полностью выйти из наркоза. После подготовки животных через катетер вводили 1 мл суспензии кровяных сгустков, промывали его стерильным физиологическим раствором и лигировали близко к шее, оставляя небольшой кончик [33].

1.2. Эмболизация белыми тромбами

В клинической практике большое количество случаев ИИ, особенно вследствие эмболии сонной артерии, оказываются вызваны не «красными», а «белыми» тромбами, названными так ввиду высокого содержания в них тромбоцитов и фибрина [35]. Фибрин повышает способность тромбов к ретракции, а это, в свою очередь, препятствует проникновению молекул тромболитика во внутренние участки тромба и может отрицательно сказываться на эффективности тромболитической терапии [36].

Kirchhof и др. исследовали возможности использования «белых» тромбов для моделирования ИИ у кроликов и провели сравнение их с «красными» тромбами [37]. Для получения фибринового сгустка стандартизированную плазму крови смешивали с раствором тромбина. Диаметр полученных «белых» тромбов составлял 0,7–0,75 мм, а «красных» – 1,02–1,07 мм. Перед использованием тромбы обоих видов выдерживали в течение 20 часов при комнатной температуре для завершения ретракции. Было отмечено, что «белые» тромбы в среднем уменьшали свой объем в 7,8 раз больше, чем «красные», а также имели более твердую консистенцию. Эмболизацию СМА проводили через катетер, проведенный от левой бедренной артерии до правой внутренней сонной [37].

Результаты ангиографического исследования подтвердили наличие перманентной окклюзии СМА у 100% кроликов, которым были введены «белые» тромбы, в то время как «красные» к моменту вскрытия подверглись лизису практически у половины животных. Площадь зоны инфаркта была сопоставима в обеих группах (26% против 27%), но только в группе, получившей «красные» тромбы, наблюдались случаи внутричерепного кровоизлияния [37].

Данная модификация тромбоэмболической модели ИИ отличается высокой воспроизводимостью и позволяет контролировать как локализацию окклюзии, так и объем окклюдирующего сгустка. Ее главным достоинством является возможность получения стабильных «белых» тромбов известного диаметра, что значительно снижает вероятность неверного их расположения при введении в сосудистое русло [37].

1.3. Эмболизация синтетическими микро- и макросферами

Альтернативой кровяным сгусткам могут служить синтетические макро- (300–900 нм в диаметре) [32] или микросферы (20–50 нм в диаметре) [38]. Если первые позволяют получить крупные очаги ишемии, то во втором случае вследствие окклюзии сосудов мягкой оболочки мозга наблюдается формирование множественных мелких зон инфаркта [38, 39]. Сообщается об успешном использовании для воспроизведения острой церебральной ишемии у кроликов стеклянных бусин [39], декстрановых микросфер [40] и серебряных шариков [41].

Принципиальным отличием микросфер от тромбов является тот факт, что первые не подвергаются лизису и, следовательно, вызывают состояние перманентной ишемии [38]. Следует учитывать, что, ввиду своего состава, синтетические эмболы могут провоцировать местные воспалительные реакции со скоплением лейкоцитов в периваскулярном пространстве и выходом их в кровяное русло [39].

1.4. Влияние параметров эмболов на результат ишемизации

Основным параметром эмбола любой природы является его размер, так как именно размер определяет его конечную локализацию в сосудистом русле и, следовательно, локализацию очага инфаркта [38]. Более мелкие тромбы способны достигать дистальной части внутренней сонной артерии, закупорка которой ведет к формированию обширной зоны инфаркта, включающей базальные ганглии, что сопровождается высоким процентом летальности [37].

Аутологичные тромбы могут иметь длину от 1,0 до 4,0 мм в соответствии с предполагаемым местом окклюзии и особенностями воспроизводимой патологии. Синтетические микросферы с диаметром до 100 нм позволяют получить множественные мелкие очаги инфаркта, в то время как макросферы, имеющие диаметр 700–900 нм, подходят для моделирования ИИ, вызванного окклюзией крупных сосудов мозга нерастворимыми холестериновыми тромбами [27].

Для достижения максимального постоянства площади очага инфаркта рекомендуется проводить окклюзию проксимального участка внутренней сонной артерии, для чего размер тромбов должен находиться в определенном диапазоне. Kirchhof и др. рекомендуют использовать для кроликов фибриновые тромбы, обладающие диаметром от 1,02 до 1,07 мм и, вместе с этим, достаточной ригидностью. В работе авторы также подчеркивают, что число таких тромбов не должно превышать двух во избежание их смещения с током крови по задней соединительной артерии [37]. Чрезвычайная важность количества и общего объема эмболов для тяжести повреждения тканей мозга проиллюстрирована в эксперименте Winding и др., где введение 1 млн микросфер не вызывало у кроликов видимых неврологических нарушений, но введение 2 млн приводило к скорой гибели [40].

Еще одним важным параметром искусственных кровяных сгустков, используемых для эмболизации, является их возраст, определяющий вероятность тромболизиса. Так, свежие тромбы, полученные за 3–6 часов до введения, подвергаются тромболизису сравнительно легко, в то время как тромбы, выдержанные в течение трех суток, намного более устойчивы и могут быть использованы для создания условий перманентной ишемии головного мозга [27].

2. Эндоваскулярная окклюзия СМА

Эта малоинвазивная модель обратимой фокальной ишемии, впервые описанная Koizumi и др. в 1986 году для крыс, предполагает введение окклюдирующей нити в экстракраниальный участок внутренней сонной артерии с дальнейшим продвижением до места отхождения СМА [42].

Kong с соавторами провели оптимизацию изначальной методики с учетом анатомо-физиологических особенностей кроликов. Наилучшие результаты были получены при одновременном введении двух окклюдирующих нитей с диаметром кончика 0,51–0,55 мм на глубину 50–60 мм по ходу внутренней сонной артерии. Поскольку наиболее частым нежелательным явлением при проведении эндоваскулярной окклюзии СМА является интракраниальное кровоизлияние, авторы рекомендуют использовать нити диаметром не менее 0,50 мм и осуществлять их введение максимально аккуратно, избегая возможного нарушения целостности артерий [43].

Nabavi и др. осуществляли окклюзию СМА при помощи покрытой силиконом нейлоновой нити диаметром 0,3–0,4 мм. Нить вводили во внешнюю сонную артерию при помощи катетера и продвигали интракраниально на 50–60 мм. Введение нити продолжали до того момента, как ощущали слабое сопротивление сосудистой стенки. Когда необходимый участок СМА был достигнут, нить во избежание дислокации закрепляли у места ее входа во внешнюю сонную артерию и зашивали разрез. Полученные у животных очаги инфаркта значительно различались по площади (от 7 до 40% площади поверхности ипсилатерального полушария), но имели постоянную локализацию и затрагивали латерально-каудальные участки височной доли, расположенные кортикально и субкортикально. В мозге кролика, у которого окклюдирующая нить была непреднамеренно введена во внутреннюю сонную артерию вместо СМА, очагов ишемического повреждения на гистологическом исследовании не обнаружено, что указывает на принципиальную важность соответствия окклюдера и окклюдируемого сосуда [44].

Yang и др. провели оценку различий между силиконизированной нитью и ангиографическим проводником (англ. guide wire), используемыми для закупорки СМА [21]. Окклюдеры обоих видов длиной 5–6 см целиком вводили в левую переднюю мозговую артерию, кровоснабжающую СМА, и закрепляли у места введения. Диаметр проводника и нити, с учетом покрытия ее силиконом, составлял 0,53 мм. Реперфузию ишемизированных областей осуществляли через два часа после введения окклюдера. Авторы отмечают, что неврологический дефицит в группе, где использовали ангиографический проводник, был более выражен как на первый, так и на третий день после проведения ишемизации. При использовании проводника в качестве окклюдера объем очага инфаркта был значительно больше, чем при использовании нити (32% против 25% объема ипсилатерального полушария). При этом в первом случае данные имели существенно меньший разброс [21].

3. Модели фототромбоза

Данная модель, предложенная в 1985 году Watson и др. для крыс, основана на транскраниальной активации фоточувствительного вещества, введенного в системный кровоток [45]. Будучи подвергнутыми локальному воздействию света определенной длины волны, молекулы такого вещества переходят в возбужденное состояние и вступают в реакцию с кислородом, что приводит к образованию свободных радикалов и синглетного кислорода, а последнее, в свою очередь, к локальному повреждению эндотелия СМА и образованию тромба в ее просвете. Отмечается, что данная модель позволяет получить у животных участки инфаркта регулируемой локализации и площади, что способствует стандартизации условий проведения эксперимента и повышению воспроизводимости его результатов [45].

Другими достоинствами метода являются сравнительная простота и малоинвазивность, низкая смертность животных, а также пригодность для воспроизведения условий хронической ишемии головного мозга путем многократного повторения процедуры в щадящем режиме [46].

Yang и др. для воспроизведения фокальной церебральной ишемии у кроликов использовали краситель бенгальский розовый, который вводили в краевую ушную вену. После того как глаза у животного окрашивались в соответствующий розовый цвет, на предварительно подготовленный участок черепа подавали в течение 30 минут зеленый свет с длиной волны 540 нм и интенсивностью 600 мВт/см^2. Гистоморфологический анализ очага ишемии продемонстрировал набухание и вакуолизацию цитоплазмы, а также кариолизис и кариопикноз в нейронах и клетках глии [22].

4. Трансорбитальная окклюзия СМА

Методика прямой окклюзии СМА у кроликов была предложена Yamamoto и соавторами в 1985 году [23]. После энуклеации правого глаза выполнялся трансорбитальный доступ к СМА, окклюзия которой осуществлялась путем клипирования. Формирование участка ишемического поражения было постепенным и занимало около 8 часов, что может быть объяснено наличием у кроликов развитого коллатерального кровотока. Путем дополнительной окклюзии внутренней сонной, задней соединительной, парных или непарной задней мозговой артерии авторам удалось сократить время, необходимое для формирования зоны инфаркта, до часа. Данная методика может быть использована для моделирования медленно прогрессирующей хронической ишемии головного мозга [23].

Meyer с соавторами получили результаты, свидетельствующие в пользу адекватности вышеописанного метода для воссоздания условий фокальной церебральной ишемии. Повреждение тканей мозга вследствие сниженной перфузии сопровождалось немедленным уменьшением внутриклеточного pH и развитием глубокого ацидоза. На электроэнцефалограммах (ЭЭГ) через четыре часа после проведения окклюзии у всех животных отмечалось выраженное уменьшение амплитуд ритмов. На гистологических срезах наблюдались ранние морфологические признаки ишемического повреждения клеток, такие как очаговый гиперхроматоз и уменьшение четкости контуров клеточных и ядерных мембран. Кроме этого, расширение интерстициального пространства между нейронами и глиальными клетками указывало на начало формирования отека мозга [47].

Wakayama и др. использовали аналогичную методику, но, в отличие от Yamamoto и Meyer, лигировали СМА [24].

Основным достоинством данной модели является возможность проведения окклюзии СМА на разных ее участках, что позволяет более избирательно ишемизировать различные участки головного мозга.

Выбор породы, пола и возраста кроликов

Кролики (Orictolagus cuniculus) относятся к отряду зайцеобразных (Lagomorpha), семейству зайцевых (Leporidae). Животные отличаются высокой плодовитостью, быстрым ростом и развитием, отсутствием сезонности репродуктивных циклов. Они чрезвычайно востребованы в медико-биологических экспериментах: физиологических, токсикологических и фармакологических, в особенности требующих проведения хирургических вмешательств [48].

Большинство зарубежных исследований, в том числе касающихся моделирования инсульта на кроликах, проводятся на животных породы новозеландская белая [18, 26, 28, 33], появившейся в середине XX века. В то же время наиболее популярной породой кроликов в РФ при проведении доклинических исследований является советская шиншилла, выведенная в 1963 году. На ее разведение ориентировано большинство отечественных питомников лабораторных животных. Поэтому актуальными вопросами являются возможность использования кроликов породы советская шиншилла при моделировании инсульта, а также выявление различий между двумя породами, выведенными на основе пород, имеющих кровь фландра, появившегося в XVI веке в Бельгии от патагонских кроликов и некоторых других, в частности от серебристо-серых.

Наличие примеси крови фландра позволяет отнести обе породы к первой генетической группе [49]. По типу телосложения советская шиншилла относится к мезосомному типу, а новозеландская белая – к эйрисомному типу. Однако данное деление неоднородно по возрасту и полу и довольно условно [50].

Породы имеют краниологические особенности. Новозеландская белая относится к короткоголовым (также широкоголовым и широколобым), тогда как советская шиншилла – к длинноголовым. Прочие различия касаются, в первую очередь, экстерьера, производительности и молочности, т. е. не могут оказывать влияние на результаты экспериментов по моделированию инсульта [51].

Морфологическое созревание коры у кролика происходит к 10–15 дню со дня рождения (цитоархитектоника коры к этому времени приобретает вид, свойственный взрослому животному). К этому же сроку устанавливается биохимическое и электроэнцефалографическое созревание коры. Традиционно исследования хирургического профиля проводят на половозрелых самцах массой 2,5–3,5 кг, обычно менее устойчивых к ишемии, чем самки (как, например, у крыс [52]) [53].

Используемый наркоз

Выбор оптимального наркозного средства для проведения хирургических манипуляций на кроликах осложняется дополнительными факторами. Во-первых, у данного вида высока устойчивость различных рефлексов к действию анестетиков. Во-вторых, широта диапазона между наркозной и летальной дозой у кроликов ниже, чем у кошек и собак. Также у этих животных выражена индивидуальность реакций на анестезирующие средства [54].

В большинстве описанных исследований в качестве наркоза для кроликов использовали либо только изофлуран (5% для введения в наркоз и 3% для поддержания наркоза) [18, 26, 28, 33], либо, после предварительного введения инъекционных анестетиков, например кетамина (в/м, 30 мг/кг) и ксилазина (в/м, 3–5 мг/кг), изофлуран (2%) [16, 19, 20]. Несомненным достоинством изофлурана как средства для ингаляционной анестезии является возможность управлять глубиной наркоза, тем самым снижая летальность во время операции. К недостаткам можно отнести кратковременный период апноэ во время фазы индукции, сопровождающийся умеренной гиперкапнией и ацидозом [55].

Необходимость иметь в лаборатории оборудование для ингаляционного наркоза значительно усложняет возможность проведения экспериментов на кроликах. Решением проблемы может быть использование средств для инъекционного наркоза. В одних исследованиях авторы использовали натрия пентобарбитал (в/в, 20 мг/кг) [21, 22], в других – уретан (путь введения не был указан, 1 г/кг).

Однако следует учитывать, что пентобарбитал натрия изменяет тонус вагальной иннервации, что во время операции будет причиной изменения ритма сердца и артериального давления [56]. Кроме того, для работы с данным наркозным средством необходимо специальное разрешение и соблюдение особых условий хранения.

Уретан в данном случае имеет заметное преимущество, так как при использовании у лабораторных животных не оказывает влияния на сердечно-сосудистую, а также дыхательную системы [57]. Следует учитывать, что это вещество обладает канцерогенными свойствами, что, в большей степени, имеет значение для персонала, работающего с ним [58]. Также стоит отметить, что уретановый наркоз может длиться до 10 часов [57], что значительно усложняет использование некоторых моделей инсульта.

В изученной нами литературе не встречается примеров применения тилетамина/золазепама и ксилазина при моделировании ишемического инсульта у кроликов. Однако имеются данные, что при их комбинированном внутримышечном введении наркоз наступает в течение трех минут и длится около часа, о чем свидетельствовала потеря ушного и педального рефлексов [59]. Поскольку тилетамин/золазепам и ксилазин являются наиболее доступными из всех перечисленных выше анестетиков, их валидация при моделировании ишемических повреждений головного мозга у крупных лабораторных животных, в том числе и у кроликов, представляет методический интерес. Следует учитывать, что приведенная комбинация может быть нефротоксичной [59] и снижать частоту дыхания и сердечных сокращений [60].

При моделировании у лабораторных животных патологий, сопровождающихся гибелью нервных клеток, особенно важно учитывать возможность влияния средств для наркоза на течение патологического процесса. Например, у крыс способность оказывать нейропротекторное действие на модели ишемического инсульта была показана для хлоралгидрата и тилетамина/золазепама [61]. Аналогично в исследовании на грызунах изофлуран снижал выраженность повреждения головного мозга [62]. Чуть позже этот же эффект был продемонстрирован и на кроликах [15].

В связи с этим, среди описанных нами моделей наибольшую ценность для трансляционной медицины имеют исследования, в которых тромб вводят через катетер ненаркотизированному животному. Наркоз же используется только для введения катетера в артерии и его последующей фиксации [18, 26, 33].

Методы оценки функционального состояния кроликов после ишемии

1. Балльные шкалы

Наиболее простым способом оценки состояния кроликов после инсульта являются балльные шкалы [16, 25, 28, 63, 64], являющиеся адаптацией Шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS), используемой в клинической практике для пациентов [65].

В исследовании Zivin et al. авторы оценивали неврологическую функцию у животных по 3-балльной шкале:

1 балл – нормальная активность;

2 балла – наличие объективных нарушений (например, выраженное снижение спонтанной активности, неспособность к стоянию, нарушение координации движений или нистагм);

3 балла – гибель животного [25].

Чуть позже другими авторами эта система оценки была несколько модифицирована:

0 – норма;

1 – нарушения в виде паралича конечностей, наклона головы или нистагма;

2 – больше двух признаков из предыдущего пункта или наличие судорог;

3 – гибель [15].

В другом исследовании [16] оценка состояния кроликов оценивалась по девяти пунктам по ранее предложенной шкале NAS (Neurological assessment score) [63, 64] и включала в себя оценку общей активности, постуральных рефлексов, рефлексов разгибания передних и задних конечностей и др. При этом максимальная возможная сумма баллов была равна 18 и обозначала гибель животного.

2. Нейрофизиологические методы

Кролики, ввиду крупных размеров по сравнению с грызунами, являются удобными объектами для электрофизиологических исследований. Многими авторами для оценки функционального состояния головного мозга во время или после ишемии с успехом применялись методы электроэнцефалографии (ЭЭГ), а также вызванных потенциалов (ВП) [24, 66-69].

Например, Farias и др. на модели ишемии-гипоксии у кроликов использовали метод ЭЭГ с определением изоэлектричности энцефалограммы (по протоколу исследования – через пять минут после ее начала, сразу после реперфузии/реоксигенации, вводили изучаемое соединение – фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ)). В результате группа кроликов, получавшая ФДФ, имела более ранние сроки восстановления электрической активности головного мозга по сравнению с контрольной группой. Важно, что этот положительный эффект коррелировал со снижением смертности и улучшением гистоморфологической картины головного мозга [68].

Scavini и др. до эмболизации и спустя час после нее записывали ЭЭГ над областями двигательной, соматосенсорной и зрительной коры. Спектральный анализ показал, что ишемия приводила к билатеральному увеличению индекса дельта-ритмов и снижению активности всех остальных диапазонов. При изучении соматосенсорных ВП (ССВП), вызванных поочередной стимуляцией левого и правого срединных нервов, у этих животных отсутствовали пики, характеризующие кортикальные ответы, что свидетельствовало о повреждении коры головного мозга [69].

Другими авторами на модели неполной глобальной ишемии у кроликов было показано уменьшение амплитуд пиков N1 и P2 ССВП (вызванных стимуляцией седалищного нерва), возникающее на фоне ишемии, с последующим постепенным восстановлением спустя 10–20 минут после реперфузии [66]. Wakayama и др. показали изменения слуховых ВП, возникающие у кроликов на модели окклюзии средней мозговой артерии [24].

3. Биохимические методы анализа

В исследовании Chen и др. для оценки нейропротекторного действия изофлурана авторы оценивали концентрации белков S100B и нейрон-специфической енолазы (neuron specific enolase, NSE) в плазме крови методом ELISA до введения тромба и спустя 72 часа после эмболии [15]. B-изоформа белка S100 экспрессируется в астроцитах [70], и ее количество в крови увеличивается у пациентов с ишемическим инсультом. Считается, что это является индикатором нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [71, 72]. Нейрон-специфическая енолаза экспрессируется в нейронах и, при обнаружении ее в крови, является маркером повреждения головного мозга [73].

Было установлено, что у кроликов на третий день после ишемии головного мозга происходит увеличение концентрации белка S100B (но не NSE), в то время как в группе изофлурана данный показатель приближался к показателям до ишемии [15]. Полученные результаты коррелировали с данными морфологических исследований и балльной оценки степени неврологического дефицита [15].

В другом исследовании [18] авторы оценивали нейропротекторную активность производного куркумина, вещества CNB-001, продемонстрировавшего нейропротекторные эффекты in vitro [74]. Это соединение вводили внутривенно спустя час после ишемии. Затем, через шесть часов, осуществляли эвтаназию животных и сбор ипсилатеральной ишемизированной коры головного мозга для последующего биохимического анализа. Методом ELISA определяли концентрацию нейротрофического фактора мозга (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), а также нейротрофина-3 (NT-3). Ранее было показано участие BDNF и NT-3 в нейрогенезе, нейропластичности, а также синаптической передаче [75, 76]. В результате было установлено, что ишемическое повреждение у кроликов приводит к снижению концентрации BDNF в коре головного мозга. При этом введение CNB-001 спустя час после ишемии способствует достоверному увеличению уровня данного трофического фактора. Аналогичный положительный эффект был продемонстрирован с использованием МРТ-диагностики [18].

Оценка объема повреждения головного мозга

Традиционно у кроликов используют два основных метода определения объема повреждения головного мозга после инсульта. В первом случае применяют метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) для получения диффузно-взвешенного изображения [18, 20, 21]. В острый период после инсульта зона поражения определяется как повышение сигнала (гиперинтенсивность) по отношению к интактным участкам мозга за счет развития цитотоксического отека [18, 20, 21].

Второй способ заключается в том, что у животных после эвтаназии незамедлительно извлекают мозг и замораживают при температуре – 80 °C в течение 10 минут. После этого делают корональные срезы толщиной 2–5 мм и помещают их в 1–2% раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (ТТХ) при температуре 37 °C в течение 30 минут с последующей фиксацией в забуференном формалине. Фиксированные срезы фотографируют, и объем повреждения высчитывают с помощью любой доступной программы анализа изображений [15, 16, 21, 22].

Несмотря на то, что второй метод достаточно трудоемкий и позволяет определять объем повреждения у тестируемых животных только один раз, его сравнение с методом МРТ у крыс показало, что оба способа оценки очага повреждения дают близкие значения [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день у кроликов используют четыре модели ишемического инсульта. Все они основаны преимущественно на ограничении кровотока в бассейне СМА. Для этого применяют методы ее эмболизации, эндоваскулярной и трансорбитальной окклюзии, а также фототромбоза.

В литературе представлено большое разнообразие способов окклюзии СМА («белые» и «красные» тромбы, искусственные микро- и макросферы, окклюдеры и др.). Выделить отдельные из них как наиболее эффективные не представляется возможным, так как преимущества каждого определяются целями и задачами конкретного исследования.

Наиболее подходящие порода, пол и возраст кроликов для моделирования ишемического инсульта еще не определены, поскольку на сегодняшний день нет исследований, в которых бы поднимался данный вопрос. На основании опыта работы с мелкими лабораторными животными можно отметить, что пол и возраст могут играть существенную роль в течении и функциональном исходе ишемии головного мозга.

В большинстве описанных методик ишемию головного мозга вызывали у наркотизированных животных. Однако ряд исследований показал, что многие наркозные средства оказывают влияние на ход ишемического каскада, там самым искажая результаты эксперимента. Ввиду этого особый интерес представляет модель, предложенная Lapchak и др., при которой искусственные тромбы вводят через заранее подготовленный катетер животному в бодрствующем состоянии. В этом случае условия эксперимента оказываются максимально приближенными к реальной клинической ситуации и получаемые данные не искажаются эффектами наркозных средств.

Несмотря на то, что для кроликов (в отличие от грызунов) не предусмотрено поведенческих и функциональных тестов, таких как «Открытое поле» или «Приподнятый крестообразный лабиринт», существуют способы объективной оценки возникающего у них неврологического дефицита. К ним можно отнести нейрофизиологические методы (ЭЭГ, ВП и др.), а также биохимические исследования (например, определение уровня белков S100B и BDNF в плазме крови). Использование балльных шкал оценки неврологического статуса, данных МРТ и гистологических исследований позволяют дополнить и подтвердить данные, получаемые вышеуказанными методами.

Таким образом, способы моделирования ишемического инсульта у кроликов во многом схожи с таковыми у грызунов. При этом возможности выбора методов ишемизации значительно шире. Благодаря этому у кроликов можно воспроизводить различные клинические ситуации, что в совокупности с гирэнцефалическим строением их головного мозга повышает вероятность успешной трансляции результатов на человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Donkor E. Stroke in the 21st century: A snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. Stroke Res Treat. 2018;2018: 1-10. doi: 10.1155/2018/3238165

2. Murray C, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012;380(9859): 2197-2223. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61689-4

3. Торяник И.И., Колесник В.В. Унифицированный подход к созданию модели ишемического инсульта головного мозга в эксперименте на крысах линии Вистар // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10. – №.4 (32). [Torianik II, Kolesnik VV. Unified approach in creation of cerebral ischemic stroke model in Wistar rats. Aktual'ni problemi suchasnoï meditsini: Visnik ukraïns'koï medichnoï stomatologichnoï akademiï. 2010;10(4): 155-159]

4. Maeda K, Hata R, Hossmann K. Regional metabolic disturbances and cerebrovascular anatomy after permanent middle cerebral artery occlusion in C57Black/6 and SV129 mice. Neurobiol Dis. 1999;6(2): 101-108. doi: 10.1006/nbdi.1998.0235

5. Ito U, Hakamata Y, Yamaguchi T, Ohno K. Cerebral ischemia model using mongolian gerbils — comparison between unilateral and bilateral carotid occlusion models. Brain Edema XV. 2013: 17-21. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6_3

6. Kleinschnitz C, Fluri F, Schuhmann M. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. Drug Des Devel Ther. 2015: 3445. doi: 10.2147/dddt.s56071

7. Hoyte L, Kaur J, Buchan A. Lost in translation: taking neuroprotection from animal models to clinical trials. Exp Neurol. 2004;188(2): 200-204. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.008

8. Jeon J, Jung H, Jang H et al. Canine model of ischemic stroke with permanent middle cerebral artery occlusion: clinical features, magnetic resonance imaging, histopathology, and immunohistochemistry. J Vet Sci. 2015;16(1): 75. doi: 10.4142/jvs.2015.16.1.75

9. García JH, Kalimo H, Kamijyo Y, Trump BF. Cellular events during partial cerebral ischemia. I. Electron microscopy of feline cerebral cortex after middle-cerebral-artery occlusion. Virchows Arch B Cell Pathol. 1977;25(3): 191-206

10. Zhang L, Cheng H, Shi J, Chen J. Focal epidural cooling reduces the infarction volume of permanent middle cerebral artery occlusion in swine. Surg Neurol. 2007;67(2): 117-121. doi: 10.1016/j.surneu.2006.05.064

11. Boltze J, Förschler A, Nitzsche B et al. Permanent middle cerebral artery occlusion in sheep: a novel large animal model of focal cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2008;28(12): 1951-1964. doi: 10.1038/jcbfm.2008.89

12. Ji X, Zhao B, Shang G et al. A more consistent intraluminal rhesus monkey model of ischemic stroke. Neural Regen Res. 2014;9(23): 2087. doi: 10.4103/1673-5374.147936

13. Sorby-Adams A, Vink R, Turner R. Large animal models of stroke and traumatic brain injury as translational tools. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2018;315(2): R165-R190. doi: 10.1152/ajpregu.00163.2017

14. Liu F, McCullough L. Middle cerebral artery occlusion model in rodents: methods and potential pitfalls. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011;2011: 1-9. doi: 10.1155/2011/464701

15. Chen F, Long Z, Yin J, Zuo Z, Li H. Isoflurane post-treatment improves outcome after an embolic stroke in rabbits. PLoS ONE. 2015;10(12): e0143931. doi: 10.1371/journal.pone.0143931

16. Culp W, Brown A, Lowery J, Arthur M, Roberson P, Skinner R. Dodecafluoropentane emulsion extends window for tPA therapy in a rabbit stroke model. Mol Neurobiol. 2015;52(2): 979-984. doi: 10.1007/s12035-015-9243-x

17. Hao C, Ding W, Xu X et al. Effect of recombinant human prourokinase on thrombolysis in a rabbit model of thromboembolic stroke. Biomed Rep. 2017. doi: 10.3892/br.2017.1013

18. Lapchak P, Boitano P, Bombien R et al. CNB-001, a pleiotropic drug is efficacious in embolized agyrencephalic New Zealand white rabbits and ischemic gyrencephalic cynomolgus monkeys. Exp Neurol. 2019;313: 98-108. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.11.010

19. Arthur M, Brown A, Carlson K, Lowery J, Skinner R, Culp W. Dodecafluoropentane improves neurological function following anterior ischemic stroke. Mol Neurobiol. 2016;54(6): 4764-4770. doi: 10.1007/s12035-016-0019-8

20. English J, Hetts S, El-Ali A et al. A novel model of large vessel ischemic stroke in rabbits: microcatheter occlusion of the posterior cerebral artery. J Neurointerv Surg. 2014;7(5): 363-366. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011063

21. Yang J, Liu H, Liu R. A modified rabbit model of stroke: evaluation using clinical MRI scanner. Neurol Res. 2009;31(10): 1092-1096. doi: 10.1179/174313209x405100

22. Yang L, Liu W, Chen R et al. In Vivo Bioimpedance spectroscopy characterization of healthy, hemorrhagic and ischemic rabbit brain within 10 Hz–1 MHz. Sensors. 2017;17(4): 791. doi: 10.3390/s17040791

23. Yamamoto K, Yoshimine T, Yanagihara T. Cerebral ischemia in rabbit: a new experimental model with immunohistochemical investigation. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1985;5(4): 529-536. doi: 10.1038/jcbfm.1985.80

24. Wakayama A, Graf R, Rosner G, Heiss WD. Deafferentation versus cortical ischemia in a rabbit model of middle cerebral artery occlusion. Stroke. 1989;20(8): 1071-1078. doi: 10.1161/01.str.20.8.1071

25. Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. Science. 1985;230(4731): 1289-1292. doi: 10.1126/science.3934754

26. Lapchak PA, Daley JT, Boitano PD. A blinded, randomized study of l-arginine in small clot embolized rabbits. Exp Neurol. 2015;266: 143-146. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.016

27. Culp WC, Woods SD, Brown AT et al. Three variations in rabbit angiographic stroke models. J Neurosci Methods. 2013;212(2): 322-328. doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.10.017

28. Meyer DM, Chen Y, Zivin JA. Dose-finding study of phototherapy on stroke outcome in a rabbit model of ischemic stroke. Neurosci Lett. 2016;630: 254-258. doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.038

29. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. – М.: Москва, 2015. [Gusev EI, Gekht AB. Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Moscow: Moskva; 2015. (In Russ).]

30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3). doi: 10.1161/str.0000000000000158

31. Feng L, Liu J, Chen J et al. Establishing a model of middle cerebral artery occlusion in rabbits using endovascular interventional techniques. Exp Ther Med. 2013;6(4): 947-952. doi: 10.3892/etm.2013.1248

32. Brown A, Woods S, Skinner R et al. Neurological assessment scores in rabbit embolic stroke models. Open Neurol J. 2013;7(1): 38-43. doi: 10.2174/1874205x01307010038

33. Lapchak P, Boitano P, de Couto G, Marbán E. Intravenous xenogeneic human cardiosphere-derived cell extracellular vesicles (exosomes) improves behavioral function in small-clot embolized rabbits. Exp Neurol. 2018;307: 109-117. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.06.007

34. Kawaguchi M, Furuya H. Neuroprotective effects of anesthetic agents. The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia. 2009;29(4): 358-363. doi: 10.2199/jjsca.29.358

35. Jörgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series Part 2. Prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. J Neurol Sci. 1969;9(2): 285-320. doi: 10.1016/0022-510x(69)90078-1

36. Blinc A, Kennedy SD, Bryant RG et al. Flow through clots determines the rate and pattern of fibrinolysis. Thromb Haemost. 1994;71(2): 230-235

37. Kirchhof K, Welzel T, Zoubaa S et al. New method of embolus preparation for standardized embolic stroke in rabbits. Stroke. 2002;33(9): 2329-2333. doi: 10.1161/01.str.0000027436.82700.73

38. Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. Acta Neuropathol. 2017;133(2): 245-261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0

39. Nagano H, Suzuki T, Hayashi M, Asano M. Cerebral microcirculatory changes after cerebral embolization induced by glass bead injection in rabbits. Angiology. 1992;43(8): 678-684. doi: 10.1177/000331979204300808

40. Winding O. Cerebral microembolization following carotid injection of dextran microspheres in rabbits. Neuroradiology. 1981;21(3): 123-126. https: //doi.org/10.1007/bf00339519

41. Molnár L, Hegedüs K, Fekete I. A new model for inducing transient cerebral ischemia and subsequent reperfusion in rabbits without craniectomy. Stroke. 1988;19(10): 1262-1266. doi: 10.1161/01.str.19.10.1262

42. Koizumi J, Yoshida Y, Nishigaya K, Kanai H, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. Effect of recirculation of the blood flow after ischemia on post-ischemic brain edema. Nosotchu. 1989;11(1): 11-17. doi: 10.3995/jstroke.11.11

43. Kong LQ, Xie JX, Han H, Liu HD. Improvements in the intraluminal thread technique to induce focal cerebral ischaemia in rabbits. J Neurosci Methods. 2004;137(2): 315-319. doi: 10.1016/j.jneumeth.2004.03.017

44. Nabavi D, Cenic A, Henderson S et al. Perfusion mapping using computed tomography allows accurate prediction of cerebral infarction in experimental brain ischemia. Stroke. 2001;32(1): 175-183. doi: 10.1161/01.str.32.1.175

45. Watson BD, Dietrich WD, Busto R et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann Neurol. 1985;17(5): 497-504. doi: 10.1002/ana.410170513

46. Macrae IM. Preclinical stroke research – advantages and disadvantages of the most common rodent models of focal ischaemia. Br J Pharmacol. 2011;164(4): 1062-1078. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01398.x

47. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yaksh TL. Intracellular brain pH, indicator tissue perfusion, electroencephalography, and histology in severe and moderate focal cortical ischemia in the rabbit. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1986;6(1): 71-78. doi: 10.1038/jcbfm.1986.9

48. Чадаев В.Е. Модельные объекты в медицине и ветеринарии //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №.3. – С. 140–145. [Chadaev VE. Model'nye ob'ekty v meditsine i veterinarii. Visnik problem biologiï i meditsini. 2012;2(3);140-145. (In Ukrainian).]

49. Нигматуллин Р.М. Происхождение и генетическая классификация пород кроликов // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2007. – Т. 11. – №.1. – С. 221–227. [Nigmatullin RM. The origin and genetic classification of rabbit breeds. Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2007; 11 (1): 221–227. (In Russ).]

50. Балакирев Н.А., Нигматуллин Р.М. Межпородная и внутрипородная разнотипичность кроликов и ее роль в селекции //Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 16. – №.4/2. – С. 1032–1039. [Balakirev NA, Nigmatullin RM. Interbreed and intrabreed variability in rabbits and its role in breeding. Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2012; 15 (4): 1032–1039. (In Russ).]

51. Балакирев Н.А., Нигматуллин Р.М., Сушенцова М.А. Краниологические особенности кроликов разных пород //Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – №.7. – С. 38–41. [Balakirev NA, Nigmatullin RM, Sushentsova MA. Craniological peculiarities of different breeds of rabbits. Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya. 2017; (7): 38–41. (In Russ).]

52. Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS et al. Gender-linked brain injury in experimental stroke. Stroke. 1998;29(1): 159-166. doi: 10.1161/01.str.29.1.159

53. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Справочник. / Под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. – СПб.: ЛЕМА, 2013. [Makarov VG, Makarova MN, editors. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy ehksperimental'nykh zhivotnykh. Spravochnik. Saint Petersburg: LEMA; 2013. (In Russ).]

54. Peeters ME, Gil D, Teske E et al. Four methods for general anaesthesia in the rabbit: a comparative study. Lab Anim. 1988;22(4): 355-360. doi: 10.1258/002367788780746197

55. Flecknell PA, Roughan JV, Hedenqvist P. Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. Lab Anim. 1999;33(1): 41-46. doi: 10.1258/002367799780578516

56. Murthy VS, Zagar ME, Vollmer RR, Schmidt DH. Pentobarbital-induced changes in vagal tone and reflex vagal activity in rabbits. Eur J Pharmacol. 1982;84(1-2): 41-50. doi: 10.1016/0014-2999(82)90155-8

57. Field KJ, White WJ, Lang CM. Anaesthetic effects of chloral hydrate, pentobarbitone and urethane in adult male rats. Lab Anim. 1993;27(3): 258-269. doi: 10.1258/002367793780745471

58. Field KJ, Lang CM. Hazards of urethane (ethyl carbamate): a review of the literature. Lab Anim. 1988;22(3): 255-262. doi: 10.1258/002367788780746331

59. Karasu A, Altuğ N, Aslan L et al. Evaluation of the anesthetic effects of xylazine-ketamine, xylazine-tiletamine-zolazepam and tiletamine-zolazepam using clinical and laboratory parameters in rabbits. Med Weter. 2018;74(10): 646-652. doi: 10.21521/mw.6119

60. Popilskis SJ, Oz MC, Gorman P et al. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. Lab Anim Sci. 1991;41(1): 51-53.

61. Силачев Д.Н. и др. Влияние наркозных препаратов на эффективность удаленного ишемического прекондиционирования //Биохимия. – 2017. – Т. 82. – №.9. – С. 1296–1308. [Silachev DN, Usatikova EA, Pevzner IB et al.

Effect of anesthetics on efficiency of remote ischemic preconditioning. Biochemistry (Moscow). 2017;82(9): 1296-1308. (In Russ).] https: //doi.org/10.1134/S0006297917090036

62. Li H, Yin J, Li L et al. Isoflurane postconditioning reduces ischemia-induced nuclear factor-κB activation and interleukin 1β production to provide neuroprotection in rats and mice. Neurobiol Dis. 2013;54: 216-224. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.014

63. Brown AT, Skinner RD, Flores R et al. Stroke location and brain function in an embolic rabbit stroke model. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2010;21(6): 903-909. doi: 10.1016/j.jvir.2010.02.023

64. Brown AT, Arthur MC, Nix JS et al. Dodecafluoropentane emulsion (DDFPe) decreases stroke size and improves neurological scores in a permanent occlusion rat stroke model. Open Neurol J. 2014;8(1): 27-33. doi: 10.2174/1874205x01408010027

65. Spilker J, Kongable G, Barch C et al. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. J Neurosci Nurs. 1997;29(6): 384-92.

66. Rasool N, Faroqui M, Rubinstein EH. Lidocaine accelerates neuroelectrical recovery after incomplete global ischemia in rabbits. Stroke. 1990;21(6): 929-935. doi: 10.1161/01.str.21.6.929

67. Lazarewicz JW, Pluta R, Salinska E, Puka M. Beneficial effect of nimodipine on metabolic and functional disturbances in rabbit hippocampus following complete cerebral ischemia. Stroke. 1989;20(1): 70-77. doi: 10.1161/01.str.20.1.70

68. Farias LA, Smith EE, Markov AK. Prevention of ischemic-hypoxic brain injury and death in rabbits with fructose-1,6-diphosphate. Stroke. 1990;21(4): 606-613. doi: 10.1161/01.str.21.4.606

69. Scavini C, Rozza A, Bo P et al. Kappa-opioid receptor changes and neurophysiological alterations during cerebral ischemia in rabbits. Stroke. 1990;21(6): 943-947. doi: 10.1161/01.str.21.6.943

70. Wang DD, Bordey A. The astrocyte odyssey. Prog Neurobiol. 2008. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.015

71. An SA, Kim J, Kim OJ et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. Clin Biochem. 2013;46(9): 710-715. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.005

72. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. Ann Emerg Med. 2012;59(3): 209-218. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.07.027

73. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. Clin Biochem. 2012;45(16-17): 1302-1307. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094

74. Liu Y, Dargusch R, Maher P, Schubert D. A broadly neuroprotective derivative of curcumin. J Neurochem. 2008;105(4): 1336-1345. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05236.x

75. Ma L, Harada T, Harada C et al. Neurotrophin-3 is required for appropriate establishment of thalamocortical connections. Neuron. 2002;36(4): 623-634. doi: 10.1016/s0896-6273(02)01021-8

76. Małczyńska P, Piotrowicz Z, Drabarek D, et al. Rola mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) w procesach neurodegeneracji oraz w mechanizmach neuroregeneracji wywołanej wzmożoną aktywnością fizyczną. Postępy Biochemii. 2019;65(1): 2-8. (in Polish). doi: 10.18388/pb.2019_251

77. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, et al. Comparative evaluation of two methods for studies of experimental focal ischemia: magnetic resonance tomography and triphenyltetrazoleum detection of brain injuries. Bull Exp Biol Med. 2009;147(2): 269-272. doi: 10.1007/s10517-009-0489-z

Информация об авторах

Юрий Игоревич Сысоев – старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник ИТБМ СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: susoyev92@mail.ru

Вероника Александровна Приходько – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Дмитрий Юрьевич Ивкин – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России; начальник Центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Сергей Владимирович Оковитый – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Author information

Yuriy I. Sysoev – senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University; research officer at Institute of Translational Biomedicine, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: susoyev92@ mail.ru

Veronika A. Prikhodko – graduate student at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Dmitriy Y. Ivkin – PhD of Biological Sciences , Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University; head of Center of Experimental Pharmacology of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi – PhD in Medicine, Professor, head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Для заметок

УДК: 615.03
DOI: 10.17816/phf18519

Разработка алгоритма создания нового препарата.
Стадия 1: Фармацевтическая разработка

А.В. Басевич[1], А.С. Дзюба[2], И.Е. Каухова[1], П.И. Андреева[1]
[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] АО «Фармпроект», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Для оптимизации процесса фармацевтической разработки необходимо учитывать временные рамки процессов, а также отслеживать все его ключевые этапы. Для этого необходимо разработать алгоритм проведения исследований, учитывая современный подход к фармацевтической разработке – концепцию Quality by Design.

Целью данной работы было составить алгоритм действий при проведении исследования при разработке нового лекарственного препарата, который можно применять в производственном процессе.

Для построения алгоритмов использовались блок-схемы. Для учета временных рамок процессов использовалась временная диаграмма Гантта.

Изучен процесс фармацевтической разработки при запуске нового препарата - дженерика на действующем фармацевтическом предприятии. Предложен алгоритм действий персонала при проведении исследования с учетом концепции Quality by Design. Разработаны временная схема Гантта и контрольная карта руководителя проекта для процесса фармацевтической разработки препарата-дженерика.

На основании результатов работы был предложен алгоритм действий при проведении исследования при разработке нового лекарственного препарата, который можно применять в производственном процессе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фармацевтическая разработка, дженерик, алгоритм, quality by design, качество через разработку.

Creating new drugs design patterns. Step one. Pharmaceutical development

A. V. Basevich[1], A.S. Dzjuba[2], I.E. Kaukhova[1], P.I. Andreeva[1]
[1] Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russian Federation;
[2] JSC «Farmproekt», St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

To optimize the process of pharmaceutical development, it is necessary to take into account the timeframes of the processes and to track all its key stages. To do this, it is necessary to create an algorithm for conducting research, taking into account the modern approach to pharmaceutical development — the concept of Quality by Design.

The aim of this work was to create an algorithm of actions in conducting research when developing a new drug that can be used in the production process.

Flowcharts were used for depicting algorithms. To account the timeframes of the processes, a Gantt diagram was used.

The process of pharmaceutical development when launching a new generic drug has been studied at an operating pharmaceutical company. An algorithm for the actions of staff involved in research is proposed The algorithm minds the concept of Quality by Design. A temporary Gannta scheme and a project manager's control card for the process of pharmaceutical development of a generic drug have been developed.

Based on the results of the work, an algorithm of actions in conducting research when developing a new drug that can be used in the production process was proposed.

KEYWORDS

Pharmaceutical development, generic, algorithm, quality by design.

Введение

Процесс реализации нового производства препарата-дженерика можно разделить на три основные стадии:

1. Фармацевтическая разработка.
2. Внедрение препарата на производство.
3. Формирование регистрационного досье на препарат.

Цель данной работы – подробно рассмотреть стадию фармацевтической разработки и разработать алгоритм действий при проведении исследования в ходе разработки нового лекарственного препарата, который можно применять в производственном процессе.

На основе данного алгоритма процесс фармацевтической разработки может быть разделен на пять этапов и оптимизирован. Руководитель проекта сможет контролировать процесс.

Производство препаратов - дженериков — это наиболее распространенный путь, который сегодня выбирают многие фармацевтические компании, потому как именно препарат-дженерик позволяет компании быстро выйти на фармацевтический рынок [1]. Фармацевтическая разработка требует взаимодействия разных подразделений производства, которые работают в параллели друг с другом. Поэтому необходима разработка алгоритма для оптимизации процесса. Важно учитывать временные рамки, что позволит сократить сроки введения препарата на производство.

Стоит отметить, что современный подход к разработке включает в себя использование международной концепции Quality by Design (QbyD). Данная концепция является ключевым тезисом гармонизированного руководства ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», разработанного в рамках Международной конференции по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH – International Conference Harmonization) [2].

Главная цель Руководства ICH Q8: дать методические указания по проведению исследований в ходе фармацевтической разработки. Данный документ носит рекомендательный характер.

Ключевой тезис Руководства ICH Q8: качество не может быть вложено в продукт путем его тестирования после завершения производственного цикла. Оно должно учитываться в нем с начала разработки проекта и на протяжении всех этапов разработки и производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Блок-схема

Блок-схема является графическим представлением алгоритма решения задачи. Блок-схема алгоритма – графическое изображение алгоритма в виде связанных между собой с помощью стрелок (линий перехода) блоков – графических символов, каждый из которых соответствует одному шагу алгоритма. Внутри блока дается описание соответствующего действия [12].

В табл. 1. отображены основные элементы блок-схем, используемые в работе, в соответствии с ГОСТ 19.701-90. «Схемы алгоритмов, программ, данных и систем. Обозначения условные и правила выполнения» [11].

Таблица 1. Основные элементы блок-схем

Table 1. The main elements of the flowcharts

Название	Обозначение	Функции
Терминатор		Обозначает вход во внешнюю среду или выход из нее. Чаще всего используется как начало и конец алгоритма. В блоке указывается соответствующее действие.
Процесс		Обозначает действие или последовательность действий, изменяющих значение, форму представления или размещения данных [12].
Решение		Обозначает переход управления по какому-либо условию. В блоке указываются определяемые вопрос, условие или сравнение.

Временная диаграмма Гантта

Временная диаграмма Гантта – это вид столбчатых диаграмм, используемый для наглядного представления графика работ при выполнении какого-либо проекта. Данная диаграмма позволяет отследить не только список необходимых работ, но также последовательность их выполнения и временные сроки проведения процессов. Диаграмма используется вместе с принципами управления проектами.

На вертикальной оси диаграммы отображаются задачи, которые необходимо выполнить, а на горизонтальной – временные интервалы. Ширина полосы на диаграмме представляет продолжительность какой-либо задачи. Ее начало соответствует времени начала задачи, а конец – времени окончания.

Также существует понятие «вехи». Веха отображает связь между двумя или несколькими последовательными задачами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка алгоритма проведения исследований в R&D с учетом QbyD

В ходе исследований была изучена работа производственных отделов действующего фармацевтического предприятия, принимающих участие в фармацевтической разработке, а также проанализирован отчет по фармацевтической разработке одного из препаратов. На основании полученных данных по взаимодействию отделов и с учетом концепции QbyD был разработан алгоритм проведения фармацевтической разработки. Все действия на первой стадии фармацевтической разработки разбиты на пять этапов.

Алгоритм включает в себя следующую последовательность действий персонала.

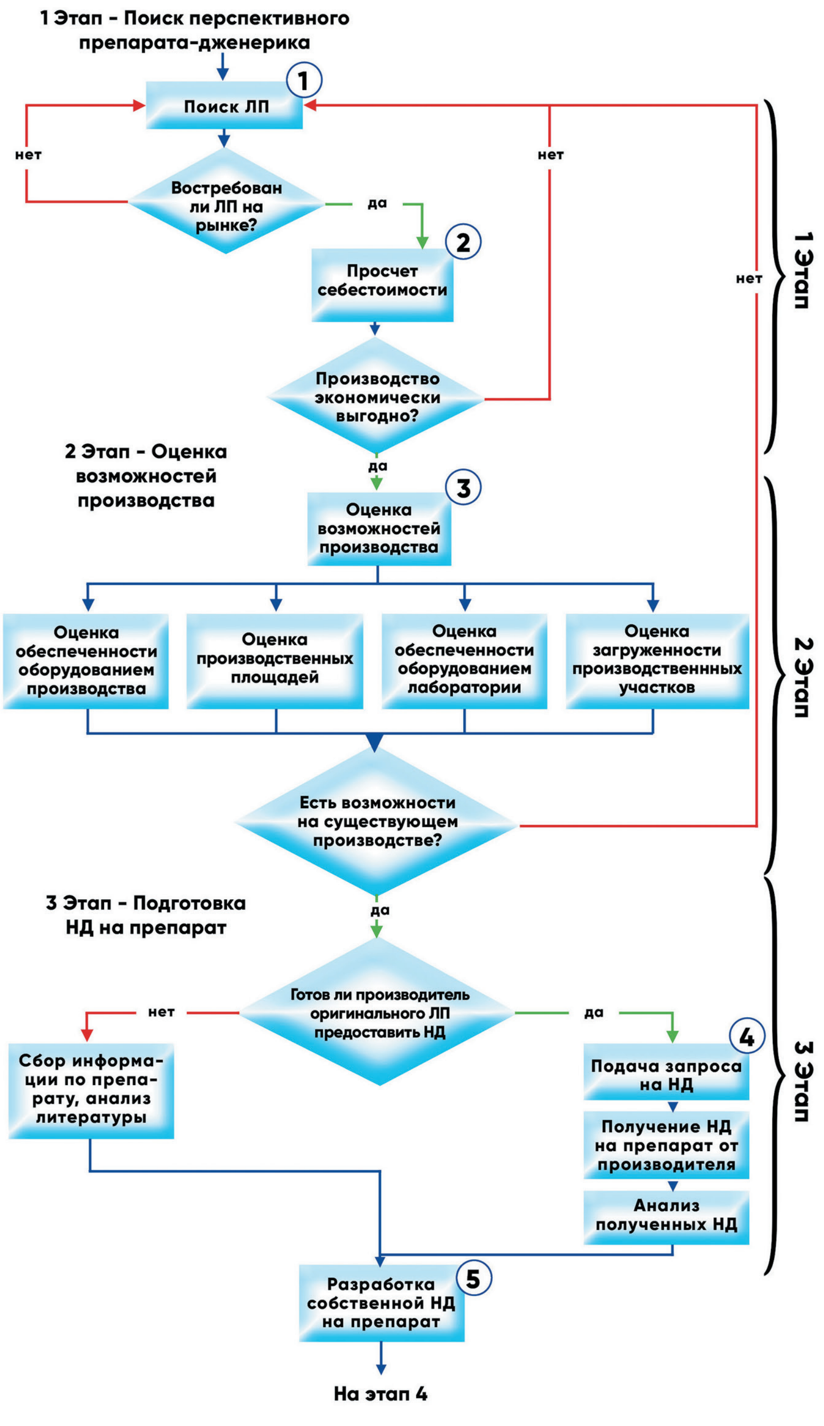


Рисунок 1. Первый, второй и третий этапы фармацевтической разработки

Figure 1. The first, second and third stages of pharmaceutical development

На рис. 1 представлена часть алгоритма, отражающая первый, второй и третий этапы процесса фармацевтической разработки.

Первый этап – поиск перспективного препарата-дженерика. За выполнение данного этапа ответственны отдел маркетинга и отдел разработки и развития. Отдел разработки и развития и отдел маркетинга оценивают состояние фармацевтического рынка. Если проект признается экономически выгодным, то информацию о лекарственном препарате и его возможной технологии производства передают в технологический отдел.

На данном этапе было выделено два момента принятия решения: определение востребованности препарата на фармацевтическом рынке и предварительный просчет себестоимости производства препарата. Соответствующие этим решения контрольные точки (обозначены, соответственно, «1» и «2») – это «Утверждение перспективности производства препарата» и «Утверждение экономической выгоды производства», информацию о которых передают руководителю проекта по разработке препарата (далее – руководитель проекта) начальник отдела маркетинга и начальник финансового отдела, соответственно.

Второй этап – оценка возможностей производства. Данный этап осуществляется в технологическом отделе. Специалист технологического отдела оценивает предложенный препарат и делает выводы о теоретической возможности реализации производства с учетом имеющегося на данном предприятии оборудования и о том, будет ли это целесообразно, учитывая загруженность тех или иных линий производства. Также оценивается достаточность оснащения оборудованием аналитической лаборатории и производственных площадей предприятия.

После вынесения положительного заключения по всем четырем видам оценки, представленным на схеме, происходит переход на следующий этап, на котором начинается непосредственная работа с препаратом. При отрицательном заключении на уровне одной из оценок идея производства данного препарата отклоняется.

В соответствующей части иллюстрируется принятие начальником технологического отдела комплексного решения, то есть оценка возможностей производства, включающая оценку обеспеченности производства и лабораторий необходимым оборудованием, оценку достаточности производственных площадей и оценку загруженности конкретных производственных участков. Можно выделить контрольную точку (обозначена «3») – «Подтверждение возможности производства». Информацию о таком подтверждении начальник технологического отдела предоставляет руководителю проекта.

На третьем этапе в алгоритме можно выделить одно решение – вопрос о готовности производителя оригинального препарата предоставить нормативную документацию (далее – НД) на препарат. При ответе на этот вопрос возникают два варианта событий, в одном из которых (ответ положительный) появляется контрольная точка (обозначена «4») – «Формирование запросов на НД», о чем уполномоченный сотрудник должен проинформировать руководителя проекта. Еще одна важная контрольная точка на данном этапе (обозначена «5») – «Проверка разработанной НД на препарат». После разработки НД начальник аналитической лаборатории информирует об этом руководителя проекта.

Четвертый этап – подготовка сырьевой базы. Четвертый этап начинается с составления возможных вариантов состава. Результатом разработки, как правило, являются несколько составов препарата, подобранные, например, в случае производства таблеток, для разных технологий приготовления гранулята – влажной и сухой грануляции.

Далее во взаимодействии с отделом закупок определяются конкретные поставщики сырья.

Когда все поставщики вспомогательных веществ (ВВ) и активной фармацевтической субстанции (АФС) утверждены, формируется окончательная база сырья на препарат.

Составляется собственная НД на сырье, в которую, помимо параметров производителя, вносятся требования к сырью от предприятия.

Алгоритм, отражающий четвертый этап фармацевтической разработки, представлен на рис. 2.

На четвертом этапе в алгоритме было выделено три блока решения – оценка наличия необходимых вспомогательных веществ, стандартных образцов (СО) и колонок на складе предприятия, оценка качества активной фармацевтической субстанции и оценка качества вспомогательных веществ. Контрольными точками данного этапа являются:

1. «Проверка перечня теоретических вариантов состава» (обозначена «6»). Руководитель проекта должен проверить составы, предоставленные инженером по разработке.
2. «Определение возможных поставщиков сырья» (обозначена «7»). Их перечень сообщает руководителю проекта начальник отдела закупок.
3. «Утверждение поставщиков сырья» (обозначена «8»). После успешного утверждения поставщиков начальник отдела закупок информирует руководителя проекта.
4. «Утверждение сырьевой базы» (обозначена «9»). Окончательную сырьевую базу утверждает начальник отдела закупок при согласовании с руководителем проекта.

Наконец, пятый этап – это непосредственно фармацевтическая разработка.

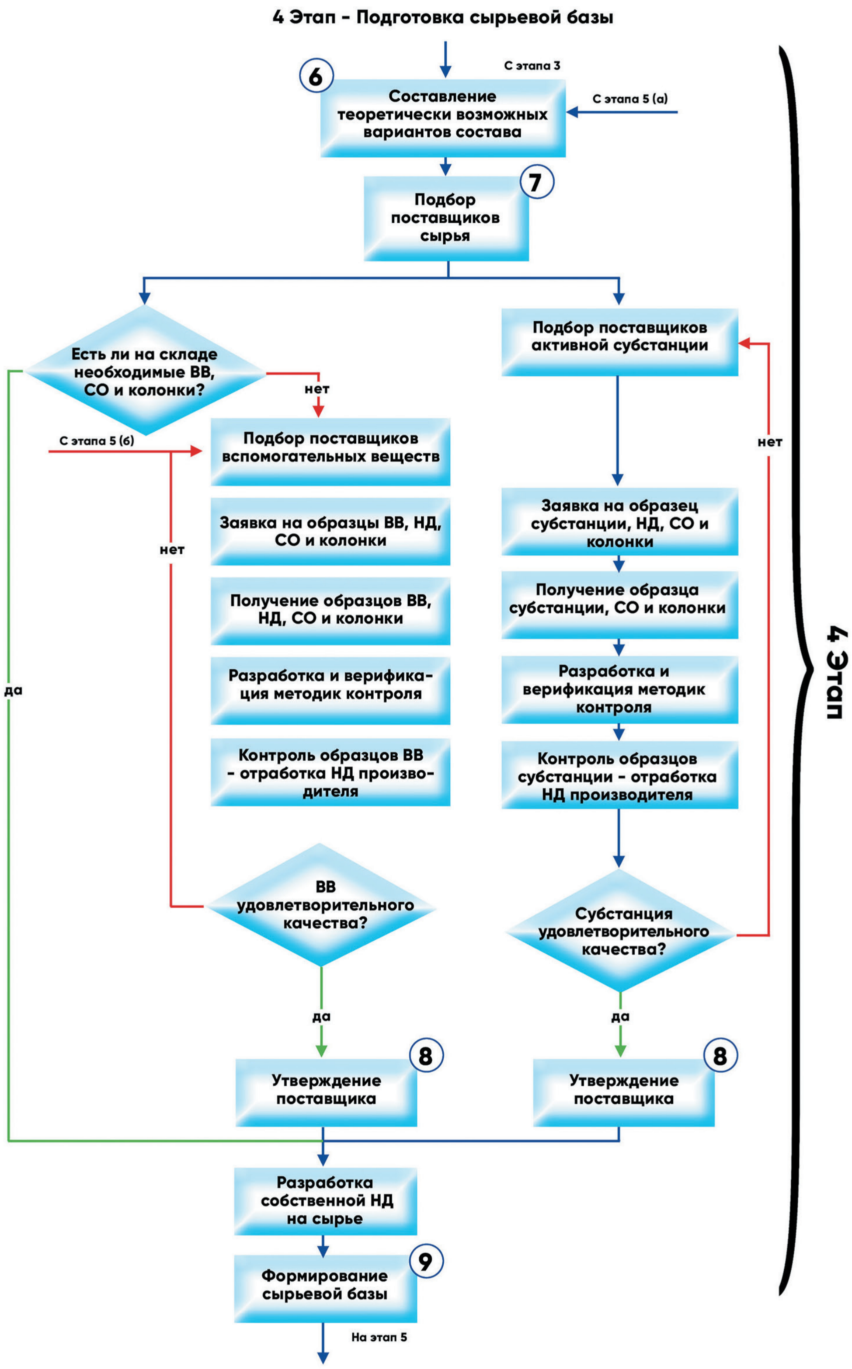


Рисунок 2. Четвертый этап фармацевтической разработки - подготовка сырьевой базы

Figure 2. The fourth stage of pharmaceutical development - preparation of the raw material base

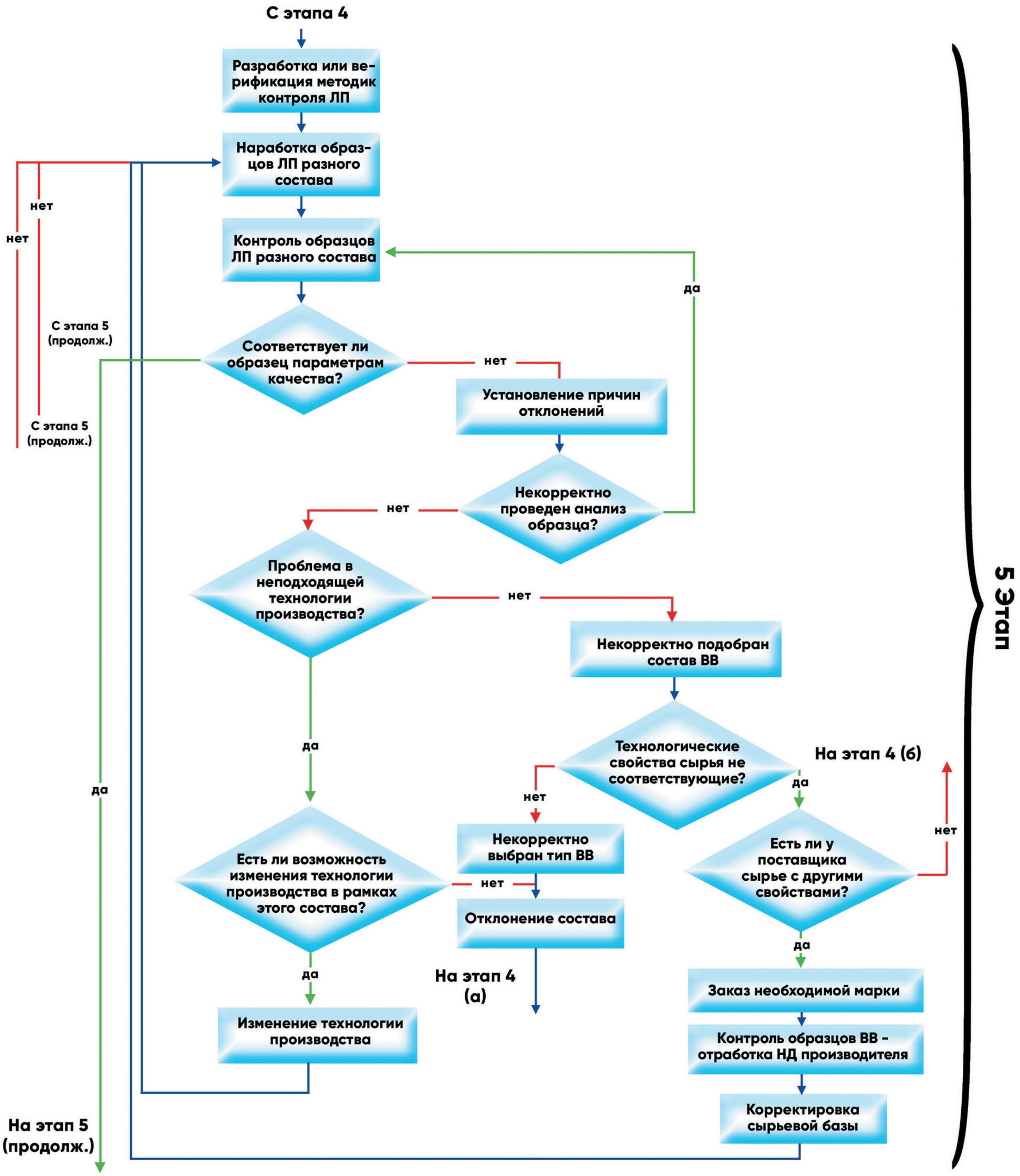


Рисунок 3. Пятый этап фармацевтической разработки

Figure 3. The fifth stage of pharmaceutical development

Полученные при наработке образцы подвергаются испытаниям по НД, по результатам которых вносятся корректировки в состав и в технологию производства.

Проверка образцов на соответствие НД является наиболее критичным процессом на данном этапе, так как отклонения сложно предсказать и проконтролировать.

Существует два принципиально разных варианта исправления несоответствия НД:

- изменение в составе вспомогательных веществ;
- изменение в технологических параметрах производства.

Многие показатели НД напрямую зависят от технологических параметров процесса. Поэтому первоначально необходимо подобрать параметры в рамках допустимых диапазонов.

Если изменение технологических параметров не принесло желаемого результата, следует обратить внимание на свойства сырья.

Первая часть алгоритма, соответствующего пятому этапу, представлена на рис. 3.

Далее образцы составов, прошедших испытания по НД, передают в микробиологическую лабораторию, где проводится испытание ускоренной стабильности. При получении положительных результатов устанавливается срок годности препарата.

Затем из всех вариантов состава выбирается оптимальный. Инженер по разработке утверждает его при согласовании с начальником отдела разработки и развития. Утверждается НД на препарат, после чего наработки по технологии производства передаются в отдел главного технолога для определения конкретного оборудования, которое будет задействовано в производстве. После выбора оборудования экономический отдел производит расчет затрат с учетом всех выбранных параметров.

Генеральный директор предприятия утверждает решение о выпуске препарата.

Наконец, сотрудник отдела контроля качества составляет программу испытаний долгосрочной стабильности препарата, а инженер, проводивший разработку, составляет отчет о разработке препарата.

Продолжение алгоритма, отражающего пятый этап, представлено на рис. 4.

На пятом этапе в алгоритме было выделено несколько последовательных блоков решения: определение соответствия препарата параметрам качества, за которым следует сначала определение корректности проведенного анализа. Затем – выявление причин отклонений: определение правильности технологии производства и возможности ее исправления (если требуется), определение соответствия технологических свойств сырья с последующим определением необходимости поиска нового поставщика. Самым последним блоком решения выделено окончательное определение экономической выгоды производства с учетом выбранной технологии. Контрольные точки пятого этапа:

1. «Утверждение оптимального состава» (обозначена «10»). Инженер, проводивший разработку, выбирает оптимальный состав препарата и утверждает его с руководителем проекта.
2. «Утверждение НД на препарат» (обозначена «11»). Утверждает начальник аналитической лаборатории, который информирует руководителя проекта.
3. «Подтверждение возможности реализации

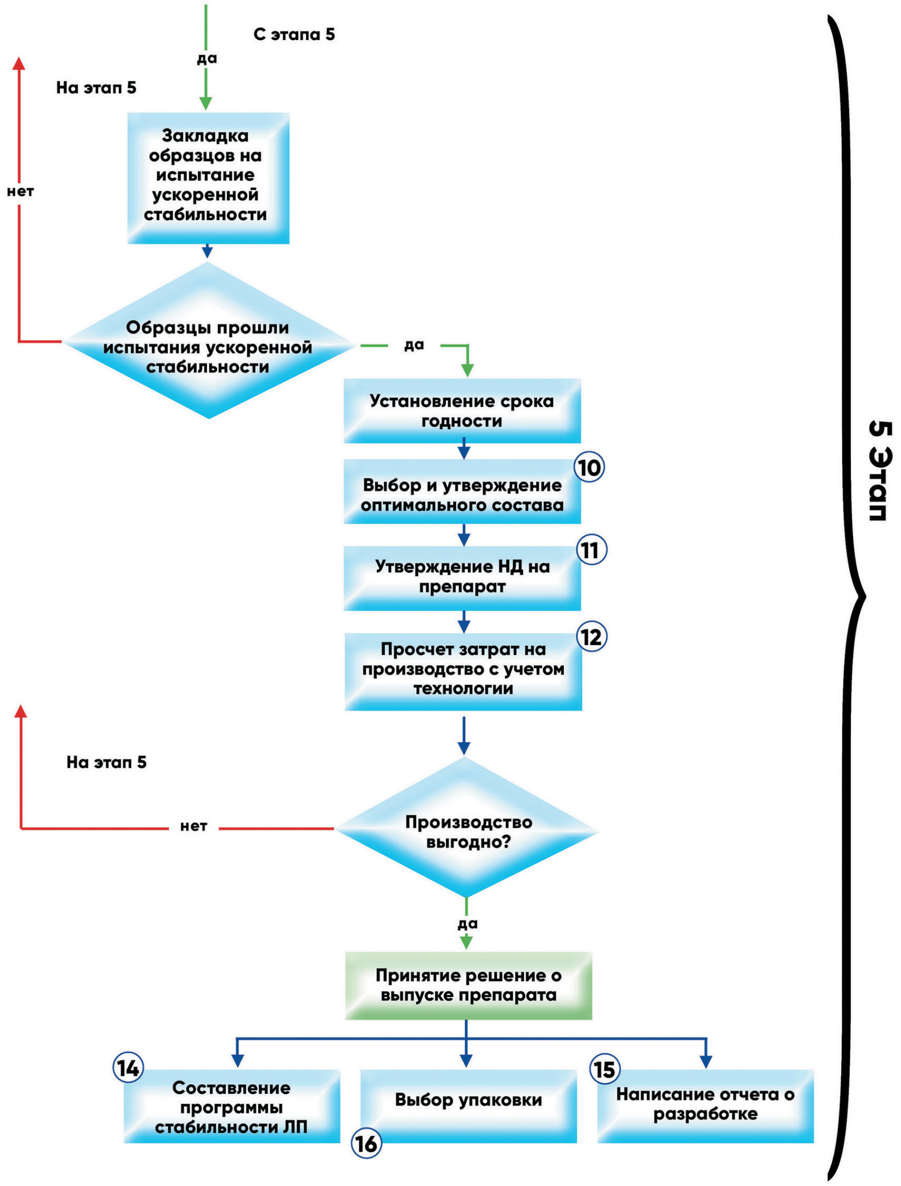


Рисунок 4 . Пятый этап фармацевтической разработки (продолжение)

Figure 4 The fifth stage of pharmaceutical development (continued) производства с учетом технологии» (обозначена «12»). Экономический отдел выполняет расчеты, и его начальник передает сведения руководителю проекта.

4. «Принятие решения о выпуске препарата» (обозначена «13»). Решение о дальнейшем внедрении препарата на производство принимается генеральным директором при согласовании с руководителем проекта.

5. «Предоставление программы стабильности» (обозначена «14»). Начальник ОКК предоставляет данные о программе стабильности препарата руководителю проекта.

6. «Предоставление отчета о разработке» (обозначена «15»). Инженер, проводивший разработку, оформляет отчет о разработке и информирует руководителя проекта об успешном завершении процесса фармацевтической разработки.

7. «Утверждение упаковки» (обозначена «16»). Сотрудник, ответственный за согласование упаковки, информирует руководителя проекта.

КОНТРОЛЬНАЯ КАРТА РУКОВОДИТЕЛЯ ПРОЕКТА

Для того чтобы позволить руководителю проект контролировать процесс разработки, была создана контрольная карта руководителя проекта, представленная в виде табл. 2. Разработка карты велась с учетом всех данных, полученных в результате анализа действующего процесса фармацевтической разработки на предприятии. В данной таблице отражены временные рамки процессов, выделенные ранее контрольные точки процессов, а также распределение ответственности с указанием конкретных отделов и должностей. Такая контрольная карта позволит руководителю проекта отследить и зафиксировать все ключевые события, происходящие в процессе фармацевтической разработки. Она иллюстрирует результаты всей деятельности по фармацевтической разработке.

Перечень контрольных точек процесса фармацевтической разработки с их порядковыми номерами:

1. Утверждение перспективности производства препарата.
2. Утверждение экономической выгоды производства препарата.
3. Подтверждение возможности производства.
4. Формирование запросов на НД.
5. Проверка разработанной НД на препарат.
6. Проверка перечня теоретических вариантов состава.
7. Определение возможных поставщиков сырья.
8. Утверждение поставщиков сырья.
9. Утверждение сырьевой базы.
10. Утверждение оптимального состава на основе испытаний стабильности.
11. Утверждение НД на препарат.
12. Подтверждение возможности реализации производства с учетом технологии.
13. Принятие решение о выпуске препарата.
14. Предоставление программы стабильности.
15. Утверждение упаковки.
16. Предоставление отчета о разработке.

Таблица 2. Контрольная карта руководителя проекта

Table 2. Project Manager Checklist

Этап 1. Поиск перспективного препарата. Начало 01.01.XX		**Контрольная точка**	**Ответственный отдел**	**Должность ответственного**	**Дата проверки**	**Примечания**
X-01.01.XX	Поиск препарата	Утверждение перспективности производства препарата	Отдел маркетинга	Начальник отдела маркетинга		
01-02.01.XX	Просчет себестоимости производства	Утверждение экономической выгоды производства препарата	Финансовый отдел	Начальник финансового отдела		
Этап 2. Оценка возможностей производства. Начало 02.01.XX						
02-03.01.XX	Анализ возможностей предприятия	Подтверждение возможности производства	Технологический отдел	Главный технолог		
Этап 3. Подготовка НД на препарат. Начало 03.01.XX						
03-13.01.XX	Получение НД на препарат	Формирование запросов на НД	Отдел контроля качества	Начальник отдела контроля качества		
13-18.01.XX	Анализ НД на препарат	-	Отдела контроля качества	Начальник отдела контроля качества		
18-28.01.XX	Разработка собственной НД на препарат	Проверка разработанной НД на препарат	Отдел контроля качества	Начальник отдела контроля качества		

Этап 4. Подготовка сырьевой базы. Начало 28.01.XX						
28.01-02.02. XX	Составление теоретически возможных вариантов состава препарата	Проверка перечня теоретических вариантов состава	Отдел разработки и развития	Инженер, проводящий разработку		
02-03.02.XX	Подбор поставщиков сырья	Определение возможных поставщиков сырья	Отдел закупок	Начальник отдела закупок		
03-06.02.XX	Заявка на образцы сырья	-	Отдел закупок	Начальник отдела закупок		
03-06.02.XX	Покупка СО, колонок	-	Отдел контроля качества	Начальник аналитической лаборатории		
06-13.02.XX	Входной контроль полученных образцов	-	Отдел контроля качества	Начальник аналитической лаборатории		
13.02-30.03. XX	Утверждение поставщиков	Утверждение поставщиков сырья	Отдел закупок	Начальник отдела закупок		
30.03-13.04. XX	Формирование сырьевой базы	Утверждение сырьевой базы	Отдел закупок	Начальник отдела закупок		
13.04-12.07. XX	Поставка сырья	-	Отдел закупок	Начальник отдела закупок		

Этап 5. Фармацевтическая разработка. Начало 12.07.XX						
13-20.04.XX	Разработка/ верификация методик контроля	-	Отдел контроля качества	Начальник аналитической лаборатории		
(13.04-12.07)-11.08	Наработка лабораторных образцов	-	Отдел разработки и развития	Инженер, производящий разработку		
11-18.08.XX	Контроль лабораторных образцов	-	Отдел контроля качества	Начальник аналитической лаборатории		
18-19.08.XX	Выбор оптимального состава препарата	Утверждение оптимального состава	Отдел разработки и развития	Инженер, производящий разработку		
19-20.08.XX	Оформление НД на препарат	Утверждение НД на препарат	Отдел контроля качества	Начальник отдела контроля качества		
20-21.08.XX	Расчет себестоимости производства с учетом технологии	Подтверждение возможности реализации производства с учетом технологии	Финансовый отдел	Начальник финансового отдела		
21-22.08.XX	Принятие решения о выпуске препарата	Принятие решения о выпуске препарата	Отдел разработки и развития	Руководитель проекта		
22.08-05.09. XX	Составление программы стабильности	Предоставление программы стабильности	Отдел контроля качества	Начальник отдела контроля качества		
22.08-05.09. XX	Составление отчета о разработке	Предоставление отчета о разработке	Отдел разработки и развития	Инженер, производящий разработку		
(13.04-22.08)-11.09.XX	Выбор упаковки	Утверждение упаковки	Отдел разработки и развития	Начальник отдела разработки и развития		

СХЕМА ГАНТТА ДЛЯ ПРОЦЕССА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

Для того чтобы учесть временные рамки процессов разработки, была составлена схема Гантта, представленная на рис. 5. На ней также можно проследить, какие отделы работают в параллели друг с другом. Каждый отдел обозначен определенным цветом. Продолжительность процесса (в днях) указана внутри полосы диаграммы. Рядом указаны контрольные точки. Перечень контрольных точек с их порядковыми номерами был представлен в работе ранее.

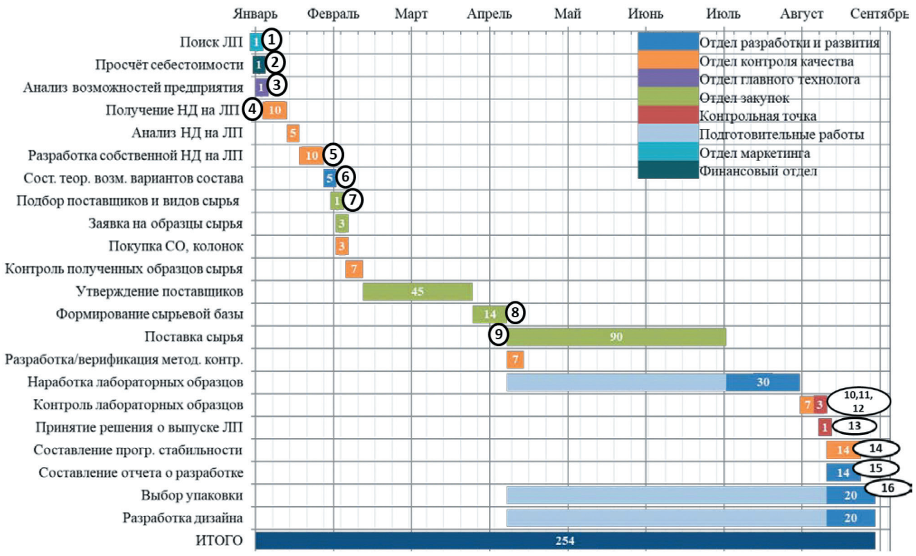


Рисунок 5.
Схема Гантта

Figure 5. Gantt chart

* цифры имеют условные значения

Отдельно на схеме выделены самые критичные контрольные точки, завершающие процесс фармацевтической разработки. Контрольные точки, отдельно обозначенные красным цветом после стадии контроля лабораторных образцов, означают, что происходит:

1) Утверждение состава.
2) Утверждение НД на препарат.
3) Просчет себестоимости с учетом технологии.

Отдельно обозначена контрольная точка, соответствующая принятию решения о выпуске препарата.

Общая продолжительность лабораторной разработки в представленном варианте – 254 дня, то есть около восьми с половиной месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проделанной работы на действующей производственной площадке был проведен анализ процесса разработки дженерика с учетом концепции QbyD.

Выявлены критические этапы процесса фармацевтической разработки на конкретном предприятии.

Впервые был разработан алгоритм действий при внедрении нового препарата на стадии разработки.

Составлена карта руководителя проекта, позволяющая упростить процесс фармацевтической разработки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быковский С., Василенко И., Демина Н. и др. Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. М.: Перо; 2015: 286.

2. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. ICH, 2017; 20.

3. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 №916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

4. Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

6. Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. Фармацевтическая отрасль. 2013, 36 (1) 79-86.

7. Александров А.В., Дынька Н.В., Жулинский В.А., Карпенко Н.В. ICH Q8: Управление рисками по качеству К.: Виалек, 2008; 44.

8. ICH. Quality implementation working Group on Q8, Q9 and Q10 questions & answers. ICH, 2010; 15.

9. Lawrence X. Yu, Gregory Amidon, Mansoor A. Khan, Stephen W. Hoag, James Polli, G. K. Raju, Janet Woodcock. Understanding Pharmaceutical Quality by Design (Product Design and Understanding). The AAPS Journal. 2014, 16 (4) 771-783. DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3

10. SchlindweinW. S., Gibson M. Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach. Leicester. John Wiley & Sons: 2018: 368.

11. ГОСТ 19.701-90 ЕСКД. Схемы алгоритмов, программ, данных и систем. Обозначения условные и правила выполнения.

12. Блок-схема алгоритма. Available at: http://shkolo.ru/blok-shema-algoritma/ (accessed 02.06.2019)

Информация об авторах

Анна Викторовна Басевич – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Анатолий Сергеевич Дзюба – канд. фармацевт. наук., руководитель отдела разработки и развития АО «Фармпроект»; e-mail: anatoly.dzuba@pharminnotech.com

Ирина Евгеньевна Каухова – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; irina.kaukhova@pharminnotech.com

Полина Иосифовна Андреева – магистрант, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; polina.andreeva@pharminnotech.com

Author information

Anna V. Basevich – PhD of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Industrial technology of medicines Department, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Anatoliy S. Dzjuba – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head of development Department, JSC «Farmproekt», Saint-Petersburg, Russia;
e-mail: ana-toly.dzuba@pharminnotech.com

Irina E. Kaukhova – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Industrial technology of medicines Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

Polina I. Andreeva – master student, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: polina.andreeva@pharminnotech.com

Для заметок

УДК: 663.1
DOI: 10.17816/phf18552

Анализ рисков в производстве лекарственных препаратов

А.Э. Габидова[1], **В.А. Галынкин**[2]
[1] Центр внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
[2] Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье показано, что все биотехнологические процессы состоят из четырех стадий, которые включают стадию получение биомассы (микроорганизмов), биомассы фитосырья (растения, лишайники) и биомассы сырья из животных; получение активной фармацевтической субстанции; получение готовой лекарственной формы; хранение и реализация АФС и ГЛС. Авторы предложили унифицированную и упрощенную технологическую последовательность, которая представляет жизненный цикл при производстве АФС и ГЛФ, демонстрируя потенциальные риски. Введение системы HACCP одновременно с системой GMP позволяет идентифицировать ККТ и, следовательно, анализировать продукт и управлять риском только в ККТ. Авторы предложили многоуровневую модель комплексной фармацевтической системы качества. Следует особенно подчеркнуть, что в любых внешних условиях получение лекарственных препаратов должно проводиться при строгом соблюдении системы GMP и HACCP и при строгом контроле всех видов риска, и в частности обязательно микробиологического риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Технологическая схема, унификация, жизненный цикл, микробиологический риск, фитопрепараты, фармацевтический риск, управление качеством, аллергизация, GMP, HACCP.

Risk Analysis in the Production of Medicines

A E. Gabidova[1], **V.A. Galynkin**[2]
[1] Center for the Implementation of Innovative Medical and Pharmaceutical Technologies Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov
[2] Saint Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article shows that all biotechnological processes consist of four stages which include the step of obtaining the biomass (micro-organisms), fitosyrya biomass (plants, lichens) and biomass from animal raw materials; obtaining the active pharmaceutical substance; obtaining the final dosage form; storage and sale of APS and SFS. The authors have proposed a unified and simplified process sequence that represents the life cycle of the production of APS and SFR, showing the potential risks. Introduction of the HACCP system at the same time to the GMP system allows the identification of CCPs and therefore to analyze the product and manage the risk only in the CCP. The authors have proposed a multi-level model of a complex of pharmaceutical quality system. It is necessary to emphasize that in all environmental conditions to obtain drugs should be carried out in strict compliance with GMP and HACCP system and under the strict control of all types of risk, and, in particular, be sure to microbiological risk.

KEYWORDS

technological scheme, harmonization, life cycle, microbiological risk, herbal, pharmaceutical risk management, quality management, allergy, GMP, HACCP.

Биотехнологическое производство лекарственных средств, при всем многообразии технологических схем получения разных по происхождению активных фармацевтических субстанций (АФС) и готовых лекарственных средств (ГЛС), может быть представлено как технологические процессы, состоящие из аналогичных стадий, что показано в исследовании [1].

Значительную часть используемых сегодня лекарственных препаратов представляют фитолекарства. В частности, упрощенная схема жизненного цикла фитолекарственных препаратов, изображенная на рис. 1, включает описание технологического процесса от стадии выращивания лекарственных растений до стадии получения АФС и ГЛС и реализации. В жизненный цикл включена стадия выращивания, переработки и хранения растительного сырья (прослеживаемость).

Исследование фундаментальных закономерностей развития растений в естественных условиях подтверждает, что все этапы роста растений происходят в окружении и при взаимодействии с микрофлорой, которая в дальнейшем, при производстве фитопрепаратов, и оказывается источником микробной контаминации. В связи с этим условия ведения производства и наличие различных рисков, в том числе анализ микробиологического риска на стадии прослеживаемости, позволяют выявить отличие микробной обсемененности одних и тех же растений, выращенных в различных климатических регионах РФ.

Жизненный цикл получения лекарственного препарата из фитосырья (растительного сырья) представляет собой единую систему, которая, кроме выращивания растений (биомассы), включает стадию выделения и очистки.

Процесс заготовки растительного сырья (сушка, консервирование) оказывает существенное влияние на количество микробов в сырье и их активность. Даже при соблюдении норм и правил заготовки лекарственных растений на корнях остается минимальное количество почвы, содержащей микроорганизмы (ризосферная микрофлора). На листьях и цветках присутствуют микроорганизмы воздуха (эпифитная микрофлора). Большинство фитопрепаратов представляют собой неочищенные комплексы, так как отсутствует схема очистки в галеновом производстве.

Анализ биотехнологических схем получения лекарственных препаратов позволяет резюмировать, что жизненный цикл производства лекарственных средств состоит из четырех стадий:

- получение биомассы (микроорганизмов), биомассы фитосырья (растения, лишайники) и биомассы сырья из животных;
- получение активной фармацевтической субстанции;
- получение готовой лекарственной формы;
- хранение и реализация.

Необходимо подготовить технологические схемы в соответствии с промышленными регламентами для категорий продукции или процессов, на которые распространяется система менеджмента безопасности продукции. Технологические схемы должны быть информативными для анализа возможного появления, повышения значимости или привнесения опасностей, угрожающих безопасности продукции. Унифицированная технология включает в себя:

Рисунок 1. Упрощенная диаграмма последовательности процесса, демонстрирующая потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС в жизненном цикле препаратов из растительного сырья

Figure 1. A simplified process flowchart demonstrating the potential risks in the production of APS and FPP in the life cycle of herbal preparations

а) последовательность и взаимодействие всех операций;

б) участки, на которых в технологическую линию вводятся сырьевые материалы, ингредиенты и полуфабрикаты;

в) участки, на которых выполняется переделка или переработка;

г) участки, на которых осуществляется выпуск или ликвидация конечной, промежуточной, побочной продукции и отходов.

В ходе проверки на месте должна быть проверена точность применения на отдельных участках технологических схем и их соответствие современному технологическому уровню. Подтвержденные технологические схемы следует сохранять и считать документами. Описание стадий процесса и мероприятий по управлению, параметры процесса и/или степень обязательности их соблюдения или процедуры, которые могут повлиять на безопасность продукции, должны быть установлены в той мере, насколько это необходимо для проведения анализа опасностей. Необходимо также определить внешние требования (например, требования, установленные органами государственного управления или потребителями), которые могут повлиять на выбор и степень обязательности мероприятий по управлению.

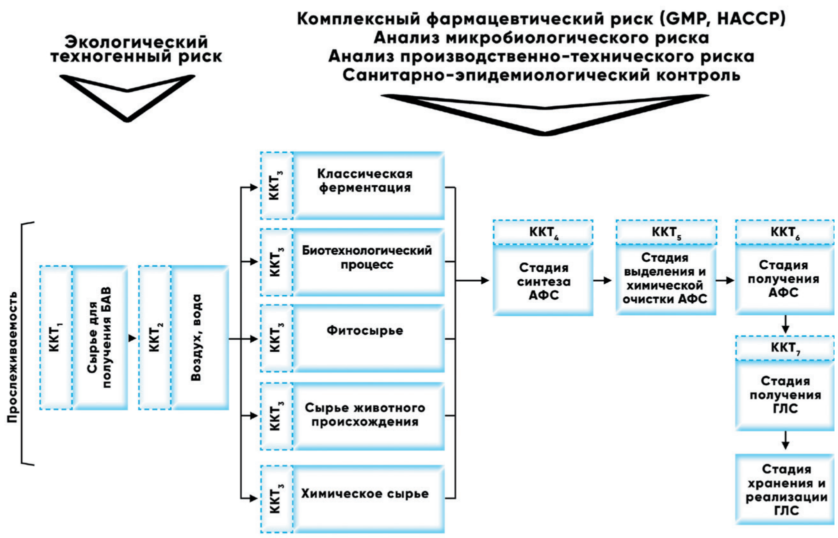


Рисунок 2
Унифицированная и упрощенная технологическая последовательность, демонстрирующая потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС

Figure 2. A unified and simplified process sequence that demonstrates the potential risks in the production of APS and FPP

Получение качественной и эффективной продукции обеспечивается наличием системы GMP (Good Manufacturing Practice, «Надлежащая производственная практика») с соблюдением фармацевтической системы качества (ФСК).

Фармацевтическая система качества – скоординированная деятельность по руководству и управлению фармацевтической компанией в отношении качества продукции. Эта система включает в себя целый ряд рисков, наступление которых угрожает выпуску высококачественного безопасного фармацевтического препарата.

Нам представляется необходимым пояснить, что нужно в жизненном цикле анализировать и

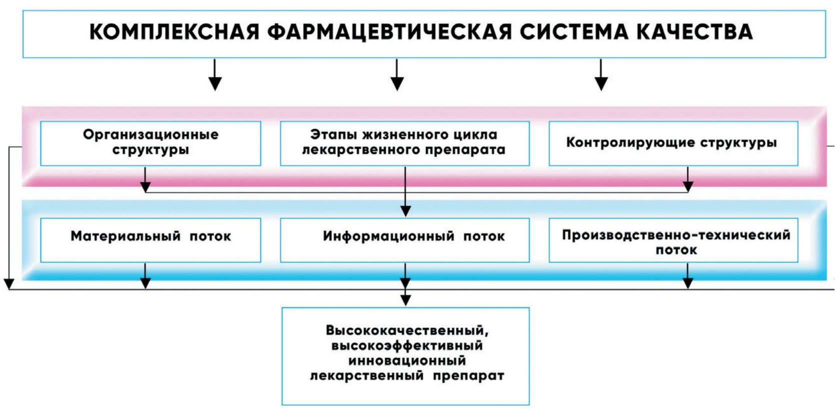


Рисунок 3
Модельная схема комплексной фармацевтической системы качества

Figure 3
Model diagram of an integrated pharmaceutical quality system

какими рисками управлять (рис. 2). В представленной технологической последовательности на этапе анализа поступающего сырья и воздуха и воды выделены критические контрольные точки ККТ1 и ККТ2 – основные источники контаминации. На следующем этапе получения биомассы из различного сырья выделена ККТ3. В этой точке необходимо управлять процессом для исключения контаминации и получения биомассы с оптимальным активным компонентным составом. На стадии получения активной фармацевтической субстанции выделены ККТ4 и ККТ5, в которых контролируется и управляется процесс по микробиологическому риску и компонентному составу. На стадиях получения АФС и ГЛС проводится полный анализ в соответствии с требованиями фармацевтического стандарта производства (ФСП). Здесь же нами представлены различные риски, которые входят в комплексный фармацевтический риск.

Основное внимание при анализе системы качества необходимо уделить анализу микробиологического риска, который является одним из важнейших показателей качества АФС и ГЛФ. Если при внедрении системы GMP в производство лекарственных препаратов и HACCP ("Hazard Analysis and Critical Control Points" – Анализ опасностей и критические контрольные точки) в пищевую промышленность проводили анализ наличия микроорганизмов в конечных продуктах, то в настоящее время пришли к выводу, что надо проводить анализ и управление риском на всем протяжении жизненного цикла. Введение системы HACCP одновременно с системой GMP позволяет идентифицировать ККТ и, следовательно, анализировать продукт и управлять риском только в ККТ на всем жизненном цикле.

В настоящее время для получения высококачественного лекарственного препарата анализа только готового продукта недостаточно. Поэтому нами предлагается внедрить комплексную фармацевтическую систему качества (КФСК), представленную на рис. 3 [6].

КФСК рассматривается нами как двухуровневая дифференцированная фармацевтическая система качества, включающая три структуры первого уровня.

Первая из них – это предприятие или фирма, которые создали структуру производства инновационного препарата (эта структура хорошо и подробно описана в документах GMP) [2]. Вторая включает готовую продукцию фармацевтического производства, которая находится под непрерывным наблюдением контролирующих структур и исполнительных органов, а внутри предприятия – отдела качества и уполномоченного представителя, которые при взаимодействии друг с другом обеспечивают выполнение полного жизненного цикла продукции.

Наконец, третья структура – этапы жизненного цикла, которые включают движение трех потоков второго уровня:

1. Материальный поток (стадии получения сырья, биомассы, активной фармацевтической субстанции, готовой лекарственной формы, хранения и реализации АФС и ГЛС). Движение материала (сырье, биомасса, активная фармацевтическая

субстанция, готовая лекарственная форма) – в соответствии с технологической схемой, соответствующей технологическому регламенту. Производство АФС и ГЛС сопровождается лабораторным контролем и испытанием на стабильность. Анализ материального потока позволяет выделить ККТ, включающие анализ микробиологического риска, анализ химического, физического и радиационного риска и анализ компонентного состава активной фармацевтической субстанции. Следует подчеркнуть, что анализ радиационного уровня следует проводить на стадии получения сырья и ГЛС. Анализ компонентного состава следует проводить на стадии получения готового сырья, АФС и ГЛС. На протяжении всего жизненного цикла продукции проводится анализ микробиологического риска и анализ микробной контаминации.

2. Информационный поток (данные о сырье, биомассе, АФС и ГЛС материалах, деталях, узлах и т. д. на бумажных и других носителях, сопровождающие материальный поток). Информация о движении материалов (продукции) внутри КФСК может быть связана с происхождением продукции, историей технологической разработки, распределением продукции по стадиям производства в соответствии с технологическим регламентом и стадией получения сырья.

3. Производственно-технический поток (производственные помещения, оборудование и инженерные сети, управление материалами) [9].

Основные принципы управления качеством, правил надлежащего производства и контроля качества и управления рисками для качества взаимосвязаны. Взаимодействие всех перечисленных структур обеспечивает производство высококачественного, высокоэффективного инновационного лекарственного препарата.

Этапы жизненного цикла продукции включают: анализ и управление микробиологическим, физическим и химическим риском, технологическим и техническим риском.

Таким образом, анализ и управление микробиологическим риском есть основная непрерывная составляющая фармацевтического риска, которая непрерывно сопровождает материальный поток. Необходимость применять к производству лекарственных препаратов систему GMP и HACCP позволяет по всему жизненному циклу определять ККТ и в них проводить анализ и управление микробиологическим риском.

В вышеприведенном анализе биотехнологических процессов необходимо рассмотреть отдельно, что собой представляет КФСК. Ранее нами показано, что она включает три потока. В понятии КФСК, в материальном потоке выявляются опасности возникновения биологического, физического, химического, радиационного риска и получение активного фармацевтического компонента с постоянным составом, соответствующим ФСП. Наличие радиационного фона, превышающего уровень допустимого, возможно только на стадии получения сырья (производство АФС и ГЛС в зонах повышенной радиации запрещено). Следовательно, первая ККТ1, которая определяется по методологии HACCP, находится на этапе получения сырья (рис. 2).

Управление рисками качества (Quality Risk Management – QRM) в фармацевтике имеет одно из важнейших значений, так как оно напрямую связано с жизнью пациента и с другими заинтересованными сторонами: обществом, «регуляторами» и их инспекциями, работниками и стейкхолдерами фармкомпаний [4, 6].

В ККТ1 необходимо проводить анализ биологического риска, в который входит определение общего количества микроорганизмов, санитарно-показательных микроорганизмов (СПМ) и токсичных соединений (анализ микробиологического риска). Анализ технологии получения сырья из растений или мясной продукции показывает, что данное сырье получается в условиях микробной контаминации почвы, воздушной и водной среды, что определяет попадание большого количества грибов, бактерий, дрожжей и вирусов в сырье. В зависимости от региона растения контаминированы эпифитной и ризосферной микрофлорой. В частности, бактериями, грибами, дрожжами, эмерджентными микроорганизмами, нефильтрующимися микроорганизмами (бактероидами) и фитопатогенными бактериями. По всей технологической схеме, которая соответствует технологическому регламенту при анализе процесса получения АФС и ГЛС, необходимо выделить на каждой стадии ККТ (рис. 2) и в каждой ККТ проводить анализ микробиологического риска (определяются общее микробное число, санитарно-показательные микроорганизмы, токсичные и пирогенные соединения). При этом надо в готовых АФС и ГЛС проводить полный анализ в соответствии с ФСП.

На разработанной унифицированной схеме (рис. 2) можно продемонстрировать принципы GMP для большинства известных биотехнологических производств и целесообразность дополнения ее принципами HACCP для выделения ККТ на каждой стадии жизненного цикла продукции. Если в системе GMP конструктивно и основательно излагаются требования к производственным и инженерным сооружениям (производственно-технический поток), к технологическим аспектам и к вопросам фармацевтического качества, то система HACCP позволяет проводить управление риском в выявленных ККТ жизненного цикла продукции. Недостатком системы GMP является сложность и многократное повторение разделов, сначала в общих требованиях (принципах), а затем применительно к каждому виду продукции, что усложняет восприятие принципов GMP.

Аналогичные проблемы возникают при изложении ФСК и управления риском.

На унифицированной и упрощенной технологической последовательности, которая составляется в соответствии с технологическими регламентами, одновременно демонстрируются потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС. Здесь наряду с технологической схемой отмечены потенциальные риски на каждой стадии. Выявление ККТ проводится по всей схеме жизненного цикла в соответствии с положениями системы HACCP, а группа HACCP на фармацевтическом предприятии создается для анализа и управления рисками, связанными с физической, химической и биологической опасностью (в том числе и микробной контаминацией) [6].

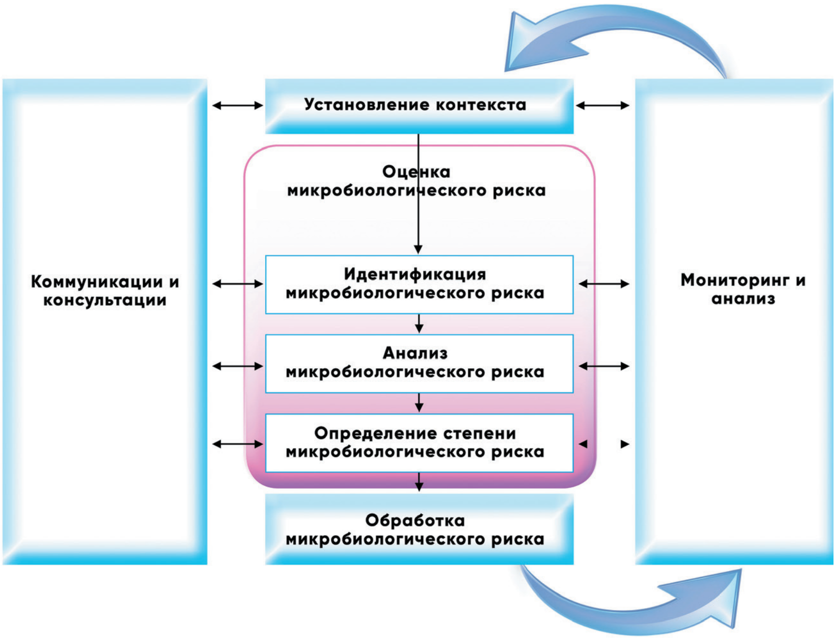


Рисунок 4. Процесс управления микробиологическими рисками. В центральной овальной части рисунка – этапы оценки и анализа микробиологического риска, внешняя часть рисунка представляет собой этапы управления микробиологическим риском

Figure 4. The process of managing microbiological risks. In the central oval part of the figure - the stages of assessment and analysis of microbiological risk, the outer part of the figure represents the stages of microbiological risk management

Считаем, что этот подход полезен при внедрении и совершенствовании на фармацевтических предприятиях интегрированных систем менеджмента по требованиям стандартов/регламентов GMP [2, 3], HACCP [5, 6], ISO 9001, ISO 14001 ("International Organization for Standardization" – международная организация по стандартизации), BS OHSAS 18001. Нами выделены ККТ и представлены отдельные составляющие КФСК, включающие несколько видов риска материального потока: микробиологический, физико-химический, радиационный, производственно-технический и информационный.

Одно из важнейших требований Фармакопеи XII – содержание микроорганизмов и СПМ в АФС и ГЛС. На основе этого разработаны требования как для сырья, так и для активной фармацевтической субстанции, готовых лекарственных форм и вспомогательных материалов. Перечисленные требования к различным стадиям производства являются основанием правильности выделения ККТ, а многочисленные практические материалы (GMP) по анализу продукции – научной основой выделения ККТ на разных стадиях жизненного цикла. В перечисленных точках жизненного цикла необходимо не только проводить анализ микробиологического риска, но и регулировать численное содержание микроорганизмов.

Следует проанализировать точки попадания воздуха и воды в технологический процесс (материальный поток). В соответствии с получаемым лекарственным препаратом, необходимо соблюдать правила очистки воздуха: одно-, двух- или трехступенчатая очистка воздуха (GMP). Аналогично оценивается и возможность попадания микроорганизмов с водой. Воздух и вода непосредственно смешиваются с материальным потоком, поэтому они становятся частью потока. В процессе анализа материального потока в соответствующей ККТ проводится учет и этих компонентов. Кроме того, следует отметить возможность контаминации материального потока через обслуживающий персонал.

Показано, что ККТ выявляются [7, 8] на стадиях получения сырья, биомассы, АФС и ГЛС. Управление микробиологическим риском в ККТ проводится с+ помощью системного QRM ("Quality risk management" – менеджмент рисков для качества) [1, 4, 6], который представляет собой двухступенчатую модель. На первой ступени проводится полный анализ риска, а на второй – управление риском (рис. 4). На стадии получения сырья необходимо в ККТ проводить анализ как микробиологического, так и химического (наличие токсичных веществ) и физического (уровень радиации) рисков, что позволит управлять качественным и компонентным составом АФС и ГЛС. Информационный и производственно-технический потоки не создают АФС и ГЛС. Они создают и поддерживают условия и аппаратурное оформление всего производства, без чего получить АФС и ГЛС невозможно. Эти моменты описываются в научно-технической документации.

Методологическую схему принятия решений в отношении микробиологического риска подразделяют на два крупных блока (по аналогии с методологией QRM): оценку и/или анализ риска и управление риском (рис. 4).

Задача первого блока – идентификация опасностей, оценка воздействия и его последствий, характеристика микробиологического риска и сравнение его с другими рисками с целью определения степени приемлемости и выработки приоритетов управления. Задача второго блока – разработка планов действия по снижению и контролю микробиологического риска, оценка их эффективности и выработка рекомендаций для принятия решений по снижению и контролю микробиологического риска. Управление рисками для достижения качества – это систематический процесс общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для улучшения качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла. Модель управления рисками для увеличения качества представлена на рис. 4. Могут применяться и другие модели. Значение каждого компонента этой структуры может быть разным в разных случаях, но надежный процесс должен учитывать все компоненты, детализированные до такой степени, которая соответствует отдельному риску. В частности, микробиологическому риску как компоненту комплексной фармацевтической системы качества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габидова А.Э. Анализ микробиологического риска в производстве пищевых продуктов и лекарственных препаратов. СПб.: Проспект науки, 2016. 384 с.

2. ГОСТ Р ИСО 22000-2007. Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Москва: Стандартинформ, 2007.

3. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных препаратов. Москва: Стандартинформ, 2009.

4. Международный стандарт ISO 31000-2009. Риск Менеджмент – Принципы и руководства. Москва: Стандартинформ, 2009.

5. ГОСТ Р ЕН 2296-2009. Биотехнология. Оборудование. Методы контроля эффективности очистки. Москва: Стандартинформ, 2009.

6. Комментарий к Руководству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Максимова С.В. // 2-е изд., перераб. и дополн.: М. Изд-во Перо, 2016. — 496 с.: ил., 152–59 с.

7. Емцев И.Т., Мишустин У.Н. Микробиология. М: Дрофа, 2006. 444 с.

8. Государственная Фармакопея XII. Москва. 2008. 425 с.

9. ГОСТ Р 51901-2002. Управление надежностью. Анализ риска технологических систем. Госстандарт России. Москва.

Информация об авторах

Альфия Эркиновна Габидова – канд. фармацевт. наук, зав. отделом доклинических и клинических исследований, Центр внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий, ГОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; e-mail: pharminnovate@gmail.com

Валерий Абрамович Галынкин – д-р техн. наук, профессор каф. технологии микробиологического синтеза, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет); зам. генерального директора «РОСБИО», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 7731254@mail.ru

Author information

Alfiya Gabidova – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head Department of Preclinical and Clinical Research, Center for the Implementation of Innovative Medical and Pharmaceutical Technologies GOU, VPO Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: pharminnovate@gmail.com

Valery Galynkin – Doctor of Engineering Science, Professor, Department of Technology of Microbiological Synthesis, Saint Petersburg State Institute of Technology; Deputy executive director of company "ROSBIO"; e-mail: 7731254@mail.ru

УДК: 65.014.12
DOI: 10.17816/phf18521

Фармацевтический персонал в системе оказания паллиативной помощи детям: международная практика и перспективы в России (обзор литературы)

И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Д.М. Медведева
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Совершенствование системы оказания паллиативной помощи является одним из приоритетных направлений развития здравоохранения как в российской, так и мировой практике. В работе представлен обзор данных, содержащихся в научной литературе, посвященных оценке роли фармацевтического персонала как членов междисциплинарной команды оказания паллиативной помощи детям.

На основе сравнительного анализа российской и международной фармацевтических практик установлены основные направления совершенствования лекарственного обеспечения детей, нуждающихся в паллиативной помощи, в т. ч. в области оптимизации номенклатуры лекарственных препаратов, управления запасами, деятельности производственных аптек, а также фармацевтического информирования и консультирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Лекарственное обеспечение, паллиативная помощь детям.

Pharmacists in the system of pediatric palliative care: international practice and prospects in Russia (literature review)

I.A. Narkevich, O.D. Nemyatykh, D.M. Medvedeva
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia

ABSTRACT

Improvement of the palliative care system is one of the development priorities of health care system in Russia, as well as all around the world. This work represents the review of scientific literature dedicated to evaluation of the pharmaceutical staff as a member of interdisciplinary team providing palliative care for children.

The major improvement priorities of drug provision of children in need of palliative care, including the area of drugs' range, inventory management, compounding pharmacies activity, pharmaceutical information and counseling, were set up on the basis of the comparative analysis of Russian and international pharmaceutical practices.

KEYWORDS

Drug procurement, palliative care for children.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая помощь в рамках оказания паллиативной медицинской помощи в педиатрии направлена на устранение или уменьшение боли и иных симптомов, оказывающих влияние на качество жизни неизлечимо больных детей. Совершенствование системы оказания паллиативной помощи является частью программы Министерства здравоохранения Российской Федерации «Развитие здравоохранения», что, в свою очередь, определяет своевременность и актуальность вопросов оценки мирового опыта паллиативной медицины в части лекарственного обеспечения детей [1, 2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили научные электронные библиотеки «eLIBRARY», «Scopus», «Web of Science (WoS)», сайты профильных профессиональных ассоциаций. В работе использовались методы контент-анализа, сравнительного и логического анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы показал, что в Австралии, Канаде, Соединенных Штатах Америки и странах Европейского союза фармацевтическое обслуживание пациентов осуществляется преимущественно клиническими провизорами, которые принимают активное участие во врачебных обходах и наблюдении пациентов. Специалисты данного профиля осуществляют контроль побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, консультируют пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними на дому, по вопросам безопасного применения и утилизации лекарственных препаратов, проводят оценку фармакотерапии по показателям безопасности, клинической и клинико-экономической эффективности, а также ведут медицинскую документацию [3-8].

Обращает на себя внимание тот факт, что отпуск лекарственных препаратов и снабжение отделений стационаров в международной практике осуществляются младшим фармацевтическим персоналом. Специалисты с высшим образованием реализуют организационно-управленческие функции. В обязанности провизора входят создание условий для надлежащей фармацевтической практики и соблюдение требований законодательства в сфере обращения лекарственных средств, в том числе относящихся к контролируемой группе, взаимодействие с регулирующими и лицензирующими органами, а также обеспечение качества предоставляемых фармацевтических услуг (табл. 1) [9-11].

Следует подчеркнуть, что паллиативная помощь предполагает применение холистического подхода к болезни, который обязывает фармацевтов и провизоров содействовать психологическому и эмоциональному благополучию ребенка и его родственников, осуществляющих уход за маленьким пациентом [12, 13].

Важно отметить, что управление качеством в фармацевтической помощи в международной практике строится, в том числе, на формулярной системе. Провизоры являются частью формулярного комитета, участвуют в разработке рекомендаций по рациональному применению лекарственных препаратов, соответствующих принципам доказательной медицины. Кроме того, к профессиональным обязанностям провизоров относятся расчет потребности и закупка лекарственных препаратов у поставщиков [14].

Фармакотерапия детей, нуждающихся в паллиативной помощи, осложняется дефицитом детских форм выпуска, что является причиной нерациональных (off label, unlicensed drug) назначений, которые диктуются тяжестью патологии и отсутствием альтернативных, разрешенных к применению в педиатрии, лекарственных препаратов [15, 16].

Решение проблемы «детских лекарств» для оказания паллиативной помощи путем организации промышленного производства потребует больших инвестиций в строительство (реконструкцию, модернизацию, переоснащение) фармацевтических предприятий, длительных сроков (3–6 лет) реализации инвестиционных проектов, а также формирования механизмов компенсации производителям затрат при малых объемах выпускаемых партий продукта. Кроме того, промышленное производство является неэффективным в случае производства лекарственных средств с короткими сроками годности, к которым относится большинство лекарств для новорожденных и детей до года, а также препаратов, рецептура которых не включает традиционно используемые в промышленном производстве высокоактивные консерванты и стабилизаторы [17, 18].

Стоит отметить, что индустриальная фармацевтическая разработка лекарственных средств для педиатрии обостряет также ряд этических вопросов в части проведения биомедицинских исследований, что, в свою очередь, определяет сложность, длительность и высокую стоимость инициируемых потенциальным производителем доклинических и клинических испытаний [19, 20].

Альтернативным вариантом является организация мелкосерийного и индивидуального аптечного производства препаратов путем создания (модернизации) производственных аптек (фармацевтических центров) в субъектах Российской Федерации, а также модернизации аптек перинатальных центров, родильных домов и детских стационаров в соответствии с требованиями надлежащей аптечной и производственной практик, правилами оборота наркотических и психотропных веществ и их прекурсоров и иными нормативными документами в сфере обращения лекарственных средств [21, 22].

Важно подчеркнуть, что лекарственное обеспечение пациентов разных возрастных групп препаратами, изготовленными экстемпорально, базируется на концепции персонифицированной медицины с учетом ценностно-ориентированного подхода и предпола-

Таблица 1. Должностные обязанности фармацевтического персонала как членов междисциплинарной команды паллиативной помощи
Table 1. Responsibilities of pharmaceutical staff as members of an interdisciplinary palliative care team

№ п/п	Наименование должностных обязанностей	Австралия	Канада	Япония	США	Великобритания	Польша	Швеция
1	Организация фармацевтической деятельности							
1.1	Взаимодействие с регулирующими и лицензирующими органами	+	+		+	+		
1.2	Управление расходами на лекарственные средства	+	+		+			
1.3	Организация льготного лекарственного обеспечения				+			
1.4	Обеспечение качества фармацевтических услуг				+	+		
1.5	Закупка лекарственных препаратов для стационара		+		+		+	
1.6	Разработка перечней (формуляров) лекарственных средств	+	+		+	+		
2	Лекарственное обеспечение стационарных и амбулаторных пациентов							
2.1	Отпуск лекарственных препаратов	+	+	+	+	+	+	+
2.2	Индивидуальное изготовление лекарственных препаратов	+	+		+	+	+	+
2.3	Обеспечение медицинской организации лекарственными препаратами	+	+		+	+		+
2.4	Посещение пациентов на дому, доставка лекарственных препаратов на дом			+				
3	Фармацевтическое информирование и консультирование							
3.1	Информирование членов междисциплинарной команды по назначению лекарственных средств	+	+	+	+	+	+	+
3.2	Консультирование пациентов и лиц, осуществляющих уход по безопасному использованию и утилизации лекарственных средств	+	+	+	+	+		
4	Научно-исследовательская деятельность							
4.1	Разработка рекомендаций/ стандартов по использованию лекарственных средств	+			+		+	
4.2	Проведение исследований (в том числе и фармакоэкономических), участие в научно-практических конференциях	+	+	+	+	+		+

4.3	Обучение членов междисциплинарной команды паллиативной помощи	+	+	+	+	+		+
4.4	Участие в проведении клинических исследований						+	
5	Клиническая практика							
5.1	Контроль побочных эффектов, лекарственных взаимодействий		+	+	+	+	+	
5.2	Рационализация (оптимизация) фармакотерапии, в том числе клиническая и клинико-экономическая оценка назначений	+			+	+	+	
5.3	Наблюдение пациентов, оценка фармакологического контроля симптомов, участие в обходах	+	+	+	+	+	+	
5.4	Ведение медицинской документации				+	+		
6	Иное							
6.1	Психологическая поддержка пациентов и лиц, осуществляющих уход	+						
6.2	Участие в собраниях междисциплинарной команды паллиативной помощи	+	+		+			

гает использование фармацевтических субстанций, эффективность и совместимость большинства из которых предсказуема и проверена многолетним опытом применения в клинической практике. Более того, комбинации лекарственных веществ, их дозы, кратность приема, а также вид лекарственной формы и путь введения в организм для препарата аптечного изготовления носят индивидуальный характер, что позволяет в максимальной степени обеспечить вариабельность терапии для каждого пациента [21, 22].

Таким образом, модификация фармацевтической помощи в рамках оказания паллиативной помощи детям в направлении формирования аптеками с правом изготовления лекарственных средств (фармацевтическими центрами) предложения в сегменте экстемпоральных препаратов способна обеспечить сравнительно невысокую себестоимость конечного продукта, а также существенное сокращение сроков обслуживания пациентов [21, 22].

ВЫВОДЫ:

1. В международной практике фармацевтический персонал играет одну из ключевых ролей в междисциплинарной команде оказания паллиативной помощи детям.

2. Фармацевтическая помощь в рамках оказания паллиативной помощи детям в России требует совершенствования в части оптимизации номенклатуры лекарственных препаратов, управления запасами, деятельности производственных аптек, а также фармацевтического информирования и консультирования.

3. Открытые до сегодняшнего дня вопросы рационального выбора лекарственного препарата и режимов дозирования, особенности применения препаратов у детей младшего возврата, оптимизация номенклатуры лекарственных средств и совершенствование процессов управления запасами в рамках оказания паллиативной помощи в российской педиатрии подчеркивают востребованность провизоров с расширенными компетенциями в данной области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 №1640 (ред. от 29.03.2019) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

2. Pharmaceutical Care Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/policies_and_practices_for_a_safer_more_responsibl.pdf

3. Gilbar, P. The role of the pharmacist in palliative care: results of a survey conducted in Australia and Canada/ P. Gilbar, K. Stefaniuk // Journal of Palliative Care. – 2002. – №18 (4). – P. 287–292.

4. Hussainy, S.Y. Box M., Scholes S. Piloting the role of a pharmacist in a community palliative care multidisciplinary team: an Australian experience/ S.Y. Hussainy, M. Box, S. Scholes// BMC Palliative Care. – [Электронный ресурс] Режим доступа: bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-684X-10-16

5. Swetenham, K. Clinical networks influencing policy and practice: the establishment of advanced practice pharmacist roles for specialist palliative care services in South Australia/ K. Swetenham, D. Rowett, D. Stephenson // Australian Health Review. – 2014. – №38. – P. 238–241.

6. Ise, Y. The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: a nationwide survey in Japan/ Y. Ise, T. Morita, S. Katayama // Journal of Pain and Symptom Management. – 2014. – №47(3). – P. 588–593.

7. Pawłowska, I. The role of a pharmacist in a hospice: a nationwide survey among hospice directors, pharmacists and physicians/ Pawłowska I., Pawłowski, L. Lichodziejewska-Niermierko M.//European Journal of Hospital Pharmacy. – 2016. – № 23. – P. 106–112.

8. Norrstrom, B. Introduction of pharmaceutical expertise in a palliative care team in Sweden/ B. Norrstrom, I.B. Cannerfelt, H. Frid // Pharm World Sci. – 2010. – №32. – P. 829–834.

9. Austwick, E. Role of the palliative care pharmacist: an example from North Derbyshire, UK/ E. Austwick, D. Brooks // Progress in Palliative Care. – 2004. – №12 (1). – P. 2–5.

10. McCrate-Protus B. Clinical pharmacists' partnership with hospices drives an evolution of PBM ervices/ B. McCrate-Protus, J. Kimbrel, J. Gonzalez// Formulary. – 2012. – №47. – P. 428–432.

11. Hill, R. Clinical pharmacy services in a home-based palliative care program / R. Hill // Am J Health-Syst Pharm. – 2007. – №64. – P. 806–810.

12. Dispennette, R. Activities of palliative care and pain management clinical pharmacists/ R. Dispennette, L. Hall, D. Elliott // Am J Health-Syst Pharm. – 2015. – №72. – P. 999–1000.

13. Кумирова, Э.В. Современная ситуация в сфере образования по паллиативной педиатрии / Э.В. Кумирова, Л.Я Григорьянц // Журнал «Паллиативная медицина и реабилитация». – №2. – 2017. – С. 16–21.

14. Herndon, C.M. ASHP Guidelines on the pharmacist's role in palliative and hospice care / C.M. Herndon, D. Nee, R.S. Atayee // Am J Health-Syst Pharm. – 2016. – №73. – P. 1351–1367.

15. Наркевич, И.А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Е.В. Кулдыркаева, В.Е. Шумлянская, Д.Д. Сиукаева // Фармация. – 2016. – №7, Т.65. – С. 3–7.

16. Наркевич, И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина, Д.Д. Сиукаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3 (16). – С. 194–201.

17. McNulty, J. P. Compounded Drugs of Value in Outpatient Hospice and Palliative Care Practice/ J. P. McNulty, G. Muller// [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3814

18. Peralta A. Jr Principles of Pediatric Palliative Care and Pain Control / Peralta A.// [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=2508

19. Bash, R. When Traditional Medicine Fails / R. Bash// [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3066

20. Williams, L. Hospice and Compounding Pharmacy: Once Inseperable/ Williams L.// [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=2703

21. Карабинцева, Н.О. Состояние экстемпоральной рецептуры в аптеках Новосибирска / Н.О. Карабинцева, И.А. Джупарова, Т.А. Лебедева. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2012. – №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-ekstemporalnoy-retseptury-v-aptekah-novosibirska (дата обращения: 18.08.2019).

22. Мороз, Т.Л. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов / Т.Л. Мороз, О.А Рыжкова. // Ремедиум. – 2015. – №1–2. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-lekarstvennogo-obespecheniya-lechebno-profilakticheskih-uchrezhdeniy-v-svyazi-s-sokrascheniem-vnutriaptechnogo.

Информация об авторах

Игорь Анатольевич Наркевич — д-р фармацевт. наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Оксана Дмитриевна Немятых — д-р фармацевт. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

Дарья Михайловна Медведева — ассистент кафедры управления и экономики фармации, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: darya.medvedeva@pharminnotech.com

Author information

Igor A. Narkevich — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, rector, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Oksana D. Nemyatykh — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: Oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

Daria M. Medvedeva — Assistant, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: darya.medvedeva@pharminnotech.com

Для заметок

УДК: 615.263.62
DOI: 10.17816/phf18524

Алопеция: от клиники к доклинике и обратно

Д.Ю. Ивкин[1], У.В. Ногаева[1], Е.В. Флисюк[1], М.В. Писецкая[1], Ю.Г. Штырлин[2]
[1] ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, РФ
[2] ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, РФ

РЕЗЮМЕ

От разных форм потери волос на нашей планете страдают в среднем 60–70% мужчин и 25–40% женщин. Если обратиться к статистическим данным ВОЗ, то можно увидеть, что около 75% россиян в той или иной степени подвержены облысению.

Волосяной фолликул – придаток кожи, своеобразный мини-орган, который циклически изменяется в течение всей жизни человека. Периоды регенерации и быстрого роста (анаген) чередуются с периодами инволюции (катаген) и покоя (телоген). Как правило, волосы начинают выпадать, когда нарушается соотношение между числом волосяных фолликулов, находящихся в разных фазах развития.

Возникновение алопеции связано с влиянием разнородных этиологических факторов, в дальнейшем определяющих патогенез заболевания и клиническую картину. Лечение алопеции требует применения персонализированного подхода к каждому пациенту. Для терапии разработаны как лекарственные, так и косметические композиции, выпускаемые в разных лекарственных формах. При этом сохраняется необходимость в поиске новых активных фармацевтических субстанций и разработке препаратов на их основе. Однако для того чтобы разрабатывать эффективные средства терапии, сначала надо детально воссоздать патогенез алопеции на животных моделях. Тогда экстраполяция результата человек – животное – человек будет точной и беспроблемной, а поиск новых средств – успешным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Болезни волос, алопеция, доклинические модели.

Alopecia: from clinic to preclinic and back

D. Yu. Ivkin[1], U.V. Nogaeva[1], E.V. Flisyuk[1], M.V. Pisetskaya[1], Yu. G. Shtyrlin[2]
[1] Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPU), St. Petersburg, Russia
[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Kazan (Volga Federal University), Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

On average, 60–70% of men and 25–40% of women suffer from various forms of hair loss on our planet. If we turn to WHO statistics, we can see that about 75% of Russians are more or less susceptible to baldness. The hair follicle is an appendage of the skin, a kind of mini-organ that cyclically changes throughout a person's life. Periods of regeneration and rapid growth (anagen) alternate with periods of involution (catagen) and dormancy (telogen). As a rule, hair begins to fall out when the correlation between the number of hair follicles in different phases of development is violated. The occurrence of alopecia is associated with the influence of heterogeneous etiological factors, which further determine the pathogenesis of the disease and the clinical picture. The treatment of alopecia requires the use of a personalized approach to each patient. Both medicinal and cosmetic compositions are available for therapy in different dosage forms. At the same time, there remains a need for the search for new active pharmaceutical substances and the development of drugs based on them. However, in order to develop effective therapies, we need to reconstruct in detail the pathogenesis of alopecia on animal models. Then the extrapolation of the result human-animal-human will be accurate and problem-free, and the search for new means — successful.

KEYWORDS

Hair diseases, alopecia, preclinical models.

Введение

Повышенное выпадение волос в настоящее время является актуальной проблемой, вызывающей у пациента как эстетический, так и психологический дискомфорт. Если обратиться к статистическим данным ВОЗ, то можно увидеть, что около 75% россиян в той или иной степени страдают облысением [1], причем с возрастом количество пациентов растет. Так, в 30 лет симптомы заболевания наблюдаются у каждого третьего, в 50 лет – у каждого второго, а в 80 лет – уже у четырех из пяти мужчин. Согласно мировой статистике, среди женщин алопеция встречается у 20–40% [2].

Выпадение волос – это мультифакторная патология, в основе развития которой лежат разные патогенетические механизмы. Ввиду этого, терапия алопеции включает комплексный подход к диагностике, постановке диагноза, выбору лекарственных и косметических средств.

Анатомия волоса

Анатомически волос делится на стержень и корень. Стержень – это видимая часть волоса, выступающая над поверхностью кожи. Корень волоса располагается в дерме и окружен корневым влагалищем, вместе с которым он составляет волосяной фолликул (ВФ) [3].

Стержень в поперечном разрезе состоит из внутреннего мозгового вещества, среднего коркового вещества и наружного слоя – кутикулы. Мозговое вещество (сердцевина) представлено не до конца кератинизированными клетками. Оно имеет много пустот, что, вероятно, является эволюционным «пережитком» с тех времен, когда требовалась большая теплозащита [4].

Корковый слой, отвечающий за прочность, цвет, эластичность, образован ороговевшими клетками и составляет около 90% от общей массы волоса. Натуральный цвет волос зависит от соотношения компонентов естественного пигмента волос – меланина, формы пигментных гранул и их распределения в структуре волоса [5]. Сами гранулы меланина образуются среди кератиновых волокон и фиксируются на них с помощью липидов. Меланин нерастворим в воде, но достаточно хорошо растворяется в щелочной или концентрированной кислотной среде. Окрашивание волос стойкими красками основано на проникновении красителя в корковый слой и его смешении с природными пигментами.

Кутикула защищает корковые волокна и удерживает их вместе. Благодаря липидной прослойке и наличию дисульфидных связей чешуйки кутикулы плотно прилегают друг к другу. Края чешуек кутикулы на только что сформировавшейся части волоса – гладкие и неповрежденные. Так как все они располагаются в одной плоскости, луч света, падающий на здоровый волос, равномерно отражается от его поверхности, то есть волос «блестит» [4].

Выяснено, что химическая завивка, солнечное излучение и радиация могут привести к сильным из-

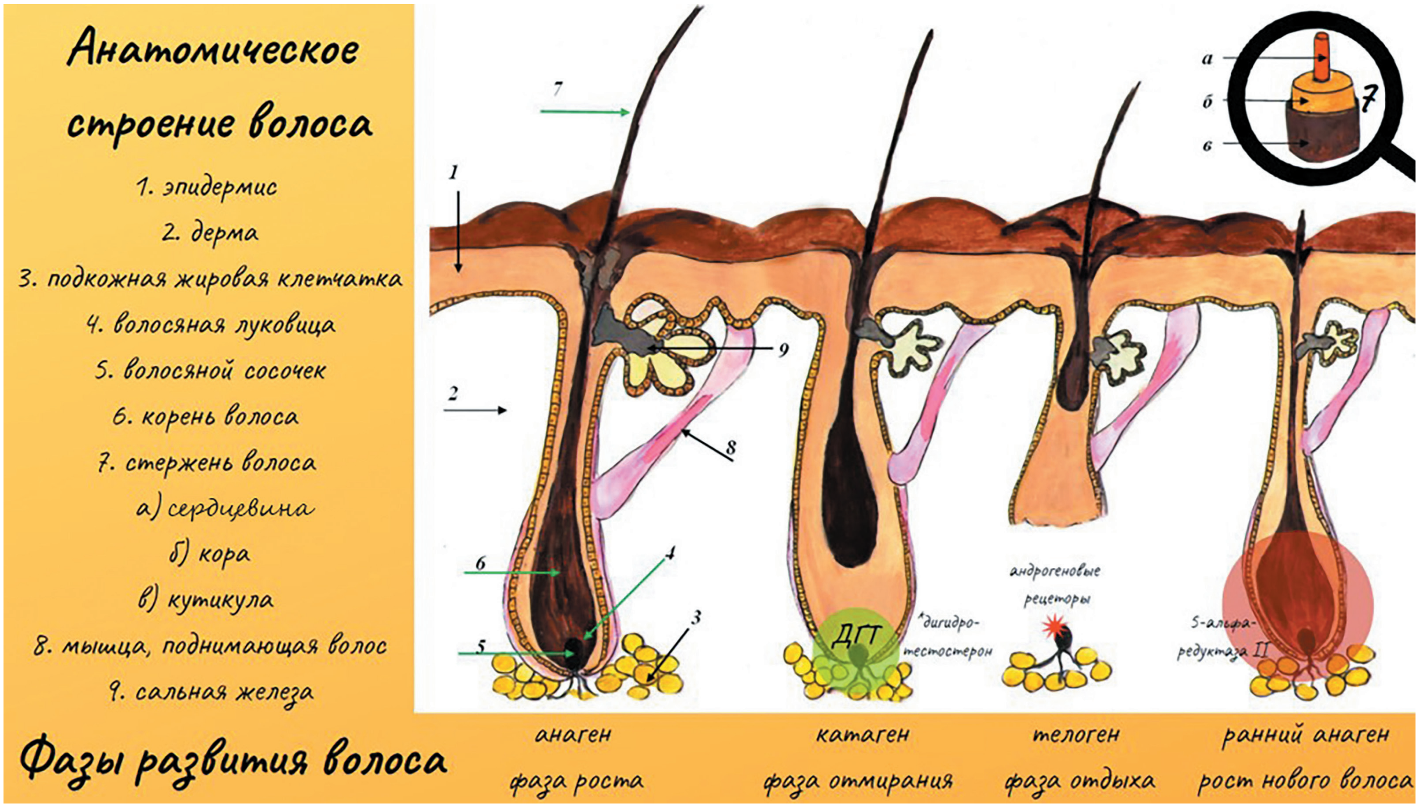


Рисунок 1. Анатомическое строение волоса. Фазы роста
Figure 1 Anatomical structure of the hair. Growth phases

менениям липидного состава волос, к истончению текстуры, утрате эластичности и увеличению их пористости. Особо опасно пересушивание кожи головы и нарушение питания волосяных фолликул, поскольку это приводит к выпадению волос.

Физиология волоса

Волосяной фолликул, а, следовательно, и волос, в своем развитии претерпевают несколько стадий (рис. 1).

Вне зависимости от пола и возраста происходит волнообразная замена старых волос на новые. Каждый волосяной фолликул в течение жизни проходит 10–30 циклов [6]. Физиологический «механизм» смены волос у человека описан еще в 1959 году в монографии Е.С. Залкинда. Автор подробно изобразил продвижение и отделение луковицы волоса от сосочка и укорочение внутреннего корневого влагалища [7].

В настоящее время известно, что рост волос цикличен. В ходе его последовательно сменяются следующие фазы: анаген, катаген и телоген.

Анаген – это фаза роста и продуцирования волоса, сопровождающаяся активным делением клеток матрикса. Во время нее происходит окраска кератиновой массы меланином. Этот период длится от двух до пяти лет, и его продолжительность определяет максимальную длину волоса.

Катаген (фаза деградации фолликула) – это переходный период от стадии активного роста к стадии покоя. Во время него волосяная луковица отделяется от волосяного сосочка, превращается в так называемую «волосяную колбу». Следовательно, питание нарушается, рост волоса останавливается. Фаза продолжается от четырех до шести недель.

Телоген (фаза отдыха) – период длительностью от двух до четырех месяцев, когда волос отделяется от корня и медленно двигается к поверхности кожи. Наблюдается восстановление связи волосяной луковицы и волосяного сосочка, после чего жизненный цикл волоса вновь переходит в фазу роста [8].

Обычно у здоровых людей примерно 80–90% волос находятся в стадии анагена. В стадии катагена – 1–2%. В стадии телогена – около 10–15% [5]. Другие авторы считают, что в норме количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе телогена, составляет около 6–7% [9].

Исследования показывают, что обильному выпадению волос соответствует уменьшение процента волос, находящихся в анагене, и увеличение процента волос, находящихся в фазе телогена [10].

Относительно недавно в научной литературе появились упоминания о стадии экзогена (периода активного удаления стержня волоса из волосяного

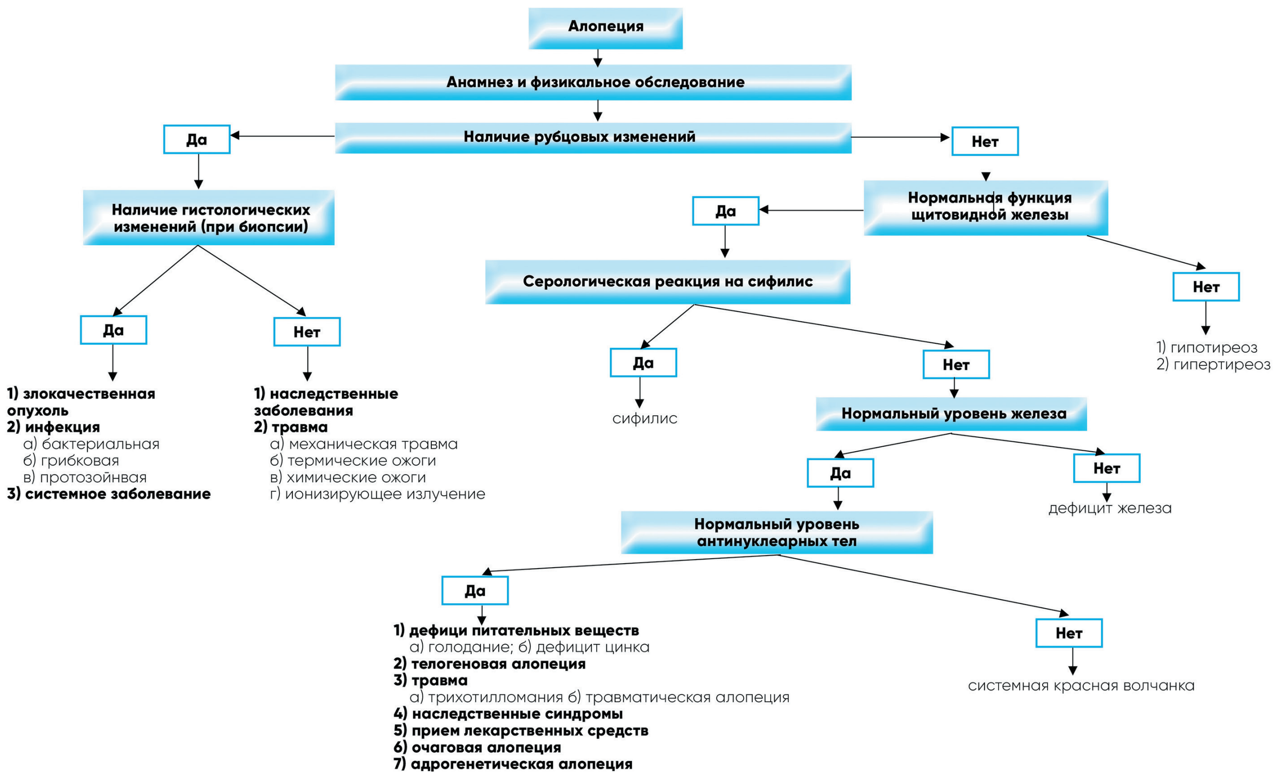


Рисунок 2. Алгоритм постановки диагноза при повышенном выпадении волос

Figure 2. Diagnosis algorithm for increased hair loss

фолликула), а также о фазе кеногена, которая характеризует длительный период после выпадения волоса, во время которого волосяной фолликул остается в латентном состоянии [11].

Алопеция

Патологическое выпадение волос на волосистой части головы и лице (реже – на туловище и конечностях) получило название алопеция (облысение, от лат. Alopecia – облысение, плешивость). Подобная ситуация возникает в результате повреждения волосяных фолликулов [12].

В зависимости от того, вовлечена ли в патологический процесс кожа, различают нерубцовые алопеции, развивающиеся вследствие нарушения физиологических фаз роста волоса под воздействием внутренних или внешних неблагоприятных факторов, и рубцовые, обусловленные разрушением ВФ вследствие воспаления, атрофии кожи или рубцевания.

Этиологические факторы, приводящие к выпадению волос, могут быть самыми разнообразными. К ним можно отнести:

– недостаточное алиментарное поступление макро- и микронутриентов;

– эмоциональное и физическое перенапряжение;

– патологию эндокринной системы, органов желудочно-кишечного тракта, острые и хронические инфекционные заболевания;

– прием лекарственных препаратов;

– послеродовый период и отмену гормональных контрацептивов;

– ухудшение экологической обстановки и другие [13].

При постановке диагноза стоит придерживаться определенного алгоритма (рис. 2). В первую очередь, врач-трихолог изучает анамнез пациента, делает выводы о наличии или отсутствии рубцовых изменений на волосистой части головы. От этого этапа зависят дальнейшие действия. В случае наличия рубцовых изменений необходимо выяснить, есть ли гистологические изменения. Результат биопсии позволит предположить диагноз. Если же рубцовые изменения отсутствуют, диагностика подразумевает комплексный анализ, позволяющий более точно определить этиологию повышенного выпадения волос.

Волосы образно именуют «барометром здоровья». Как правило, верно поставленный диагноз дерматологического заболевания помогает своевременно обратить внимание на внутренние проблемы организма [14]. Далее представляется целесообразным подробнее рассмотреть классификацию алопеции и характерные патоэтиологические особенности для каждого ее вида.

Классификация алопеции

Первичные рубцовые алопеции – это большая группа заболеваний, при которых происходит постоянное разрушение волосяного фолликула. Согласно последним данным научных исследований, проблема является результатом необратимых повреждений стволовых клеток, которые находятся в области луковицы волоса в месте прикрепления мышцы к наружному корневому влагалищу [15].

Рубцовая алопеция развивается при физических повреждениях (ожоги, лучевые дерматиты), грибковых и бактериальных инфекциях. Кроме того, она может быть симптомом таких дерматозов, как дискоидная красная волчанка, Lichenplanopilaris (фолликулярный вариант красного плоского лишая), абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна [16].

Однако по статистике намного чаще встречается нерубцовая алопеция, каждая разновидность которой имеет свою этиологию и патогенез развития. Выделяют несколько вариантов нерубцовой алопеции:

- гнездная алопеция (ГА, ее также называют очаговой) обусловлена аутоиммунными процессами в волосяных луковицах;
- диффузная (телогеновая) алопеция характеризуется возрастанием процентного соотношения волос в фазе покоя;
- андрогенетическая алопеция (АГА), или облысение по мужскому типу, вызванная повышенным содержанием тестостерона или сходных с ним андрогенных гормонов в метаболической системе.

ГА наиболее часто предшествуют генетическая предрасположенность, атопия, органоспецифические аутоиммунные реакции, эмоциональные стрессы, очаговая инфекция. В патогенезе заболевания важную роль играют патологические изменения нервной системы, дисфункции эндокринных желез, нарушения системы гемостаза и реологических свойств крови. При ГА нарушается динамика цикла роста волоса. Часть волосяных фолликулов преждевременно вступает в фазу телогена. У пациентов обнаруживают увеличенное количество антител, специфических к антигенам волос, увеличение количества пигментированных волосяных фолликулов, появление антигенпрезентирующих клеток Лангерганса внутри и около луковицы, что является прямым подтверждением существования аутоиммунного ответа [17].

Диффузная алопеция встречается у 30–40% людей в возрасте до 50 лет [18]. При телогеновой форме алопеции почти 80% волосяных фолликулов досрочно переходят в фазу покоя. Процесс активного воспроизведения волос прекращается. Изменение соотношения телогеновых и анагеновых волос вызвано нарушением процессов деления и дифференциации кератиноцитов, изменением метаболических процессов, находящихся в ростковой зоне волосяной луковицы [19]. Женщины подвержены данному заболеванию больше, чем мужчины.

Наиболее распространенной является АГА. Еще в 40-х годах XX века доктор Джеймс Гамильтон писал, что причиной облысения может быть избыток мужских половых гормонов в сочетании с генетической предрасположенностью [18]. Термин «андрогенетическая алопеция» в современном его понимании был впервые введен Норманом Орантрейхом в 1988 году [20].

Согласно имеющимся представлениям, данный дерматоз представляет собой заболевание, характеризующееся у мужчин наличием очагов облысения в лобной и теменной областях, а у женщин – разрежением волос там же. АГА связана с генетически обусловленным нарушением метаболизма андрогенов в коже волосистой части головы [21].

Патогенез АГА включает в себя миниатюризацию волосяных фолликулов, что обусловлено воздействием андрогенов и наследственными тенденциями [22]. АГА представляет собой выпадение волос, вызванное одной из следующих причин:

1. избыточное содержание мужского полового гормона дигидротестостерона (ДГТ);
2. повышенная чувствительность волосяных фолликулов к ДГТ;
3. повышенная активность фермента 5-альфа-редуктазы, которая превращает тестостерон в ДГТ [18].

Увеличение локальной концентрации ДГТ приводит к прогрессирующему сокращению анагена за счет более длительной фазы телогена и сопровождается прогрессирующей миниатюризацией ВФ. Миниатюризация ВФ осуществляется за счет относительно резких сокращений количества клеток дермального сосочка и дермальной оболочки и сопровождается сокращением абсолютного количества ВФ, уменьшением периода роста, диаметра стержней, а также увеличением продолжительности фазы катагена.

У женщин в развитии АГА, как правило, большую роль играет снижение активности ароматазы, которая преобразует циркулирующий в крови тестостерон яичников в 17-бета-эстрадиол.

В дополнение к андрогензависимым изменениям, в патогенезе АГА доказано вовлечение фолликулярного микровоспаления с формированием фиброза, спровоцированного присутствующей бактериальной флорой, токсинами и окислительным стрессом [23].

Подходы к терапии

В настоящее время ввиду широкой распространенности алопеции особое место занимает вопрос лечения. Он решается с помощью и лекарственных, и косметических средств.

Среди лекарств есть только два препарата, рекомендованных FDA для лечения АГА. Это пероральный финастерид для мужчин и лекарственные формы миноксидила для наружного применения (2% – для мужчин и женщин, 5% – только для мужчин). В 2017 году эксперты Европейского дерматологического форума (EDF) определили, что методы лечения могут быть расширены за счет плазмотерапии и низкоинтенсивной лазерной терапии [24].

Сегодня врачи в своих рекомендациях не ограничиваются 2-кратным, согласно инструкции по применению, суточным нанесением миноксидила. В частности, при ГА используют комбинацию топических глюкокортикостероидов и миноксидила, а при АГА миноксидил зачастую комбинируют с различными препаратами антиандрогенного действия. При обоих видах алопеций применяют комбинации миноксидила и различных пептидных, витаминно-минеральных комплексов [25].

Для терапии телогеновой алопеции традиционно используют витамины групп C, B (B1, B2, B6, B12), A, E, PP, препараты для улучшения микроциркуляции, микроэлементы (препараты меди, цинка, железа) [19]. Имеются многочисленные публикации, указывающие на высокую эффективность лечения диффузной алопеции физиотерапевтическими методами, подразумевающими локальное воздействие на кожу волосистой части головы [25].

Проблемой выпадения волос занимаются не только лечебные учреждения, фармацевтические компании, но и косметические фирмы, постоянно выпуская новые косметические средства, улучшающие внешний вид волос и дающие лечебный эффект.

Так, компанией L'Oreal Professionnel (Франция) был синтезирован аминексил, напоминающий по своей структуре миноксидил. Эффект аминексила заключается в предотвращении затвердения коллагена, из-за чего диаметр фолликул не уменьшается, восстанавливается циркуляция крови в коже головы, что приводит к уменьшению выпадения волос. Dercos Aminexil выпускают в ампулах. Замедление выпадения волос при его использовании наблюдается через шесть недель [26].

Среди косметических средств, применяемых для коррекции алопеции, немалую долю занимают средства растительного происхождения, причем они используются как в монопрепаратах, так и в комбинациях. Это обусловлено тем, что в растениях содержится большое количество биологически активных веществ (БАВ), каждое из которых вносит вклад в оказываемый терапевтический эффект.

Особое значение в терапии алопеции имеет используемая лекарственная форма (ЛФ). Рациональнее использовать местное нанесение действующих веществ, так как это обеспечивает большую концентрацию средства в очаге поражения, уменьшает вероятность возникновения системных побочных эффектов. Выбор той или иной ЛФ определяется клинической картиной, экономической составляющей и часто зависит от предпочтений самого пациента. Наиболее эффективно использование пены или спиртового лосьона, поскольку они не требуют смывания, не оставляют жирных следов, обеспечивают точное дозирование. Нанесение маски на масляной основе или втирание ампул требует последующего смывания, что усложняет применение. При комплексном лечении в качестве дополнительных средств можно использовать шампуни и бальзамы, содержащие компоненты, способствующие улучшению кровоснабжения ВФ, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными, увлажняющими свойствами.

Доклинические модели алопеции

В настоящее время активно совершенствуются уже имеющиеся рецептуры для лечения алопеции и продолжаются поиски новых средств и лекарственных форм. Однако для проверки терапевтической эффективности, изучения профиля безопасности и побочных эффектов необходимы масштабные доклинические исследования (ДИ). Планирование ДИ начинается с подбора тест-системы и модели эксперимента. В случае с алопецией возникает ряд проблем. Во-первых, стоит учитывать особенности роста волос у животных и у человека, уметь правильно интерпретировать наблюдаемые результаты. Во-вторых, большое разнообразие причин развития алопеции требует либо создания множества частных доклинических моделей, либо одной, но универсальной.

В литературе встречаются работы на экспериментальной модели мышей линии HRS с генетически детерминированным у гомозиготных особей облысением. Мыши линии HRS рождаются голыми, с усиками, а затем покрываются волосами. В возрасте двух–трех недель у гомозиготных особей процесс первичного вылинивания начинается с образования очагов облысения на коже вокруг носа и глаз. В полуторамесячном возрасте мыши вновь покрываются волосом, более редким, чем раньше. К двухмесячному возрасту они вторично теряют шерсть, сохраняя лишь усики. Тотальное облысение сохраняется на протяжении всей дальнейшей жизни гомозиготных особей HRS. Использование таких животных позволяет оценить влияние лекарственных препаратов на задержку процесса выпадения волос [27].

Такие животные в настоящее время труднодоступны. Цена одной особи в 10–15 раз превышает стоимость обычной лабораторной мыши. Ввиду врожденного иммунодефицита мыши линии HRS требуют особых условий содержания и обращения. Использование данной тест-системы оправданно только в случае доклинического исследования средства для лечения гнездной алопеции.

Еще в 1982 году исследование, опубликованное в журнале Anatomical Record и проведенное судебным антропологом Милдредом Троттером, привело к выводу, что бритье не влияет ни на скорость роста, ни на цвет, ни на структуру, ни на текстуру волоса. Недавние исследования привели к аналогичным выводам [39]. Следовательно, на области, подвергнутой депиляции, можно достоверно оценить, как тот или иной ЛП влияет на динамику и характер роста волос. Ввиду этого наиболее часто используемой моделью алопеции является бритье с дальнейшей оценкой состояния и процентного соотношения волосяных фолликулов, находящихся в разных фазах, а также измерение диаметра ВФ и толщины стержня.

Однако депиляция также не в полной мере соответствует задачам поиска эффективного средства от облысения, поскольку не позволяет воссоздать патогенез заболевания. Идеальная доклиническая модель алопеции еще ждет своего создания и апробации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разработке новых эффективных и безопасных лекарственных и косметических средств для терапии алопеции следует учитывать особенности доклинической модели, экстраполяции результатов с животного на человека, а также применимость той или иной лекарственной формы. Перспективным направлением экспериментальной фармакологии является разработка универсальной и воспроизводимой модели данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: http://www.medcenterrosh.ru/trikhologiya/alopeciya.html (дата обращения: 14.09.2019)

2. URL: http://optimahair.ru/articles/androgeneticheskaya-alopetsiya/ (дата обращения: 03.10.2019)

3. URL: http://estportal.com/pigment-volosa/ (дата обращения: 05.10.2019)

4. Корнишева В.Г., Ежов Г.А. Патология волос и кожи волосистой части головы – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2012. – 200 с.

5. Малова И.Ю., Рубайлов Ю.В. Волосы: анатомия, физиология, патофизиология // Методическое пособие. – Майкоп. 2015.

6. Самцов А.В., Божченко А.А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – №15 (267) – С. 1141–1144.

7. Залкинд Е.С. Болезни волос / Медгиз. Ленинградское отделение, 1959. – 179 с.

8. Нажмутдинова Д.К. Алопеция: диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2010. – №5 – С. 87–91.

9. Messenger A.G., de Berker D.A.R., Sinclair R.D. Chapter 66. Disorders of Hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 2010. p. 66.1–66.16; https://doi.org/10.1002/9781444317633.ch66

10. Messenger A.G., Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. Br J Dermatol. 2006 Nov; 155(5): 926-30.

11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология – М: Медлит, 2006. – 752 с.

12. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. М.: Мед. книга. 2000; 187.

13. Бакиева А.Р., Исентаев А.А., Севастьянова Е.А. Патофизиология алопеции // Международный студенческий научный вестник. – 2019 – №3;

URL: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=19656 (дата обращения: 13.10.2019).

14. Овчаренко Ю.С. Актуальные проблемы трихологии на современном этапе // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология – 2007 – №4. С. 262–265

15. Воронкова М.В., Иванов О.Л., Кошелева И.В. и др. Современные подходы к лечению рубцовых алопеций // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012 – №5 – С. 26–29.

16. URL: https://helpiks.org/3-85009.html (дата обращения: 08.10.2018)

17. Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М. Вирусная гипотеза патогенеза гнездной алопеции (теория патогенеза) // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2012 – №2 – С. 56–58.

18. Сенчукова С.Р., Кузнецова А.В., Криницына Ю.М. Современные методы мониторинга и дифференциальной диагностики нерубцовых форм алопеций // Современные проблемы науки и образования – 2017 – №1;

URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25905 (дата обращения: 13.10.2019).

19. С.Б. Ткаченко, О.Ю. Олисова, Е. Ю. Пащенко и др. Терапия диффузной алопеции с использованием внутрикожного введения витаминов группы В и комплекса Цистин В6 // Российский журнал кожных и венерических болезней – 2013 – №3 – С. 58–61.

20. URL: http://www.netvolos.ru/rus/articles/androgen-alopecia.htm (дата обращения: 12.09.2019)

21. Самцов А.В., Божченко А.А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал – 2006 – Т. 14, №15 (267) – С. 1141–1144.

22. Карнаухов В.К. Современные подходы к лечению андрогенетической алопеции // Вестник дерматологии и венерологии – 2017 – №1 – С. 21–30.

23. Новый взгляд на патогенез и лечение андрогенетической алопеции / Е.Карасев, Т.Винник URL: http://hbp-group.ru/novyi-vzglyad-na-patogenez-i-lechenie-androgeneticheskoi-alo/ (дата обращения: 02.10.2019)

24. Kanti V., Messenger A., Dobos G. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version//J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 1. P. 11–22

25. Олисова О.Ю. Миноксидил в практике врача трихолога // Медицинский совет – 2018 –№6 – С. 145–147; doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-145-147

26. URL: https://www.pharmacosmetica.ru/(дата обращения: 12.10.2019)

27. Б.Н. Гамаюнов. Оценка эффективности парентерального введения высоких доз метилпреднизолона в период манифестации и прогрессирования гнездной алопеции на экспериментальной модели мышей линии HRS / Н.Г. Короткий, М.А. Стенина, Л.И. Кривов // Современные технологии в диагностике и лечении – 2011 – №1 – С. 37–40.

Информация об авторах

Дмитрий Юрьевич Ивкин – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Ульяна Валерьевна Ногаева – – студентка 5-го курса фармацевтического факультета, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nogaeva.u@yandex.ru

Елена Владимировна Флисюк – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, проректор по научной работе, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

Марина Вадимовна Писецкая – аспирант 1-го года обучения кафедры технологии лекарственных форм, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации , Санкт-Петербург, Россия; marina.piseckaya@pharminnotech.com

Юрий Григорьевич Штырлин – д-р хим. наук, доцент, директор Научнообразовательного центра фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Казань, Россия; e-mail: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

Author information

Dmitry Yu. Ivkin – PhD of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Head of the Center for Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Uliana V. Nogaeva – 5th year student of the Faculty of Pharmacy, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: nogaeva.u@yandex.ru

Elena V. Flisyuk – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology for Dosage Forms, Vice Rector for Research, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com

Marina V. Pisetskaya – 1-year graduate student of the Department of Technology of dosage forms, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: marina.piseckaya@pharminnotech.com

Yuri G. Shtyrlin – Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Director of the Pharmaceutical Research and Education Center, Kazan Federal University, Kazan, Russia; e-mail: Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

Для заметок

УДК: 615.036.8
DOI: 10.17816/phf18536

Continuous glucose monitoring - proved hypoglycemia in sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors - treated type 2 diabetes patients: a link to ketosis development

Shmuel Levit [1,2] Shmuel Giveon[3], Ildar Musin [4], Royi Barnea [5], Ifat Korek-Abadi [6], Vyacheslav Levit [7], Darian Ryder [8], Chen Hanna Ryder [8,9,10]

[1] Institute of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Assuta Medical Center, Tel-Aviv, Israel
[2] National Research Technological University, Kazan, Russia
[3] Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel
[4] National Research Technological University, Kazan, Russia
[5] Assuta Research Institute, Assuta Medical Center, Tel-Aviv, Israel
[6] Department of Academy and Research, Assuta Medical Center, Tel-Aviv, Israel.
[7] Department of Disease prevention, City Clinical Hospital №8, Chelyabinsk, Russia
[8] Virtual-Reality & Neuro Cognition Lab, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel
[9] Brain Research Laboratory, Department of Neurology, Ziv Medical Center, Safed, Israel
[10] Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

ABSTRACT

Background: Latest studies have shown the remarkable ability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) to reduce cardiovascular morbidity and mortality. However, real-life data and the results of several other studies seem to contradict these outcomes, pointing out possibilities of serious side effects. Ketoacidosis (KA) remains one of the most dangerous complications, yet, not fully understood. All of the above urgently requires real-practice data, which may shed some light on side effects of this novel anti-diabetic drug family.

Aims: To investigate the real-life rates of hypoglycemia and ketosis (K) in SGLT2i treated patients, using Continuous Glucose Monitoring (CGM) and capillary blood β-hydroxybutyrate measurements.

Methods: We report the results of a two-year retrospective analysis of 136 Type 2 Diabetes (T2DM) patients, all (100%) treated with a SGLT2i, combined with Metformin or Metformin with Incretin-Based Therapy (Mt-IBT). CGM recordings were done in 52 persons. In 9 patients (Group A), CGM-proved hypoglycemic episodes were discovered. The rest of 43 patients (Group B) didn't show any hypoglycemia. Three patients in Group A and 11 from Group B were also treated with small doses of basal insulin on admission; the insulin was later discontinued in all patients of Group A and seven patients of Group B . Main characteristics of two groups were subsequently compared.

Results: CGM data analysis showed significantly lower average Sensor Glucose (SG) , 7.2±1.3 vs. 8.2±1.7 mmol/l, p=0.04, and estimated HbA_{1c} , 6.1±0.7 vs. 6.8±1.1%, p=0.02, in Group A patients.

We also report three cases of ketosis, proved by elevated capillary β-hydroxybutyrate concentrations. Pathophysiological link between frequent hypoglycemia rates (Six patients without insulin treatment (11.5 % in total CGM group of 52 patients)) and ketosis development (Three patients (2.2% in total cohort of 136 participants)) was suggested.

Conclusions: More frequent than previously reported rates of hypoglycemia and ketosis were discovered in patients taking SGLT2 inhibitors. Pathophysiological link between the two conditions is assumed. More studies are needed to confirm our hypothesis.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, type 2; Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors; Ketoacidosis; Ketosis; Beta-hydroxybutyrate; Continuous Glucose Monitoring; Hypoglycemia; Hypoinsulinemia; Incretin–Based therapy.

Гипогликемия, доказанная непрерывным мониторингом глюкозы у пациентов со вторым типом диабета, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2: связь с развитием кетоза

Левит Ш.[1,2], **Гивон Ш.**[3], **Мусин И.Н.**[4], **Барнеа Р.**[5], **Корек-Абади И.**[6], **Левит В.**[7], **Райдер Д.**[8], **Райдер Х.**[8,9,10]

[1] Институт эндокринологии, диабета и обмена веществ, Медицинский центр Ассута,Тель-Авив, Израиль
[2] Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
[3] Тель – Авивский университет. Медицинский факультет им. Сакклера, Израиль
[4] Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
[5] Исследовательский институт Ассута, Медицинский центр Ассута, Тель-Авив, Израиль
[6] Отдел научных исследований, Медицинский центр Ассута, Тель-Авив, Израиль
[7] Отделение профилактики, Городская клиническая больница №8, Челябинск, Россия
[8] Лаборатория виртуальной реальности и нейрокогнитивных технологий, Технион, Израильский технологический университет, Хайфа, Израиль
[9] Лаборатория исследования мозга, отделение неврологии, Медицинский центр Зив, Цфат, Израиль
[10] Медицинский факультет, университет Бар-Илан, Цфат, Израилы

РЕЗЮМЕ

Актуальность исследования: Последние исследования показали замечательную способность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i) снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако реальные данные и результаты ряда других исследований, по-видимому, противоречат этим посылам, указывая на возможность серьезных побочных эффектов. Кетоацидоз (КА) остается одним из самых опасных осложнений, пока еще не до конца изученных. Все вышеперечисленное срочно требует данных реальной практики, которые могут пролить свет на побочные эффекты этого нового семейства антидиабетических препаратов.

Цель: Изучить реальные показатели гипогликемии и кетоза (К) у пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2i, используя непрерывный мониторинг глюкозы (CGM) и измерения β-гидроксибутирата в капиллярной крови.

Методы: Мы сообщаем о результатах двухлетнего ретроспективного анализа 136 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), всех (100%), получавших лечение ингибиторами SGLT2i в сочетании с метформином (MT) или метформином с терапией на основе инкретин (MT-IBT). Записи CGM были сделаны у 52 человек. У 9 пациентов (группа А) были обнаружены подтвержденные CGM гипогликемические эпизоды. У остальных 43 пациентов (группа B) гипогликемии не было обнаружено. 3 пациента из группы А и 11 из группы В также получали небольшие дозы базального инсулина при поступлении; позднее инсулин был отменен у всех пациентов группы А и 7 пациентов группы В. Затем были сопоставлены основные характеристики двух групп.

Результаты: Анализ данных CGM показал достоверно более низкое среднее содержание глюкозы по сенсору (СГ) - 7,2±1,3 против 8,2±1,7 ммоль/л, p=0,04, и расчетный уровень HbA1c-6,1±0,7 против 6,8±1,1%, P=0,02 у пациентов группы А. Мы также сообщаем о трех случаях кетоза, подтвержденных повышенными уровнями капиллярными уровнями β-гидроксибутирата в капиллярной крови. Установлена патофизиологическая связь между частотой гипогликемий (6 пациентов без инсулинотерапии (11,5% в общей группе ЦГМ из 52 пациентов)) и развитием кетоза (3 пациента (2,2% в общей когорте из 136 участников)).

Выводы: Более частые, чем сообщалось ранее, показатели гипогликемии и кетоза были обнаружены у пациентов, принимавших ингибиторы SGLT2. Предполагается патофизиологическая связь между этими двумя состояниями. Для подтверждения нашей гипотезы необходимы дополнительные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; кетоацидоз; кетоз; бета-гидроксибутират; непрерывный мониторинг глюкозы; гипогликемия; гипоинсулинемия; терапия на основе инкретинов.

BACKGROUND

Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a relatively novel class of antidiabetic medications. Latest studies have shown their remarkable ability to decrease cardiovascular morbidity and mortality, while significantly reducing body weight and glucose levels[1, 2].

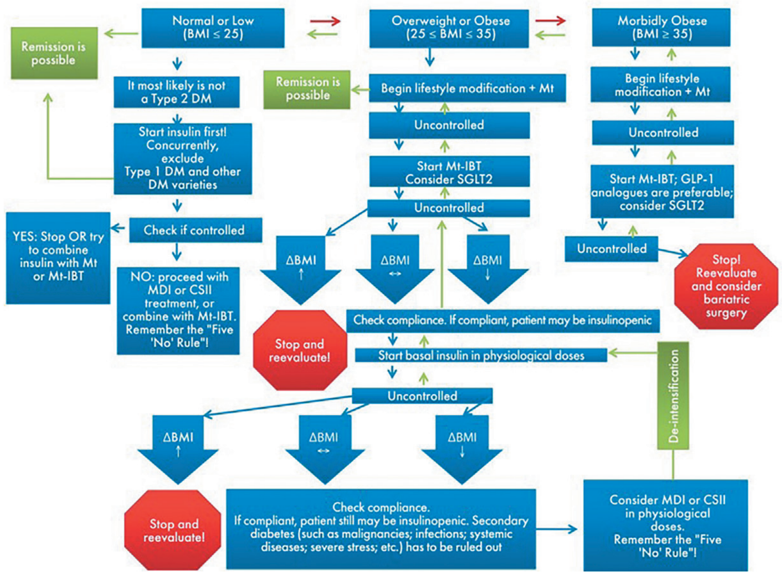


Figure 1(a) The Gravicentric Algorithm for Diabetes Treatment (uplated and corrected). SGLT2 - Sodium - glucose co-transporter 2 inhibitors; GLP-1 - Glucagon - like peptide-1 CSII - Continuous Subcutaneous Insulin Infusions (pump therapy); MDI - Multiple Daily Injections; Mt - Metformin; MT-IBT - Metformin + Incretin-Based Therapy; OAD - Oral Antidiabetic Drugs; Delta - Difference between basal and current measurement; Psysiological doses of basal Insulin ≤0.4 U/kg; Psysiological doses of Total Daily Insulin ≤0.6 U/kg; ↑ Growing parameter; ↔ Stable parameter

Five "No" Rule:
- No cascade "add-on" therapies to obese (overweight) patient with a positive weight balance (progressive weight gain)
- No weight gain allowed regardless the type of treatment
- No prescription of pro-energetic agents
- No chronic insulin therapy for morbidly obese patient
- No supra-physiological doses (more than 0.5–0.6 U/kg of current body weight) of insulin.

Рис. 1 (a) Гравоцентрический алгоритм лечения диабета (дополненный и исправленный). SGLT2 - ингибиторы натриево-глюкозного ко-транспортера 2; GLP-1 - глюкагоноподобный пептид-1 CSII - непрерывные подкожные инфузии инсулина (помповая терапия); MDI - многократные ежедневные инъекции; Mt - метформин; MT-IBT - терапия метформином + инкретин; OAD - пероральные противодиабетические препараты; Дельта - разница между базальным и текущим измерением; Психологические дозы базального инсулина ≤0,4 ед / кг; Психологические дозы общего суточного инсулина ≤0,6 ед / кг; Parameter растущий параметр; ↔ Стабильный параметр

Правило пяти «нет»:
- Нет каскадной «дополнительной» терапии ожирения (избыточный вес) пациент с положительным балансом веса (прогрессивное увеличение веса)
- Не допускается увеличение веса, независимо от типа лечения
- Нет рецепта проэнергетических агентов
- Нет хронической инсулиновой терапии для пациентов с патологическим ожирением
- Никаких надфизиологических доз (более 0,5–0,6 Ед / кг текущая масса тела) инсулина.

The data of the EMPA-REG study came as a surprise for those who expected the results to be more modest. Indeed, most researchers are puzzled as to the actual reasons for such a high efficacy. However, real-life data and the results of several other studies seem to contradict these outcomes, pointing out possibilities of serious side effects, such as renal impairment, urinary tract and genital infections, ketoacidosis (KA), and even toe amputations[3–10]

Recent publication indicates SGLT2i at least double the risk of ketoacidosis (KA) [11].

Still, the causes and real frequency of 'Euglycemic ketoacidosis' remain as vague as the term itself [12, 13]. Thus, the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medical Agency (EMA) calls this condition "atypical"[14]. Authors also specify that low reserve of insulin-secreting cells, food intake restriction and sudden reduction in insulin concentration are the main culprits of ketosis.

Increased fracture risk is another concern clinician should be aware of. In September 2015, the FDA has issued a safety warning specifically noting increased risk for fractures in patients receiving Canagliflozin[15]. Although the warning was limited to just one drug, the FDA notes that they are continuing to evaluate the risk for bone fractures with other drugs in the SGLT2i class.

As for hypoglycemia occurrence, it was suggested that SGLT2i per se do not cause it, until combined with some well-known hypoglycemic agents like Insulin, Sulfonylurea or Glinides. As for a combination of SGLT2 with anti-hyperglycemic agents like GLP-1analogues, Metformin, DPP4 inhibitors etc., SGLT2i were claimed "hypoglycemia - safe"[16-18]. All of the above urgently requires real-practice data, which may shed some light on those not fully understood effects of this novel anti-diabetic drug family[19].

Primary objectives

The aim of the study was to investigate the real-life rates of hypoglycemia and ketosis (K) in SGLT2i - treated patients with Continuous Glucose Monitoring (CGM) and capillary blood β-hydroxybutyrate measurements.

Secondary objectives

To reveal the factors predisposing to Hypoglycemia and Ketosis development

Methods

Study design

We provide one-center retrospective-controlled pilot clinical trial. The overall design of this study presented on Figure 1b.

Participant's selection and groups forming

Inclusion criteria. For primary evaluation, we have included medical records of all 136 T2DM ambulatory patients in our institute, who were treated with SGLT2i from August 2014 to August 2016, when retrospective analysis was completed. Of those, medical records of 52 patients who performed a routine CGM on SGLT2i therapy were separately assessed. Hypoglycemia was routinely defined as reduction of Sensor Glucose (SG) below 70 mg % (3.9 mmol/l).

Exclusion criteria. Patients were not included in the study if the following criteria were met:

- type of diabetes other than T2DM;
- severe intercurrent diseases like infections, systemic connective tissue diseases, renal failure with glomerular filtration rate (GFR) less than 50 ml/min, severe chronic heart failure; liver insufficiency; severe respiratory malfunction; active stages of cancer;
- age less than 30 years at a moment of starting SGLT2i (as to prevent accidental type 1 diabetes (T1DM) inclusion);
- hospitalized patients.

The subgroup of patients with CGM-confirmed hypoglycemia was allocated. Collected data were subsequently compared between the two patient groups:

- Group A - "Hypoglycemia" - 9 patients;
- Group B -"Non-hypoglycemia" - 43 patients.

In order to further confirm the impact of SGLT2i in hypoglycemia development we compared the sensor-derived hypoglycemia Time-in-range (hypo-TIR) in group "A" with the hypo-TIR in the control group. Patients of control group were not the members of 136 patients of our study cohort and were analyzed from the data of parallel study (the paper is pending) and included all patients who performed CGM in this study. Of note, the patients of this control group were treated according to the very same (Gravicentric) treatment algorithm and by the same medical stuff (Figure 1a). Moreover, all of them have reached the same estimated HbA1c level of ≤7,0%, but without implementation of SGLT2i, which is generally prescribed in our institute as a third–line therapy (when Metformin and Incretin-based therapy only partially succeed).

The subgroup of three patients who developed ketosis was analyzed separately. Forth case of severe KA (after study closure) will be reported later in this paper.

Study endpoints

As the primary endpoints we evaluate a real–life and precise rate of hypoglycemia events derived as hypo-TIR on CGM, and a real–life and precise rate of ketosis derived from regular measurements of β-hydroxybutyrate in capillary blood.

Medical interventions protocol and study endpoints registering methods

Treatment program for all study participants as well as for control group of patients was based on our recently updated Gravicentric (Energetic) (in opposite to Glucocentric) approach, where reduction of patient's weight (Gravis, Lat. - heavy) through restoration of energy balance is of the highest priority (fig. 1a). Our therapeutic approach is based on several fundamental points (all of them were published previously) [20,21,22]. Thus, study patients were treated with Metformin, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors or GLP-1 (glucagon-like peptide-1analogue, Liraglutide). This is so-called, Mt-IBT (Metformin plus Incretin–Based Therapy) approach. SGLT2i was added later on. Eleven of 52 patients (25.6%) with no hypoglycemia at CGM and three patients (33.3%) in whom hypoglycemia was revealed, were treated with small amounts of additional basal insulin (an average dose of 25.6 U/day) at the moment of CGM recording. These patients were initially treated by Multiple Daily Injections (MDI) of insulin at the time of admission to our clinic. In these persons, Mt-IBT (Metformin plus Incretin – Based Therapy), and later on SGLT2i, were started as addition to intensive insulin therapy in order to bring about weight reduction along with de-escalation of insulin treatment. Indeed, insulin dose was significantly reduced and multiple daily injections (MDI) were soon substituted by only one injection of basal insulin. Subsequently, the insulin treatment was completely discontinued in three patients of Group A and seven patients of Group B .

CGM. Our institute practices routine professional 'blind' Continuous Glucose Monitoring (CGM) recordings (iPro®2, Medtronic, USA) in all types of diabetes patients. We consider CGM to be the "ECG of diabetes" and recommend its performance to every diabetes patient, especially in those who change their treatment program. Unfortunately, professional CGM has not yet been approved by our health funds as a routine medical procedure for T2DM patients. Hence, patients are forced to perform CGM recordings at their own expense. Therefore, we carry out CGM recordings only in some of our T2DM patients.

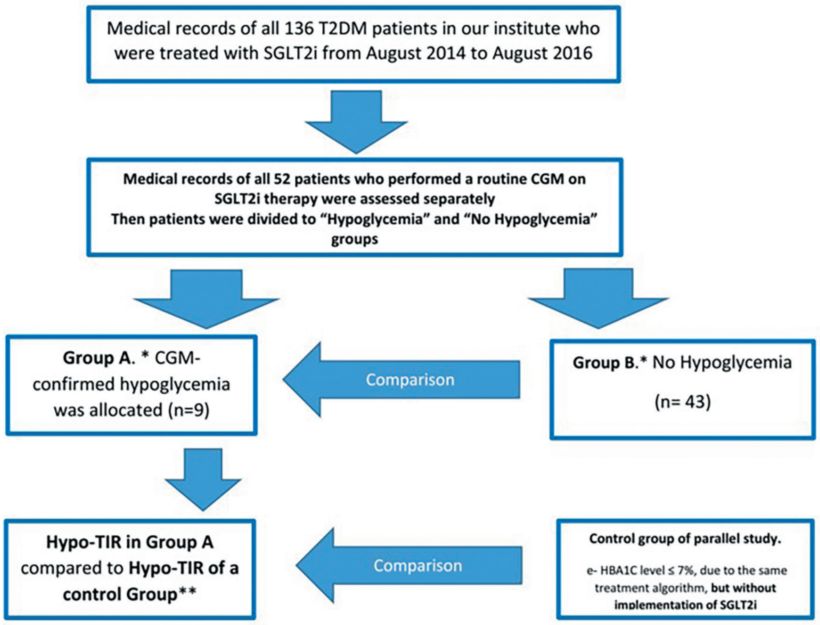


Figure 1b. Study design. All patients were treated with the help of the same therapeutic algorithm (see the text for further explanation).
*CGM - derived data from Group A and Group B were compared statistically.
** In order to further confirm the impact of SGLT2i in hypoglycemia development we compared the sensor-derived hypoglycemia Time-in-range (TIR) in group A with the TIR in the control group. Patients of control group were not the members of 136 patients of our study cohort and were analyzed from the data of parallel study. They have reached the estimated HbA_{1c} level < 7%, due to the same treatment algorithm, but without implementation of SGLT2i.

Рисунок 1б. Дизайн исследования. Все пациенты лечились с помощью одного и того же терапевтического алгоритма (см. Текст для дальнейшего объяснения).
* Данные CGM, полученные из группы A и группы B, сравнивались статистически.
** Чтобы дополнительно подтвердить влияние SGLT2i на развитие гипогликемии, мы сравнили временную шкалу гипогликемии, вызванную датчиком (TIR) в группе A, с TIR в контрольной группе. Пациенты контрольной группы не были членами 136 пациентов нашей группы исследования и были проанализированы по данным параллельного исследования. Они достигли предполагаемого уровня HbA_{1c} <7%, благодаря тому же алгоритму лечения, но без применения SGLT2i.

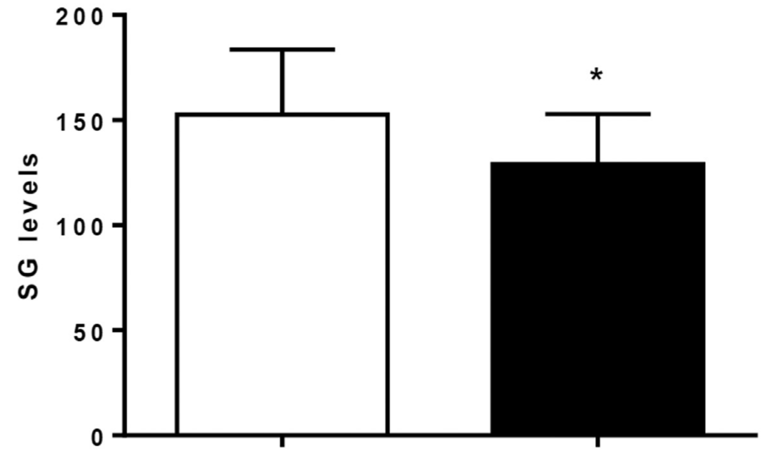


Figure 2 (A) Average SG (mg %) in Groups A (Hypoglycemia) and B (No Hypoglycemia). Sensor Glucose (SG) in mmol/l: 7.2±1.3 vs. 8.2±1.7 mmol/l, p=0.04. Student's T-test.

Рисунок 2 (A) Средний SG (мг%) в группах A (гипогликемия) и B (без гипогликемии). Сенсорная глюкоза (SG) в ммоль / л: 7,2 ± 1,3 против 8,2 ± 1,7 ммоль / л, p = 0,04. Студенческий Т-тест.

Hypoglycemia assessment. Hypoglycemia was routinely defined as reduction of Sensor Glucose (SG) below 3.9 mmol/l during the CGM-period.

Ketosis assessment. Virtually every T2DM patient starting SGLT2i in our institute receives a kit to measure β-hydroxybutyrate concentration in capillary blood (Free Style Optium, Abbott, USA). The evaluation of ketosis relies on routine conventional gradation of β-hydroxybutyrate concentration:

- <0.6 mmol/l - a normal blood ketone value;
- 0.6–1.5 mmol/l - indicates that more ketones are being produced than normal, (test again later to see if the value has lowered);

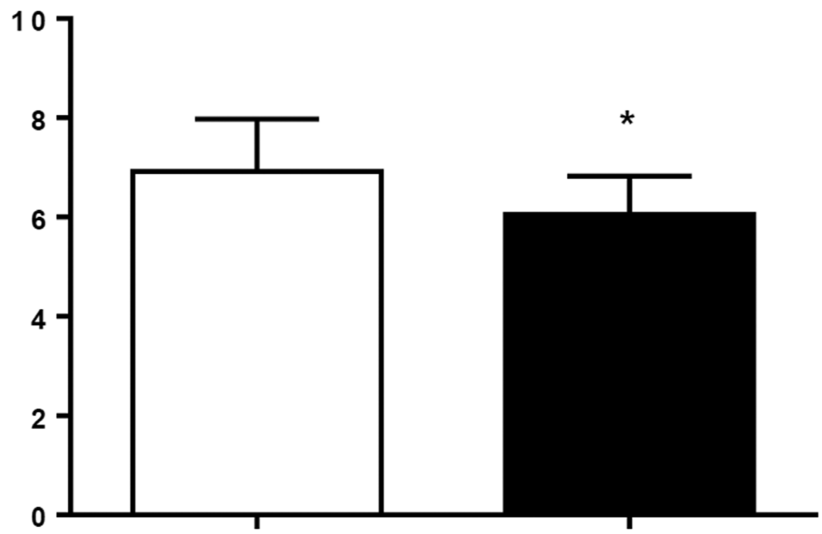


Figure 2 (B) Estimated HbA_{1c} levels in groups A (Hypoglycemia) and B (No Hypoglycemia) and estimated HbA_{1c} - 6.1±0.7 vs. 6.8±1.1%, p=0.02, Student T-test.

Рисунок 2 (B) Оцененные уровни HbA_{1c} в группах A (гипогликемия) и B (без гипогликемии) и предполагаемый HbA_{1c} - 6,1 ± 0,7 против 6,8 ± 1,1%, p = 0,02, Студенческий Т-тест..

- 1.6–3.0 mmol/l - a high level of ketones and could present a risk of ketoacidosis (KA), (it is strongly recommended to contact healthcare team for advice);
- >3.0 mmol/l - a dangerous level of ketones, which will require immediate medical care.

We ask our patients to measure their capillary β-hydroxybutyrate once a week in the morning, before meals. Patients whose β-hydroxybutyrate levels were over 2.0 mmol/L (performed twice) were considered to be experiencing ketosis (K), regardless of their clinical signs. These patients were instructed to immediately stop SGLT2i and to inform their treating physicians.

Ethics approval

This study was carried out in accordance with the recommendations of 'Helsinki declaration guidelines, Human Experimentation Committee'. The protocol was approved by the 'Human Experimentation committee', approval number is 16-0090ASMC

Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS software version 23. Continuous variables are presented as means ± SD and dichotomous/categorical variables as proportions. The normality of the distribution of continuous variables was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. If normality was rejected, non-parametric (Mann – Whitney) tests were used. P<0.05 was selected as the p—value for statistical significance.

Results

The main patient's characteristics and study results are reflected in **Tables 1 and 2.** A retrospective analysis of 136 files of all SGLT2i treated patients was performed. Of 136 participants, 52 patients made professional CGM (24 males and 28 females). The mean age was 59.4±10.6 years and mean diabetes duration was 14.8±8.5 years. In all 52 patients, sensor data analysis was performed routinely. Surprisingly, hypoglycemia was found in nine patients, (17.3% of all CGM-documented cases): four from the Dapagliflozin subgroup and five from the Empagliflozin subgroup. Chi-square test revealed a non-significant trend between these two medications. (p = 0.2). In Group A, three of the nine patients reported clinical signs of mild (non-severe) hypoglycemia (none of them received insulin) and two patients were able to neutralize it with food. In other words, six persons (11.5% of all CGM-documented cases) did not get any medication, known to be linked directly to Hypoglycemia.

Main patient's characteristics, like mean age, mean diabetes duration, gender, baseline HbA1c levels, last estimated levels of HbA1c on CGM, last average Sensor Glucose (SG), Δ HbA1c (basal HbA1c – estimated HbA1c), number of patients receiving Metformin; number of patients receiving DPP-4-i, number of patients receiving GLP-1 analogues, number of patients receiving basal insulin at the time of CGM were analyzed.

No differences between the groups were discovered, besides last average SG (was significantly lower in Hypoglycemia group — Group A, p=0.04), and last estimated levels of HbA1c on CGM, which also was significantly lower in patients from Group A (p=0.02). These findings probably reflect a well – known formula: the more precisely we control the diabetes, the more likely the patient is to have hypoglycemia (see **Fig. 2a and 2b).**

Of note, Insulin was subsequently withdrawn in ten patients (19.2%), whose glycemic control remained excellent, in full accordance to our de- intensification approach.[21]

Sub analysis of the 'Hypoglycemia' group

Out of nine patients with documented hypoglycemia, presence of hypoglycemia in three Insulin-treated patients was not surprising and could likely be attributed to insulin itself.

The following are examples:

In a 36-year-old woman (Patient 3 in Table 3), Dapagliflozin was started as part of the insulin de-intensification process. Insulin Degludec (Tresiba) dose was reduced from 24 to only 10 units/day. Nevertheless, patient still was able to enter the prolonged (TIR = 4 hours and 30 minutes) hypoglycemia with minimal Sensor Glucose (SG) of 50 mg %. These hypoglycemic events completely resolved after insulin withdrawal.

A 69-year-old patient (patient 4 in table 3), showed prolonged hypoglycemia on combined therapy (Mt-IBT + SGLT2i plus insulin Glargine at the dose of only 20 unites per day). After insulin discontinuation, no hypoglycemia was found. See **Figures 3a and 3b.**

These examples demonstrate the impact of very low doses of insulin on hypoglycemia development. Those patients clearly had no insulin resistance (IR) at the time of CGM recording. Otherwise, it would be difficult to explain hypoglycemia development on a dose of insulin, which comprises only 0.42 to 0.83 units per hour on average.

While hypoglycemia in insulin-treated patients, even at very low such doses, did not come as a surprise and was apparently linked to insulin itself, it was unexpected to observe hypoglycemic events in non-insulin treated patients. Thus, in six patients (11.5% of a total CGM group), despite the absence of hypoglycemic therapies like insulin, sulfonylurea, or Glinides, hypoglycemic events occurred.

Interestingly enough, in three patients, clinical manifestations of hypoglycemia were observed. Two of them were able to control the hypoglycemic attacks with food. In one patient (patient 1 in table 3), hypoglycemia was manifested by night perspirations. Since this patient did not link these signs to hypoglycemia, no intervention was done. All of the above raised our suspicion regarding the impact of SGLT2i per se on hypoglycemia development.

Figure 4 addresses patient 1 in Table 3 and demonstrates CGM chart of 66-year old patient, who suffered from T2DM for 10 years. Before CGM recording, this patient was treated constantly with Linagliptin 5mg/day and Metformin 2000 mg/day. Recently Dapagliflozin 10 mg/day was added to background therapy. The patient referred to our clinic because of newly appeared perspirations at nights. The CGM recording indicates prolonged hypoglycemic episodes, which most probably are the source of his newly appeared symptoms.

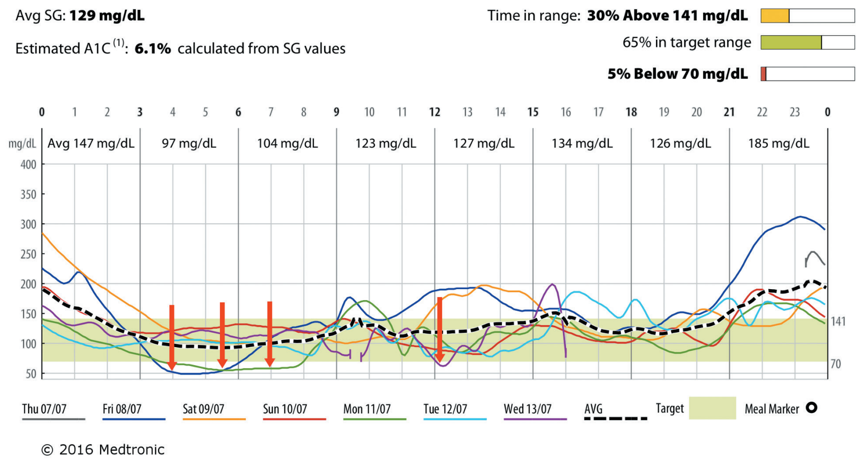


Figure 3(A). Patient 4 in Table 3: Prolonged hypoglycemia, time in range 7 hours, 20 minutes (5%), minimal SG 49 mg %, in 69-year-old female. Before adding Empagliflozin 10 mg/day, the insulin dose was adjusted from 42 units/day in 4 injections to 20 units/day of Glargine only; Liraglutide 0.3 mg/day and Metformin 850 mg x 3/day

Рисунок 3 (А). Пациент 4 в таблице 3: Длительная гипогликемия, время в интервале 7 часов, 20 минут (5%), минимальный SG 49 мг%, у 69-летней женщины. Перед добавлением эмпаглифлозина 10 мг / день дозу инсулина корректировали с 42 единиц / день в 4 инъекции до 20 единиц / день только Glargine; Лираглутид 0,3 мг / день и метформин 850 мг x 3 / день

Figure 5 demonstrates a CGM chart of 71–year old man suffering from T2DM for last 12 years (Patient 5 in table 3). He is constantly treated with Metformin 2550 mg/day, Liraglutide 0.3mg/day and Empagliflozin 10 mg/day. Clinical manifestations of hypoglycemia (5 % of time, 4 hours and 40 minutes) appeared after elevating the dose of Empagliflozin from 10 mg to 25 mg/day and were well–documented at CGM – recording. When the Empagliflozin dose was adjusted back to 10 mg/day, hypoglycemia disappeared.

It has to be summarized, that in some patients hypoglycemia comprised up to 7% of TIR. The average Hypoglycemia TIR for all nine patients was 3,5%, at some patients blood sugar got lower than low limit of sensor functional capability (less than 40 mg%), three patients had clinical signs of low blood sugar, none of them on insulin therapy.

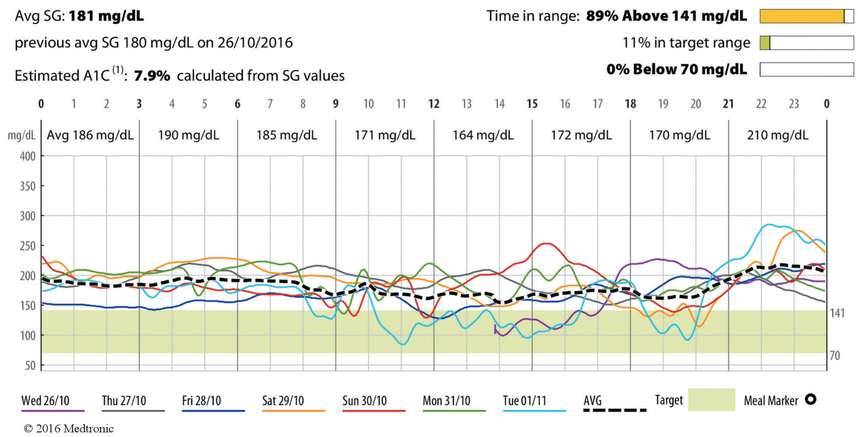


Figure 3(B). Patient 4 in Table 3: Empagliflozin 10 mg/day, Liraglutide 0.3 mg/day and Metformin 850 mg x 3/day continued. Insulin stopped. No hypoglycemia.

Рисунок 3 (В). Пациент 4 в таблице 3: эмпаглифлозин 10 мг/день, лираглутид 0,3 мг / день и метформин 850 мг x 3 / день. Инсулин прекратился. Нет гипогликемии.

Ketosis development

Three patients (2.2% of total cohort, 136 patients) demonstrated ketosis development according to the β-hydroxybutyrate measurement in the blood. All three received Empagliflozin (see Table 4).

First patient. A 59-year old man, suffers from a long-standing (20 years at least) untreated and uncontrolled T2DM. Ketosis appeared 3 weeks

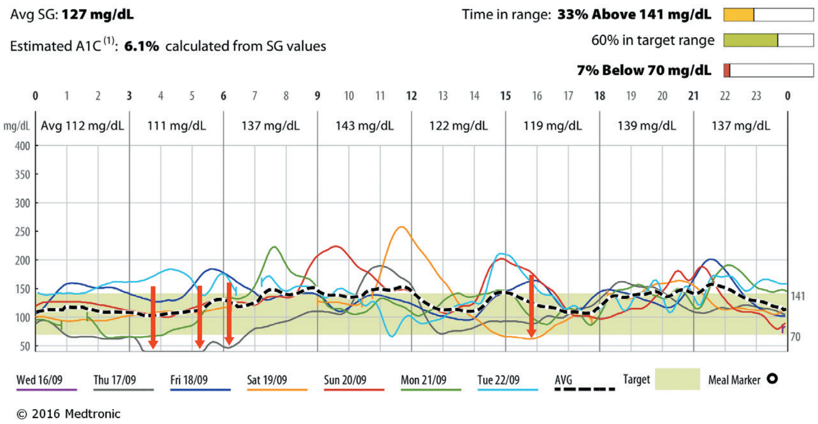


Figure 4. Patient 1 in Table 3: Daytime and nighttime hypoglycemia (7% of time, 9 hours and 15 minutes), in 66-year-old-man, who's suffered from diabetes for the last 10 years. Patient was treated constantly with Linagliptin 5mg/day and Metformin 2000 mg/day. Recently Dapagliflozin 10 mg/day was added. Complains of newly-appeared perspirations at nights.

Рисунок 4. Пациент 1 в таблице 3: дневная и ночная гипогликемия (7% времени, 9 часов и 15 минут), у 66-летнего мужчины, который страдал от диабета в течение последних 10 лет. Пациента постоянно лечили линаглиптином 5 мг / сут и метформином 2000 мг / сут. Недавно был добавлен дапаглифлозин 10 мг / сут. Жалуется на вновь появившиеся поты по ночам.

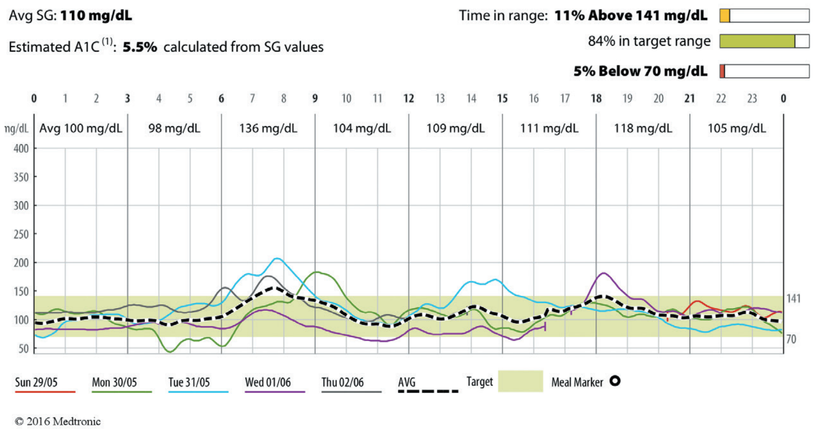


Figure 5. Patient 5 in Table 3: Hypoglycemia in a 71-year-old patient who's had T2DM for the last 12 years. Clinical manifestations of hypoglycemia (5% of time, 4 hours and 40 minutes) appeared after elevating Empagliflozin dose form 10 mg to 25 mg/day. Metformin 2550 mg/day was continued. Patient reported clinically manifested hypoglycemia after first days of CGM recording. The Empagliflozin dose was adjusted back to 10 mg/day and hypoglycemia disappeared.

Рисунок 5. Пациент 5 в Таблице 3: Гипогликемия у 71-летнего пациента, у которого была T2DM в течение последних 12 лет. Клинические проявления гипогликемии (5% времени, 4 часа и 40 минут) появились после повышения дозы эмпаглифлозина с 10 до 25 мг / день. Метформин 2550 мг / сут продолжался. Пациент сообщил о клинически выраженной гипогликемии после первых дней регистрации CGM. Доза эмпаглифлозина была доведена до 10 мг / сут, и гипогликемия исчезла.

after discharge from the hospital, where coronary artery bypass grafting was done. While hospitalized, this patient received a very intensive insulin therapy, 4-5 injections per day, at average daily doses of 54-63 units (including basal insulin). After successful operation, patient started losing his weight due to low – carbohydrate diet and his insulin resistance rapidly disappeared. Few days before his discharge from the hospital his treatment was completely switched from insulin to Mt-IBT combination with a satisfactory glycemic control. In a trial to add on an Empagliflozin at the dose of 10 mg/day only resulted in appearance of ketosis (Concentration of β-hydroxybutyrate = 2.1 mmol/l). This patient most likely did not have time to develop clinical signs of KA and no manifestations of KA were noticed. He stopped Empagliflozin immediately in accordance to our recommendations and renewed it at the dose of 5 mg/day after several weeks, when his β-hydroxybutyrate level returned to be normal. His glycemic control remained satisfactory that entire time.

Second patient. 70 – year old female, who have been suffered from T2DM for 38 years. From her past:

Patient have been treated by Multiple Daily Injections of Insulin (MDI) for 33 years. For the last 4 years – by CSII (insulin pump) therapy. Total daily insulin dose (TDI) = 30 U/day. Subsequently, and according to our Gravicentric approach, insulin therapy was gradually stopped. Patient continued her treatment by Sitagliptin100 mg/day, Metformin850 mg × 3/day. Empagliflozin 10 mg/day was added later on. Her glycemic control was ideal, with estimated HbA1c of 6.1% on CGM. Two month later, in spite of the good glycemic control and without any insulin therapy, weakness and fatigue has appeared as a possible clinical sign of KA. Her β-hydroxybutyrate concentration revealed to be 2.0 mmol/l.

She immediately stopped Empagliflozin and renewed it a month later, while her β-hydroxybutyrate levels returned to be normal. After K development, basal insulin of 10 U/day was added. Diabetes control remained very good.

Third patient. A 66-year old female, who has been suffering from T2DM for the last 20 years. From her past: patient has been treated by Multiple Daily Injections (MDI) of Insulin for 10 years. She has been referred to our clinic due to a combination of uncontrolled diabetes, metabolic syndrome and recently discovered cancer of abdominal cavity (the primary source was unknown). She reacted very well to chemotherapy with disappearance of her abdominal masses. Nevertheless, her T2DM remained uncontrolled. Mt-IBT (Liraglutide) were started and insulin was completely withdrawn in several weeks. Empagliflozin 10 mg/day was added later on.

She continued her follow – up at institute of oncology, whereas no cancer progression was noticed. She used to stop GLP-1 therapy while receiving the repetitive courses of chemotherapy because of gastro – intestinal side effects. At some point, on routine course of chemotherapy for stable cancer, which provoked anorexia and very low carbohydrate (CHO) consumption, she developed nausea and vomiting. Her β-hydroxybutyrate concentration was revealed to be 2.3 mmol/l. Empagliflozin was immediately stopped. Subsequently, her β-hydroxybutyrate level returned to be normal and clinical signs disappeared.

Afterward, she was treated with Mt-IBT for years while her glycemic control remained satisfactory. Eventually, her diabetes reached the remission and her glycemic control remained good on Metformin only. Empagliflozin has never been renewed.

In order to substantiate our suspicion of SGLT2i – provoked hypoglycemia, we studied all CGM – recordings of all T2DM patients in our institute. Eleven CGM recordings of patients who passed the step-by-step therapeutic de-intensification from multiple insulin injections - up to insulin discontinuation (achievement of HBA1C ≤ 7% was stated as a main criteria) were found. We used this data as a control. Of note, patients of both groups (study group and control group) were instructed and followed - up identically by the same medical staff and the same dietitian, with the very same recommendations regarding low – carbohydrate diet and physical activity. Both groups had an identical therapeutic approach with intention to lose weight in order to achieve the best glucose control and de-intensification of therapy. Indeed, patients of both groups had reached a very good control with average HBA1C well below 7%. There was no difference between degree of HBA1C reduction attained in both groups. It is particularly interesting to note the impressive difference in hypoglycemia occurrence in SGLT2i- treated group, routinely defined as Time-in-Range (TIR) below 70 mg%. Given a study group was treated with Mt-IBT plus SGLT2, while control group – by Mt-IBT only, most probably, this phenomenon could be attributed to the effect of SGLT2 per se or specific effect of combination of SGLT2i with other glucose – lowering medications (mainly– Mt-IBT), see **Table 5**.

DISCUSSION

All study participants were treated according to our energetic (Gravicentric) concept and algorithm,[20–22] where patient's weight reduction is of the highest priority.

Given the fact that progressive weight gain is a "natural history" of T2DM,[23] it becomes clear that the so-called "weight-neutral" medications, like DPP4-i or AGI, are actually weight lowering. As a part of our concept, we refrain from using "pro-energetic" medications (Sulfonylurea; Glinides; TZDs; high doses of insulin) in T2DM. That is why none of the participants of this study received these drugs. As for insulin, we managed to combine it with energy-wasting medications, like Metformin, GLP-1 analogues; DPP4-i; SGLT2i etc. This is in order to cause therapeutic de-escalation and in some cases, even diabetes remission. The latter, according to our data, may comprise up to 13% and probably does not directly depend on disease duration.[24]

SGLT2i cause the daily leakage of hundreds of kilocalories [20, 27, 28], significantly improving metabolic health by restoring proper energy balance and facilitating body weight reduction, thus probably saving patients' lives. In the EMPA-REG study, the difference in the primary endpoint was mainly driven by the 38% relative risk reduction of CV death.[1] While the therapeutic benefits of SGLT2i prevail over its side

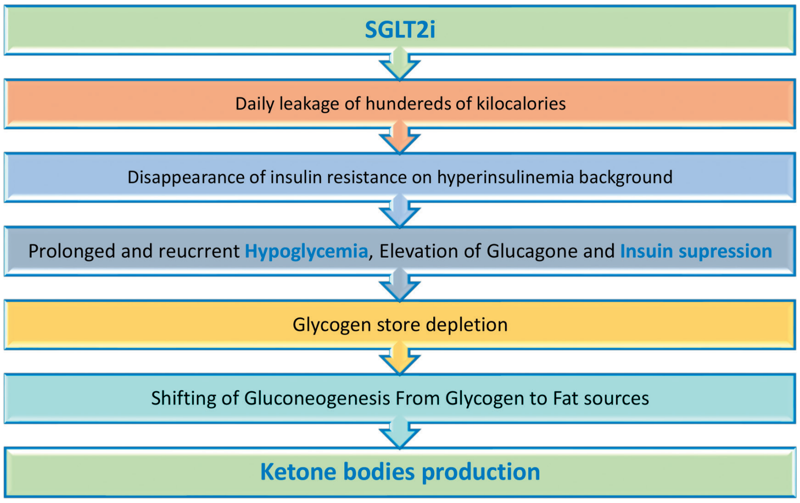


Figure 6. The proposed mechanism of KA development through hypo-insulinemic hypoglycemia.

Рисунок 6. Предполагаемый механизм развития КА через гипоинсулинемическую гипогликемию.

Table 1 - Main results: total cohort of 136 T2DM patients
* Of those, 1 patient received basal insulin;
** Of those, 2 patients received basal insulin

Таблица 1 - Основные результаты: общая группа из 136 пациентов с T2DM
* Из них 1 пациент получал базальный инсулин;
** Из них 2 пациента получали базальный инсулин

	Patients who received Dapagliflozin N (%)		**Patients who received Empagliflozin N (%)**		**Total cohort with SGLT 2 N (%)**	
Total N	49		87		136	
Performed CGM	13		39		52	
	With Hypoglycemia	Without hypoglycemia	With hypoglycemia	Without hypoglycemia	With Hypoglycemia	Without hypoglycemia
Performed CGM	4 (30.8 %) Of those, 1 patient received basal insulin	9 (69.2 %)	5 (12.8%) Of those, 2 patients received basal insulin	34 (81.2 %)	9 (17.3%)	43 (82.7%)
Ketosis development according to β- hydroxybutirate measurement in capillary blood			3 (100%)		3 (2.2%)	

effects, it seems to have become one of the most promising medication classes in T2DM.

As shown in Table 2, virtually all our patients were treated with a combination of Metformin and Incretin-Based Therapy (Mt-IBT), while SGLT2i were usually added later on, as a third step. This therapeutic scheme was also applied in 14 (26.9%) patients initially treated with multiple daily injections (MDI) of insulin. This approach allowed the de-intensification of insulin therapy in parallel with weight reduction. In these patients, short-acting insulin was stopped first, while SGLT2i were added at the stage of a single injection of basal insulin with substantially reduced total daily insulin (TDI) dose. With this kind of approach, further de-escalation of treatment has been successfully provided. Insulin was later withdrawn in 10 diabetes patients, comprising 7.4% of total cohort (136 T2DM patients) and 71.4% of all insulin-treated patients. Four patients (28.6% of insulin-treated patients) remained on low-dose basal insulin therapy. This data, in concordance with other studies, showed an almost 50% reduction of insulin requirements when SGLT2i was added and could be attributed to a rapid disappearance of insulin resistance (IR), due to development of a negative energy balance.[27] Disappearance of IR already in first 24 hours of SGLT2i implementation was also shown in studies of De Fronzo.[18]

Later on, patients were divided into those whose CGM demonstrated hypoglycemia episodes (Group A) and those without hypoglycemia (Group B). In 3 (33%) Group A patients and 11 (26.9%) Group B patients, CGM was performed on basal insulin background (See Table 2). There was no difference between the groups in terms of age, sex, diabetes duration, and baseline HbA1c.

Time, spent in hypoglycemia range (Hypoglycemia TIR) was 3.53% on average in Group A and with no hypoglycemia episodes in Group B. Our attempts to find predisposing factors for hypoglycemia revealed mean SG and estimated (sensor-derived) HbA1c as the only significantly diverse parameters (see Figures 1a and b).

This data comes in accordance with a well-known statement, which claims the stricter the diabetes control, the more likely the patient is to have hypoglycemia. [28, 29] This point was confirmed in our study, where the strictest glycemic control was linked to significantly higher hypoglycemia rates. Nevertheless, a control group (without SGLT2i) comparison indicates the impact of SGLT2 per se on hypoglycemia development (see Table 5).

While it was not surprising to observe hypoglycemia on a combination of Mt-IBT + SGLT2i with insulin (even at low doses of the last), it was unexpected to see hypoglycemia

Table 2- Patients' basal characteristics and a comparison of the "Hypoglycemia" and "Non - hypoglycemia" groups
* Basal HbA_{1c} – is the last laboratory HbA_{1c} performed before CGM recording;
** Estimated HbA_{1c} – is a CGM–derived HbA_{1c};
*** Δ HbA_{1c} = Basal HbA_{1c} – estimated HbA_{1c};
****p<0.01

Таблица 2. Основные характеристики пациентов и сравнение групп «Гипогликемия» и «Не гипогликемия»
* Базальный HbA_{1c} - последний лабораторный HbA_{1c}, выполненный перед записью CGM;
** Расчетный HbA_{1c} - это производный от CGM HbA_{1c};
*** Δ HbA_{1c} = Базальный HbA_{1c} - расчетный HbA_{1c};
**** p <0,01

	Total CGM Cohort N (%)	Group A (Hypoglycemia)	Group B (Non-hypoglycemia)	P A vs. B
Number of patients with CGM, n (%)	52 (100)	9 (17.3)	43(82.7)	NS
Mean age, years	59.4±10.6	60.6±11.3	58.8±10.7	NS
Mean diabetes duration, years	14.8±8.5	13.1±3.9	15.4±8.8	NS
Males, n (%)	24 (46.2)	6 (66)	18 (41.9)	NS
Females, n (%)	28 (53.8)	3 (33)	25 (58.1)	NS
Baseline HbA_{1c}, %	8.2±1.3	8.0 ±0.9	8.2±1.4	NS
Last Estimated HbA_{1c} on CGM, %**	6.8±1.1	6.1 ±0.7	6.9±1.0	0.02
Last Average Sensor Glucose (SG), mg/dl	148.4±30.7	129.0±22.5	151.9±30.6	0.04
Δ HbA_{1c}*, %**	1.1±1.3	1.7±0.67	1.1±1.5	0.47
BMI at admission to the clinic (kg/cm2)	34.9 ± 6.2	34.8 ± 3.7	35.1± 5.3	NS
BMI at the end of the study*****	31.3 ± 4.1	31.1 ± 4.2	31.5 ± 4.6	NS
Received Metformin; n (%)	52 (100)	9 (100)	43 (100)	NS
Received DPP-4-i, n (%)	9 (17.3)	1 (11.0)	8 (18.6)	NS
Received GLP-1 analogues, n (%)	43 (82.7)	8 (89.0)	35 (81.4)	NS
Received Basal Insulin at the time of CGM, n (%)	14 (26.9)	3 (33.3)	11 (26.9)	NS
Insulin was subsequently withdrawn, n (%)	10 (19.2)	3 (33.3)	7 (16.3)	NS

on MT-IBT + SGLT2i combination only, knowing that neither Metformin, nor IBT per se, or combined, result in any significant hypoglycemia.[24, 30, 31]

Apparently, more frequent and prolonged hypoglycemia events (as shown on CGM) could be attributed to SGLT2i itself or to the specific effect of combining SGLT2i with IBT and Metformin in particular, knowing that the last suppresses gluconeogenesis, thus probably aggravating the process of recovery from hypoglycemia.

We suggest an explanation for this phenomenon from an energy-balance position. Hypoglycemia development can be addressed to a rapid disappearance of insulin resistance (IR) in SGLT2i-treated patients, which in turn is the result of constant energy leakage. It could be easily demonstrated in practice by a reduction of insulin demands in our patients. First, with these therapies, insulin-treated patients were able to reduce their doses dramatically, most of them up to complete withdrawal. In addition, as shown on the CGM recordings, even at very low doses of basal insulin and in spite of insulin dose adjustments, patients rapidly became normoglycemic and even hypoglycemic. These findings come in concordance with other works, showing insulin resistance disappearance and propensity to diabetes remission on very low-calorie diets and/or IBT.[32–34] In our opinion, all this is a convincing confirmation of IR-disappearance on energy-wasting therapy.

Providing most T2DM patients suffer from hyperinsulinemia in parallel with IR,[35] one may suggest rapid IR disappearance may cause hypoglycemia. While most hypoglycemia discovered by CGM seems to be silent and occurring mainly at nights, there were three cases of clinically overt hypoglycemia in our patients (none of them on insulin). The silent night hypoglycemia may potentially be very dangerous given patients' unawareness and its prolonged duration: up to 7% of time-in-range in some patients on CGM recordings (see Table 3). From the pathophysiological point, recurrent and prolonged hypoglycemia results in three main compensatory reactions: first, enhancement of glucagon secretion; second, the suppression of insulin secretion; and third, the mobilization of glycogen from depot and augmentation of gluconeogenesis.

Interestingly enough, Glucagon seems to be a major player. Studies in T1DM with insulin withdrawal, suggest glucagon has an important role in the pathogenesis of ketoacidosis, since neither severe hyperglycemia nor hyperketonemia developed during suppression of glucagon with somatostatin.[36]

A link to ketosis (K) and ketoacidosis (KA)

The term ‘Euglycemic Diabetic Ketoacidosis’ was recently introduced, as the clinical experience of SGLT2i implementation grows.[4] Nevertheless, the American Association of Clinical Endocrinologists & American College of Endocrinology (AACE/ACE) considers "Euglycemic" diabetic ketoacidosis (DKA) a misleading term and instead recommends the use of “DKA with lower-than-anticipated glucose levels".[5] However, the question of how low glucose may still be, causing KA development seems to remain unanswered. In this paper, we intentionally avoid

Table 3- Characteristics of patients with CGM-proved hypoglycemia on SGLT2i

Таблица 3 - Характеристики пациентов с подтвержденной CGM гипогликемией на SGLT2i

	Time spent in Hypoglycemia range * , % (Hours: Minutes)	Minimal SG level (mg %)	Clinical signs of hypoglycemia	Metformin (mg/day)	Kind and dose of SGLT2i (mg/day)	Kind and dose of DPP4-i	Kind and dose of Basal Insulin (U/day)	Kind and dose of GLP 1 analogue (mg/day)
Patient 1	7.0 (9:15)	<40	yes	2000	Dapagliflozin 10	Linagliptin 5		-
Patient 2	4.0 (5:55)	<40	no	1700	Empagliflozin 10	-	Glargine 30	Liraglutide 0.3
Patient 3	3.0 (4:30)	50	no	1275	Dapagliflozin 10	-	Degludec 10	Liraglutide 1.8
Patient 4	5.0 (7:20)	49	no	2550	Empagliflozin 10	-	Glargine 20	Liraglutide 0.3
Patient 5	5.0 (4:40)	43	yes	2550	Empagliflozin 25	-	-	-
Patient 6	0.4 (0:35)	64	no	2550	Empagliflozin 10	-	-	-
Patient 7	5.0 (3:45)	64	no	1700	Dapagliflozin 10	-	-	Liraglutide 1.8
Patient 8	2.0 (1:15)	45	no	1275	Dapagliflozin 10	-	-	Liraglutide 0.6
Patient 9	0.4 (0:25)	54	yes	2550	Empagliflozin 10	-	-	Liraglutide 2.4

*Hypoglycemia was defined as reduction of SG (Sensor Glucose) below 70 mg %.

the term ‘Diabetic Ketoacidosis’ or DKA, thus emphasizing the possibility of this kind of ketosis (K) and ketoacidosis (KA) even in non-diabetes patients.

In our study, three (2.2%) of 136 patients were found to develop K, as was indicated by repeatedly elevated levels of capillary blood β-hydroxybutyrate. Interestingly enough, two out of three patients had mild clinical signs such as nausea, loss of appetite, general weakness, and fatigue. These signs and symptoms could easily be attributed to other pathologies, like gastro-intestinal viral infections, except for the finding of elevated (≥2.0 mmol/l) β-hydroxybutyrate concentration in capillary blood.

Unfortunately, recently published warning of Israeli Ministry of Health [53] confirmed our concerns regarding particularly high incidence of KA (67 cases) on SGLT2i therapy background, (41 cases were reported in 2017). All of them required hospitalization, while two patients died. In May 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) sent out a warning to alert the healthcare community about the potential for "euglycemic ketoacidosis " in patients with type 2 diabetes who are using SGLT2 inhibitors.[4] The warning ensued after 20 acidosis cases were reported to the FDA Adverse Event Reporting System database between March 2013 and June 6, 2014. The risk was particularly high in patients undergoing anesthesia for surgery procedures. Nevertheless, subsequent to this FDA warning, the results of the EMPA-REG trial did not find any increased risk for KA with Empagliflozin compared with placebo.[1]

While even low doses of exogenous insulin may effectively prevent K and KA development, it is not surprising, that many patients develop this complication particularly after insulin withdrawal. Interestingly, in analysis of Ogawa et al, in six (21.4%) out of 28 patients who developed KA, the cessation of insulin or insulin secretagogue was suggested as a possible contributing factor. In 12 (41.8%) patients the reason was not found, while in most other patients, starvation and appetite loss as well as low-carbohydrate diet were the trigger.[13] Accordingly, in all three of our patients who subsequently developed ketosis, insulin had been stopped earlier because of very good glucose control and absence of the necessity for insulin therapy continuation (Table 4), thus elevating the suspicion of Hypoglycemic-Hypoinsulinemic ketosis.

Development of K and KA on low-carbohydrate (CHO) diet combined with SGLT2i is especially interesting since in this case, acceleration of urinary glucose excretion by a SGLT2 inhibitor, would lead to a no-carbohydrate-available hypoglycemia state and a completely-insulin-deficient

Table 4. Characteristics of patients with ketoacidosis (KA)

Таблица 4. Характеристика пациентов с кетоацидозом (КА)

	Case 1	Case 2	Case 3
Age, years	59	70	66
Sex	Male	Female	Female
Diabetes duration, years	20	38	20
Time from beginning of treatment with SGLT2i to KA development	1.5 months	2.5 months	7 months
Combined therapy	Metformin (850 mg × 3/day) Liraglutide (1.2 mg/day)	Sitagliptin (100 mg/day) Metformin (850 mg × 3/day)	Metformin (850 mg × 3/day)
SGLT2i	Empagliflozin (10 mg/day)	Empagliflozin (10 mg/day)	Empagliflozin (10 mg/day)
Concentration of β-hydroxy-butyrate, mmol/L	2.1	2.0	2.3
Possible trigger	Stopped insulin therapy	Stopped insulin gradually, while her diabetes control remained excellent without any insulin therapy. Estimated HbA1c = 6.1% on CGM	Treated with MDI for the last 10 years. Insulin was stopped on Mt-IBT therapy. Subsequently remained on Metformin only
Comments	Long-standing untreated and uncontrolled T2DM. Ketosis appeared 3 weeks after discharge from the hospital, where coronary artery bypass grafting was done. No clinical signs of KA. Stopped Empagliflozin and renewed it after several weeks. Diabetes control remained satisfactory	Patient was treated with MDI for 33 years. For last 4 years – by insulin pump therapy. Total daily insulin dose (TDI) = 30 U. Subsequently pump therapy was stopped. Two month later, in spite of the good glycemic control without any insulin, weakness has appeared as a possible clinical sign of KA. After K development, basal insulin of 10 U/day was added. Stopped Empagliflozin and renewed it a month later. Diabetes control remained good	Routine course of chemotherapy for stable cancer provoked anorexia and very low CHO consumption. Vomiting and nausea. Hard to differentiate from chemotherapy side effects. Stopped Empagliflozin and did not renew. Diabetes control remained good on Metformin only

condition, resulting in exacerbating ketosis and finally in ketoacidosis.[37] In this case report, authors describe a 32-year-old diabetes woman who developed severe KA on SGLT2i combined with low-carbohydrate diet. Though authors were unable to confirm hypoglycemia, they found urinary C-peptide, which was undetectable at admission, increased up to 40.2 μg/day after initiation of a diet containing 210 g carbohydrate/day. Clearly, the patient's endogenous insulin secretion was suppressed, most likely by silent prolonged hypoglycemia, and rapidly recovered after returning to a normal diet. This report may indicate the common pathway of Hypoglycemic-Insulinopenic ketosis and KA development in SGLT2i treated patients. In spite of a quite different pathogenesis of T2DM and Addison's disease, both of them most probably demonstrate the same Hypoinsulinemic hypoglycemia mechanism as a cornerstone of ketosis and KA development.

As insulinopenia and hypoglycemia are classic signs of Addison's disease, it seems interesting to discover numerous reports regarding KA as a presenting sign of a new-onset Addison's. One of them describes KA development in type 1 diabetes mellitus patient with newly – diagnosed Addison's, accompanied by a recurrent and severe hypoglycemia before hospital admission and even during hospitalization.[38] In another patient, without diabetes, ketoacidosis was a presenting sign of an inadequately treated Addisonian crisis. In this patient, prolonged starvation and absence of counter-regulation probably resulted in Hypoinsulinemic hypoglycemia and KA development.[39] Interestingly, hypoglycemia and ketoacidosis were a presenting sign in almost 30% of children with new-onset Addison's disease[40].

Starvation-provoked ketoacidosis may also serve as analogue of no-carbohydrate-available hypoglycemic-insulinopenic state, with complete insulin deficiency and resulting K and KA, which is probably quite similar to what we observe on SGLT2i therapy.

Under normal circumstances, with optimal glucose availability and normal insulin secretion, glycolysis generates pyruvate, which enters the citric acid cycle for energy generation by the production of ATP. In any low-glucose-availability situation, due to either starvation or insulin deficiency, or both, as well as glucose leakage on SGLT2i, there is a deficiency of pyruvate entering the citric acid cycle due to a **depletion of glycogen stores**. Alternative sources of energy in such circumstances are provided by the generation of acetyl-CoA from beta-oxidation of fatty acids. The amount of the produced acetyl-CoA may exceed the capacity of the citric acid cycle, resulting in the generation of β-Hydroxybutyrate, acetoacetate, and acetone.[41–45]

The proposed mechanism of KA development through Hypoinsulinemic hypoglycemia is reflected in **Figure 6.**

Interestingly, we recently (after study closure) observed the 4th case of severe KA in a 51 – year old diabetes patient from our study who developed this complication with need for lung ventilation in ICU. His venous blood pH has reached 7.022 at admission, while no hyperglycemia was observed. This patient started Empagliflozin 10 mg/day added to Mt-IBT five months before KA development. He received the kit for β- Hydroxybutyrate measurement but unfortunately have ignored our recommendation to check it concentrations. Four months later he developed viral infection with subsequent pneumonia. His appetite was low and he started losing weight rapidly. Clearly, there was a necessity to stop Empagliflozin, but unfortunately, his family physician didn't discontinue this medication timely. Immediately after this, he developed severe KA and was hospitalized in ICU. Empagliflozin was stopped. His venous blood pH at discharge was 7.42. Given severe infections may cause exacerbation of IR, relative, but not absolute insulin deficiency [46], we attribute KA development in this patient to the same proposed pathophysiological mechanism (SGLT2i-enhanced negative energy balance - hypoglycemia – Hypoinsulinemia – KA).

During starvation, there is significant elevation of glucagon concentrations, together with low insulin, the later also appears to be biologically inactive and rapidly disintegrating.[47] Unger et al. report the results of glucose-insulin-glucagon-free fatty acids (FFA) changes in eight volunteers during and after 72-hours of starvation. Remarkably, participants demonstrated hypoglycemic or near-hypoglycemic values, their glucose concentration declined progressively during starvation to a mean level of 54.0 mg% on the third day, and in three individuals, values of 45 mg % or less were observed during the fast. FFA levels went up sharply, more than threefold compared to pre-starvation levels.[47] Clearly, all of the above predisposes to ketoacidosis development. Our suggestion, the pathophysiological changes in well-controlled T2DM patient continuing the unadjusted full-dose SGLT2i therapy may be quite similar to above-mentioned condition. Interestingly, all three our patients, who later developed ketosis, were well-controlled, making their insulin treatment unnecessary. Therefore, in the SGLT2i case, it is probably Hypoinsulinemic hypoglycemic ketosis and ketoacidosis development that is discussed, rather than "euglycemic ketoacidosis".

As for type 1 diabetes, patients showed clear and statistically significant propensity to hypoglycemia development when Empagliflozin was added on stable insulin doses. However, no ketosis elevation was observed, most probably because patients were further allowed to reduce the insulin doses on flexible insulin regimen, thus avoiding hypoglycemia.[48] Interestingly enough, in another study addressing type 1 diabetes patients, high fasting beta-hydroxybutyrate levels were observed in one patient on Empagliflozin 2.5 mg and one patient on Empagliflozin 25 mg during routine safety laboratory monitoring at week 4, albeit, these patients were asymptomatic.[49] Finally, recent DEPICT study clearly demonstrated SGLT2i – induced elevation of KA frequency. [50]

In our opinion, glycogen stores depletion is an important condition, necessary for K and KA development. In fact, ketosis would not appear until an opportunity to easily mobilize sufficient glucose from the depot would

Table 5. A comparison of Group A and Control Group reveals the highly significant difference in the percent of time spent in hypoglycemia range (TIR) in SGLT2i-treated patients.
* Basal HbA_{1c} – is the last laboratory HbA_{1c} performed before CGM recording;
** Estimated HbA_{1c} – is a CGM–derived HbA_{1c};
*** The BMI reduction was highly significant in both groups, $p<0.01$

Таблица 5. Сравнение группы А и контрольной группы показывает очень значительную разницу в процентах времени, проведенного в диапазоне гипогликемии (TIR) у пациентов, получавших SGLT2i.
* Базальный HbA_{1c} - последний лабораторный HbA_{1c}, выполненный перед записью CGM;
** Расчетный HbA_{1c} - это производный от CGM HbA_{1c};
*** Снижение ИМТ было высоко значимым в обеих группах, $p<0{,}01$

present itself. Only after glycogen depletion, which apparently depends on time spent in hypoglycemia, gluconeogenesis shifts from glycogen to fat sources. Free fatty acids (FFA) concentration rises and ketone production begins. Preserved glycogen stores may explain why our hypoglycemia-proved patients kept normal levels of β-hydroxybutyrate. This may also explain why patients undergoing prolonged fasting before surgeries are at maximal risk. It is not surprising therefore, that the PRAC recommends temporarily stopping SGLT2i in patients hospitalized for major surgical procedures or due to serious illness.[14]

Our findings may have valuable practical implementations. First of all, we recommend considering SGLT2i dose adjustment when patient approaches HbA1c of 7% or less, as to prevent the development of hypoglycemia. Measuring β-hydroxybutyrate is helpful, since even subclinical propensity to ketoacidosis may reflect an elevation of FFA with their deteriorating effect on the heart. Pilz et al, showed that FFA levels independently predict all-cause and cardiovascular mortality in subjects with angiographic coronary artery disease [51].

We discovered more frequent than previously reported hypoglycemia rates in SGLT2i treated T2DM patients. After excluding three patients with hypoglycemia events on insulin therapy, our data demonstrate hypoglycemia rate of 11.5% of the total 52 patient's group, who performed CGM. Silent (night) hypoglycemia, is a well-known risk factor for cardiovascular events, silent myocardial infarction (MI) and stroke. The EMPA-REG study did not include silent MI in the primary analysis for major adverse cardiovascular events (MACE). Only about half of the patients were screened for silent MI. When this was included in the primary analysis, the primary MACE endpoint still demonstrated non-inferiority but no longer showed superiority as compared to placebo. No significant difference was also observed between Empagliflozin and placebo for non-fatal stroke [52]. Could it be attributed to silent hypoglycemia in Empagliflozin arm? So far, the question remains unanswered.

Study limitations

We were unable to track the possible link between time of exposure to SGLT2i therapy and hypoglycemia/KA development. Theoretically, it seems plausible this kind of dependence may exist, since glycogen stores depletion is a time-consuming process. We were also unable to discover KA development in patients with CGM-proved hypoglycemia. It is likely they simply have not had enough time for glycogen store depletion. Additional studies are required to evaluate this suggestion.

SUMMARY

To our knowledge, this is the first study investigating real-life rates of hypoglycemia and ketosis with the help of such precise tools as CGM and capillary blood

	Group A (Hypoglycemia)	Control group (Mt-IBT only), n=11	P A vs. control
Number of patients with CGM, n	9	11	NS
Mean age, years	60.6±11.3	59.2±8.3	NS
Mean diabetes duration, years	13.1±3.9	14.3±6.8	NS
Males, n (%)	6 (66)	7 (63.6)	NS
Females, n (%)	3 (33)	4 (36.4)	NS
Baseline HbA_{1c}, %*	8.0 ±0.9	8.2±1.7	NS
Last Estimated HbA_{1c} on CGM, %**	6.1 ±0.7	6.6±0.45	NS
Last Average Sensor Glucose (SG), mg/dl	129.0±22.5	142.6±30.6	NS
Time in Hypoglycemia Range (%)	3.5 ±2.3	0.4±1.4	0.0005
BMI at admission to the clinic (kg/cm2)	34.8 ± 3.7	34.9± 5.3	NS
BMI at the end of the study***	31.1 ± 4.2	32.3 ± 5.8	NS
Received Metformin; n (%)	9 (100)	11 (100)	NS
Received DPP-4-i, n (%)	1 (11.0)	0	NS
Received GLP-1 analogues, n (%)	8 (89.0)	11 (100)	NS
Received SGLT2i	9 (100)	0	

β-hydroxybutyrate measurement in T2DM patients treated with SGLT2i. Surprisingly, hypoglycemia rates (11.5% of the total 52 patient's group, who performed CGM) were revealed to be higher than previously reported. Moreover, in a significant proportion of patients these side effects were clinically silent. Additionally, combining SGLT2i with basal insulin (even at very low such doses) frequently resulted in silent hypoglycemia, confirming our proposal regarding IR disappearance on a negative-energy-balance background. We suggest a link between prolonged hypoglycemia and ketosis development. The outcome seems to be exposure-and-dose-dependent, relying on glycogen stores depletion. Diabetologists and general practitioners (GP) should be aware of these effects.

Despite the fact that the benefits of SGLT2 inhibitors continue to outweigh their risks in T2DM treatment, we strongly recommend to preventively discontinue SGLT2i, or at least to adjust its dose, in severely ill and/or hospitalized patients, as well as in patients undergoing prolonged fasting. Considering dose adjustment is also recommended in patients approaching HbA1c levels of ≤ 7%. Routine measurement of blood ketones and regular performance of CGM recordings are advised.

CONCLUSIONS

More frequent than previously reported rates of hypoglycemia and ketosis were discovered in patients taking SGLT2 inhibitors. Pathophysiological link between the two conditions is assumed. More studies are needed to confirm our hypothesis.

LIST OF ABBREVIATIONS

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists & American College of Endocrinology
CGM: Continuous Glucose Monitoring
CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CHO: Carbohydrate
DKA: Diabetic Ketoacidosis
DPP-4: Dipeptidyl Peptidase 4
EMA: European Medical Agency
FFA: Free Fatty Acids
GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1 Analogue
GP: General Practitioners
HbA1c: Hemoglobin A1C
KA: Ketoacidosis
K: Ketosis
MACE: Major Adverse Cardiovascular Events
MDI: Multiple Daily Injections
MI: Myocardial Infarction
Mt-IBT: Metformin Plus Incretin-Based Therapy
OAD: Oral Antidiabetic Drugs
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
IR: Insulin Resistance
SG: Sensor Glucose
SGLT2i: Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors
T1DM: Type 1 Diabetes
T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus
TIR: Time-In-Range.

REFERENCES

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

2. Wilding Clifford Bailey Una Rigney Betina Blak Wendy Beekman Cathy Emmas J. Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study. Diabetes Ther. 2016;7(4):695–711. doi: 10.1007/s13300-016-0193-8

3. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [Internet]. 2016.

4. Announcement S. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Vol. 2014. 2015.

5. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglt-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. Endocr Pract. 2016;22(6):753–62. doi: 10.4158/EP161292.PS

6. Announcement S. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. FDA Drug Safety Communication. 2015. p. 2–4.

7. Nainggolan L. EMA Probes Link with Diabetes Drug Canagliflozin, Toe Amputation [Internet]. Medscape Medical News.

8. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):373–81. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.052

9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–57.

10. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 29.08.2018, available at https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm

11. Singh, J., Williamson, S.K., Malani, A.K. and Harewood, G.C., 2017. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. NEJM, 376;2300, June 8, 2017

12. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with sglt2 inhibitors. Diabetes Care. 2015;38(9):1638–42. doi: 10.2337/dc15-1380

13. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: Possible mechanism and contributing factors. J Diabetes Investig. 2016;7(2):135–8. doi: 10.1111/jdi.12401

14. Agency EM. SGLT2 inhibitors : PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis: Healthcare professionals should be aware of possible atypical cases. Vol. EMA/100751. 2016. p. 1–2.

15. Administration USF and D. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density [Internet]. 2015.

16. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(1):50–8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000187

17. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(12):1879–904. doi: 10.1517/14740338.2015.1100167

18. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol. 2017;13(1):11–26. doi: 10.1038/nrneph.2016.170

19. Zurek AM, Yendapally R, Urteaga EM. A Review of the Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Focus on Diabetic Ketoacidosis. Diabetes Spectr. 2017;30(2):137–42. doi: 10.2337/ds16-0030

20. Levit S., Dzeranova, Larisa K., & Philippov, Y. I. (2013). The Gravicentric Concept in type 2 Diabetes: practical implementation. Obesity and Metabolism, (3), 50–54. https://doi.org/10.14341/2071-8713-3865

21. Levit S, Giveon S, Philippov YI, et al. Type 2 diabetes therapeutic strategies: Why don't we see the "ELEPHANT" in the room? Diabetes Mellit. 2016;19(4):341–9. doi: 10.14341/DM7077

22. Levit S, Philippov YI, Gorelyshev AS. Type 2 diabetes mellitus: Time to change the concept. Diabetes Mellit. 2013;16(1):91–102.

23. UK Prospective Diabetes Study Group (34). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. BMJ. 1998;352(Ukpds 34):703–13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8

24. Levit S, Giveon S, Ginossar G, et al. Occurrence of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Patients in a Perspective of a New Therapeutic Paradigm. In: Diabetes Technology & Therapeutics. 2016. p. A39–A40.

25. Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2013). SGLT inhibitors in management of diabetes. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 1(2), 140–151. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70050-0

26. Abdul-Ghani, M. A., Norton, L., & DeFronzo, R. A. (2011). Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. Endocrine Reviews, 32(4), 515–531. https://doi.org/10.1210/er.2010-0029

27. Wilding, J. P. H., Norwood, P., T'joen, C., Bastien, A., List, J. F., & Fiedorek, F. T. (2009). A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care, 32(9), 1656–1662. https://doi.org/10.2337/dc09-0517

28. Boussageon, R., Bejan-Angoulvant, T., Saadatian-Elahi, M., Lafont, S., Bergeonneau, C., Kassai, B., … Cornu, C. (2011). Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 343(jul26 1), d4169–d4169. https://doi.org/10.1136/bmj.d4169

29. The ORIGIN Trial Investigators, O. (2012). Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. New England Journal of Medicine, 367(4), 319–328. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858

30. Patil, H. R., Al Badarin, F. J., Al Shami, H. A., Bhatti, S. K., Lavie, C. J., Bell, D. S. H., & O'Keefe, J. H. (2012). Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. The American Journal of Cardiology, 110(6), 826–833. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.061

31. Boland, C. L., DeGeeter, M., Nuzum, D. S., & Tzefos, M. (2013). Evaluating Second-Line Treatment Options for Type 2 Diabetes: Focus on Secondary Effects of GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors. Annals of Pharmacotherapy, 47(4), 490–505. https://doi.org/10.1345/aph.1R444

32. Jackness, C., Karmally, W., Febres, G., Conwell, I. M., Ahmed, L., Bessler, M., … Korner, J. (2013). Very Low–Calorie Diet Mimics the Early Beneficial Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Insulin Sensitivity and β-Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes, 62(9), 3027–3032. https://doi.org/10.2337/db12-1762

33. Steven, S., Hollingsworth, K. G., Al-Mrabeh, A., Avery, L., Aribisala, B., Caslake, M., & Taylor, R. (2016). Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. Diabetes Care, 39(5), 808–815. https://doi.org/10.2337/dc15-1942

34. Taylor, R. (2016). Calorie restriction and reversal of type 2 diabetes. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 11(6), 521–528. https://doi.org/10.1080/17446651.2016.1239525

35. Mitrakou, A., Kelley, D., Veneman, T., Jenssen, T., Pangburn, T., Reilly, J., & Gerich, J. (1990). Contribution of Abnormal Muscle and Liver Glucose Metabolism to Postprandial Hyperglycemia in NIDDM. Diabetes, 39(11), 1381–1390. https://doi.org/10.2337/diab.39.11.1381

36. Gerich, J. E., Lorenzi, M., Bier, D. M., Schneider, V., Tsalikian, E., Karam, J. H., & Forsham, P. H. (1975). Prevention of Human Diabetic Ketoacidosis by Somatostatin. New England Journal of Medicine, 292(19), 985–989. https://doi.org/10.1056/NEJM197505082921901

37. Hayami, T., Kato, Y., Kamiya, H., Kondo, M., Naito, E., Sugiura, Y., … Nakamura, J. (2015). Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. Journal of Diabetes Investigation, 6(5), 587–590. https://doi.org/10.1111/jdi.12330

38. Coll, A. P., & Thomas, S. (2004). Diabetic ketoacidosis presenting in a patient with Addison's disease. Diabetic Medicine, 21(10), 1155–1156. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01303.x

39. Sucunza, N., & Corcoy, R. (2005). Inadequate treatment causing fasting ketoacidosis in a patient with Addisonian crisis. Journal of Endocrinological Investigation, 28(10), 768–769. https://doi.org/10.1007/BF03347562

40. Hsieh, S., & White, P. C. (2011). Presentation of Primary Adrenal Insufficiency in Childhood. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(6), E925–E928. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0015

41. Toth, H. L., & Greenbaum, L. A. (2003). Severe acidosis caused by starvation and stress. American Journal of Kidney Diseases, 42(5), e22.1-e22.4. https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.012

42. Frise, C. J., Mackillop, L., Joash, K., & Williamson, C. (2013). Starvation ketoacidosis in pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 167(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.005

43. Causso, C., Arrieta, F., Hernández, J., Botella-Carretero, J. I., Muro, M., Puerta, C., … Vázquez, C. (2010). Severe ketoacidosis secondary to starvation in a frutarian patient. Nutricion Hospitalaria, 25(6), 1049–1052. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519781

44. Valkenborgh, T., & Bral, P. (2013). Starvation-induced ketoacidosis in bariatric surgery: a case report. Acta Anaesthesiologica Belgica, 64(3), 115–117. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24279201

45. Andalib, A., Elbahrawy, A., Alshlwi, S., Alkhamis, A., Hu, W., Demyttenaere, S., … Court, O. (2016). Diabetic Ketoacidosis Following Bariatric Surgery in Patients With Type 2 Diabetes: Table 1. Diabetes Care, 39(8), e121–e122. https://doi.org/10.2337/dc16-0280

46. Van Den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P. and Bouillon, R., 2001. Intensive insulin therapy in critically ill patients. New England journal of medicine, 345(19), pp.1359-1367.

47. Unger, R. H., Eisentraut, A. M., & Madison, L. L. (1963). The Effects of Total Starvation Upon The Levels Of Circulating Glucagon And Insulin In Man*. Journal of Clinical Investigation, 42(7), 1031–1039. https://doi.org/10.1172/JCI104788

48. Famulla, S., Pieber, T. R., Eilbracht, J., Neubacher, D., Soleymanlou, N., Woerle, H. J., … Kaspers, S. (2017). Glucose Exposure and Variability with Empagliflozin as Adjunct to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Data from a 4-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial (EASE-1). Diabetes Technology & Therapeutics, 19(1), 49–60. https://doi.org/10.1089/dia.2016.0261

49. Pieber, T. R., Famulla, S., Eilbracht, J., Cescutti, J., Soleymanlou, N., Johansen, O. E., … Kaspers, S. (2015). Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). Diabetes, Obesity and Metabolism, 17(10), 928–935. https://doi.org/10.1111/dom.12494

50. Mathieu, C., Dandona, P., Gillard, P., Senior, P., Hasslacher, C., Araki, E., … Langkilde, A. M. (2018). Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. Diabetes Care, 41(9), 1938–1946. https://doi.org/10.2337/dc18-0623

51. Pilz, S., Scharnagl, H., Tiran, B., Seelhorst, U., Wellnitz, B., Boehm, B. O., … März, W. (2006). Free Fatty Acids Are Independently Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Subjects with Coronary Artery Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91(7), 2542–2547. https://doi.org/10.1210/jc.2006-0195

52. Food US, Administration D, others. FDA Briefing Document: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, June 28, 2016.

53. Safety Warning: Risk of diabetic Ketoacidosis (DKA, ketoacidosis diabetic) while using SGLT2 inhibitors. 14/01/2018. Ministry of Health. Israel. https://www.health.gov.il/NewsAndEvents/Recall_drugs/DocLib1/400314419.pdf

Информация об авторах

Шмуэль Левит* – д-р мед. наук, руководитель Института эндокринологии, диабета и метаболизма, Медицинский центр Ассута, ул. Хабарзель, 10, Тель-Авив 6971028, Израиль; Профессор Казанского национального исследовательского технологического университета, Российская Федерация, ул. Карла Маркса, 68, Казань, Республика Татарстан, 420015, Россия; e-mail: shmuelle@assuta.co.il, +972 (0) 508805375, ORCID: 0000-0003-0406-8021

Шмуэль Меир Гивон – д-р мед. наук, магистр здравоохранения, руководитель исследовательского отдела, отдела управления Шарон-Шомрон, больничная касса «Клалит», ул. Хамлаха, 39, Южная Нетания 4250571, Израиль; e-mail: giveon@clalit.org.il, + 972- (0) 50-6264969, ORCID: 0000-0002-3638-0055

Ильдар Наильевич Мусин – канд. техн. наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики, Казанский национальный исследовательский технологический университет, Российская Федерация, ул. Карла Маркса, 68, Казань, Республика Татарстан, 420015, Россия; e-mail: ildarmusin@mail.ru Скопус идентификатор: 57193350975. Веб-сайт научного сотрудника ID: V-3175-2017 ORCID: 0000-0003-4516-4183;

Рой Барни – д-р мед. наук, ведущий исследователь Научноисследовательского института здоровья сети медицинских центров «Ассута», ул. Хабарзель 20. Тель-Авив 6971028, Израиль; e-mail: royib@assuta.co.il, +972 (0) 508804581, ORCID: 0000 -0002-6119-9725

Ифат Корек-Абади – д-р мед. наук, директор по научно-исследовательским вопросам отдела науки и исследований Медицинского центра «Ассута» сети медицинских центров «Ассута», ул. Хабарзель 20. ТельАвив 6971028, Израиль; e-mail: ifata@assuta.co.il, +972 (0) 37644043, ORCID: 0000-0002-2771-8819.

Вячеслав Левит – врач высшей категории, заведующий отделением медицинской профилактики, Городская клиническая больница №8, Челябинск, Россия; e-mail: slava_levit@mail.ru, + 7-951-118-51-95, ORCID 0000-0003-1306-1374

Дариан Райдер – д-р мед. наук, Лаборатория виртуальной реальности и нейро-познания, Технион - Израильский технологический институт, Хайфа, 3200003, Израиль; e-mail: Darian@Neurologit.com, +972 (0) 585-963-963, ORCID: 0000- 0001-9691-7136

Хен Ханна Райдер – д-р мед. наук, , ведущий исследователь, руководитель лаборатории исследования мозга, отделение неврологии, медицинский центр Зив, Дерех а-Рамбам, Цфат, 13100, Израиль; Медицинский факультет, Университет Бар-Илан, ул. Генриетты Сольд 8, Цфат, Израиль; e-mail:chen.r@ziv.health.gov.il, +972 (0) 77-682-83-16, ORCID: 0000-0002-9028-1154

Author information

Shmuel Levit* – M.D. Ph.D. Head of Institute of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; Professor of Kazan National Research Technological University. Russian Federation, Str. Karl Marx, 68, Kazan, Republic Tatarstan 420015, Russia; e-mail: shmuelle@assuta. co.il, +972(0)508805375, ORCID: 0000-0003-0406-8021

Shmuel Meir Giveon – MD, MPH, Head of Research Unit, Sharon-Shomron district management, Clalit Health Services, 39 Hamelacha str. Netanya South 4250571; e-mail: Israel; giveon@clalit.org.il, +972-(0)50-6264969, ORCID: 0000-0002-3638-0055

Ildar Nailevich Musin – PhD of Engineering Science, Head of the Department of medical Informatics, National Research Technological University, Russian Federation, Karl Marx str., 68, Kazan, Republic of Tatarstan, 420015, Russia; e-mail: ildarmusin@mail.ru, Scopus identifier: 57193350975 Web of Science Researcher ID: V-3175-2017 ORCID: 0000-0003-4516-4183

Royi Barnea – PhD, Chief investigator, Assuta Health Services Research Institute,Assuta Medical Centers Network, 20 Habarzel Street, Tel-Aviv 6971028, Israel; e-mail: royib@assuta.co.il, +972(0)508804581, ORCID: 0000-0002-6119-9725

Ifat Korek-Abadi – PhD, Academic and research director, Department of Academy and Research, Assuta Medical Center, Assuta Medical Centers Network, 20 Habarzel str. Tel-Aviv 6971028, Israel; e-mail: ifata@assuta.co.il, +972(0)37644043, ORCID: 0000-0002-2771-8819

Vyacheslav Levit – MD, Head of Disease Prevention Department, City Clinical Hospital №8, Chelyabinsk, Russia; e-mail: slava_levit@mail.ru, +7-951-1185195, ORCID 0000-0003-1306-1374

Darian Ryder – PhD, Virtual-Reality & Neuro Cognition Lab, Technion - Israel Institute of Technology, Haifa, 3200003; e-mail: Darian@Neurologit.com, +972(0)585-963-963, ORCID: 0000-0001-9691-7136

Chen Hanna Ryder – PhD, Principal Investigator, Head of the Brain Research Laboratory, Department of Neurology, Ziv Medical Center, Derech HaRambam, Safed, 13100, Israel; Faculty of medicine, Bar-Ilan University, Henrietta Szold St 8, Safed, Israel; e-mail: chen.r@ziv.health.gov.il, +972(0)77-6828316, ORCID:0000-0002-9028-1154

УДК: 615.017: 615.015.21
DOI: 10.17816/phf18527

Tendencies and perspectives of central alpha2-adrenomimetic application in medico-biological research

Nikolay G. Vengerovich, Igor M. Ivanov, Yulia A. Proshina
State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia

ABSTRACT

The pharmacodynamic effects of the administration of α2-adrenergic agonists both in a monovariant and in combination with drugs of other pharmacological groups are considered. Based on analysis of safety nonclinical studies the characteristics of main physiological effects of α2-adrenergic receptors as well as physiological effects of α2-agonists on various organs and systems are presented. For the determination of tendencies and directions in research of central α2-AM (dexmedetomidine) the analysis of bibliographical data, accumulated and extracted from Medline database with 5 year time-filter (VOSviewer, 1.6.11 version) has been carried out. For the further research of central α2-adrenomimetics and their application in clinical practice the following perspective directions have been determined: the study of effects and mechanisms of cytoprotectant and antioxidant action, the study of the use of drugs in a monovariant and in combinations for the development of analgesic drugs, anesthesia and development of combined formulations with a delayed release of antagonists designed to mitigate side effects.

KEYWORDS

Alpha2-adrenomimetics, α2-agonists, dexmedetomidine, combinations, antioxidant, cytoprotection, lipid peroxidation.

Тенденции и перспективы применения центральных альфа2-адреномиметиков в медико-биологических исследованиях (обзор литературы)

Н.Г. Венгерович, И.М. Иванов, Ю.А. Прошина
Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены фармакодинамические эффекты при введении α2-адреномиметиков как в моноварианте, так и в комбинации с препаратами других фармакологических групп. На основе анализа доклинических исследований безопасности представлена характеристика основных физиологических эффектов α2-адренорецепторов, а также физиологических эффектов при воздействии α2-агонистов на различные органы и системы. Для определения тенденций и направлений исследования центральных α2-АМ (по дексмедетомидину) выполнен анализ библиографических данных, отобранных в базе MEDLINE с временным фильтром «5 лет». (VOSviewer версии 1.6.11). В качестве наиболее перспективных направлений для дальнейших исследований центральных α2 адреномиметиков и их применения в клинической практике определены изучение эффектов и механизмов цитопротекторного и антиоксидантного действия, исследование применения лекарственных средств в моноварианте и в комбинациях для разработки анальгетических препаратов, анестезии и создание комбинированных рецептур с замедленным высвобождением антагонистов с целью нивелирования побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Альфа2-адреномиметики, α2-агонисты, дексмедетомидин, комбинации, антиоксидант, цитопротекция, перекисное окисление липидов.

INTRODUCTION

Medetomidine is a potent and highly specific alpha2-adrenergic receptor agonist (α2-AR), is registered in 34 countries and is widely used abroad. In medico-biological research its dextrorotatory isomer - dexmedetomine is broadly used [1]. According to its chemical properties, medetomidine is a lipophilic compound that is rapidly and completely absorbed when administered intramuscularly. The half-absorption period is approximately 7 minutes; the peak concentration in plasma is reached in 30 minutes [2]. Dexmedetomidine is a racemic mixture of two stereoisomers, dextro- and levomedetomidine. The dextrorotatory isomer is an active principle of the drug, levorotatory is practically depleted of any pharmacological activity and induces moderate sedation and analgesia only when administered in high doses [3]. The drug can be administered intravenously (iv), intramuscularly (im) and subcutaneously (sc), but the last route of administration is inferior to others in completeness and intensity of sedation [4].

The pharmacological effects of dexmedetomidine, which determine its field of application in medico-biological research, are characteristic of alpha2-adrenergic agonists (α2-AM) and include deep sedation, analgesia, muscle relaxation, anxiolytic effect, the reduction of need for iv and inhalation anesthetics.

Within the pharmacological group, dexmedetomidine is one of the most novel and selective agents, however, it is not devoid of undesirable effects from the cardiovascular system (bradycardia, arrhythmia, hypo- and hypertension, decreased cardiac output), which are observed with the introduction of α2-AM of the first generation (xylazine). This causes some caution among clinicians about the application of dexmedetomidine in premedication and as a sedative agent, especially in a monovariant.

Nevertheless the quantity of publications on this drug is still increasing from 2004 (Fig. 1), and overall number of nonclinical and clinical research in 2018 was 142 and 118 respectively.

The decrease of amount of nonclinical and clinical research of dexmedetomidine in 2019 in the background of preservation of considerable volume of experimental research allows to admit widening of application evidence of a particular drug and representatives of a pharmaceutical group in general.

Elaboration of experimental data of α2-AM pharmacodynamics as well as the analysis of directions of nonclinical and clinical studies will allow to expand the understanding of possibilities for application of drugs, belonging to this pharmacological group, in clinical practice both in a monovariant and as a part of combined formulations.

Physiological effects of alpha2-adrenergic receptors on the basis of publication analysis of nonclinical safety studies

Adrenoreceptors of α2-type are a separate subclass of alpha-adrenergic receptors which are localized in the central nervous system (CNS) and in almost all peripheral tissues [5]. Subtypes of α2A, α2B, α2C, α2D are distinguished on basis of differences in their structure, distribution pattern in CNS [6] and sensitivity to pharmacological preparations [5]. Apparent interspecific differences in the ratio of subtypes of α2-AR, their density and localization in CNS are noted.

The most important subtypes of clinical significance can be considered the α2A-subtype, which is responsible for the level of wakefulness in the brain stem, and the α2B-subtype that regulates the diameter of peripheral vessels [7].

The largest role in the implementation of interspecific differences in the effects of α2-AM is assigned to the ratio of receptor subtypes in the brain stem. For example, in the brainstem of dogs and rats α2A-subtype predominates and in the brainstem of sheep it is α2D [8]. It should be noted that ruminants, in view of the features of α2A and α2D subtype functioning in the brainstem, are most sensitive to the action of α2-AM. These features should be taken into account in the prediction of the efficacy and toxicity of α2-AM based on interspecific transfer.

Sedation and analgesia caused by α2-AM depends not only on species characteristics of receptor subtypes, but also on the selectivity of the drug for the α1 or α2 subtype. The majority of well-known α2-AMs are also capable of activating the α1-subtype, this effect makes a significant contribution to the manifestations of pharmacological action, that is especially typical for low-specific agents, such as xylazine. Activation of the α1-subtype causes excitement, anxiety, an increase of locomotor activity and the level of wakefulness [9]. These effects are noted when xylazine is used in high doses: 4-8 mg/kg [10]. It was shown that stimulation of central α1-receptors reduces the hypnotic effect of α2-AM, for example, dexmedetomidine [11]. It was shown that with the introduction of α2-AM in high and toxic doses at the initial period of drug action, the effects of α1-AR activation prevail [12].

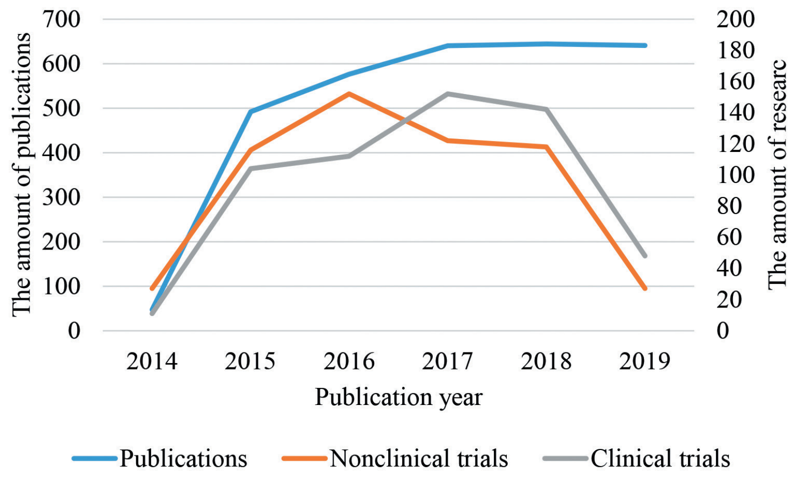


Figure 1 –The dynamics of publications on dexmedetomidine starting with 2014.

Рисунок 1 - Динамика публикаций по дексмедетомидину с 2014 г.

When used in therapeutic doses highly selective drugs possess the greatest activity and safety. It is reported that the selectivity ratio between the α2/α1 subtypes of the drugs is the following: medetomidine (1620/1), detomidine (260/1), clonidine (220/1), xylazine (160/1) [13].

Sedative effect

Interest in the usage of α2-AM is stipulated by their ability to cause deep sedation and anxiolytic effect. These effects are mediated by receptors that are predominantly localized in the neurons of the locus coeruleus of the bridge and lower part of the brainstem [10]. Activation of presynaptic α2-AM leads to blockage of the release of norepinephrine necessary to maintain the level of wakefulness. The network effect of impaired release of norepinephrine leads to sedation.

In some cases the impossibility of achieving optimal sedation with the use of α2-AM in therapeutic doses is noted. This may be due to previous stress, fear, agitation, pain and various conditions that contribute to the release of endogenous catecholamines. In clinical practice there are cases when patients were sedated with dexmedetomidine, a temporary "awakening" occurred (a decrease in the degree of depression of consciousness) as a result of exposure to external stimuli [14].

Analgesia

α2-AM cause analgesia due to stimulation of receptors at various levels of pain impulse in the spinal cord and brain [15]. Radioligand studies have shown a high concentration of α2-AR in the lateral horns of the spinal cord [16] and in the brainstem, where nociceptive stimuli are processed [17].

In the regulation of pain sensitivity there is an interaction between opioid receptors and α2-AR in the brain [18] and spinal cord [19]. α2-AR and opioid receptors are found in the same areas of the CNS and are often localized at the same neuron. It is believed that both groups of pharmacological drugs produce their analgesic effect according to similar mechanisms related to the activation of the system of secondary messengers through G-proteins, which leads to the opening of potassium channels, hyperpolarization of the postsynaptic membrane and blockade of impulse conduction along the pathways of pain sensitivity.

The results of some experimental and clinical studies indicate that the pronounced analgesic effect of α2-AM is not supported throughout the sedation period. In this regard, drugs of this pharmacological group cannot be used in the monovariant as analgesics for painful or extensive surgical interventions. The duration of the analgesic effect, as a rule, does not exceed half of the duration of the sedative one [20]. α2-AM is recommended to use in combination with local anesthetics or other analgesics for surgical procedures. Studies of the effectiveness of α2 AM in microdoses in acute and chronic pain have revealed their high activity in systemic and epidural administration [21]. However, the analgesic effect may be accompanied by undesirable sedation and negative effects on the cardiovascular system.

Effects on the cardiovascular system

By stimulating the central and peripheral adrenergic receptors, α2-AMs affect the functioning of cardiovascular system. The most pronounced effect is observed in sick and weakened animals, as well as against the background of previous pathology of heart or blood vessels [22]. The main negative effect of α2-AM is bradycardia, bradyarrhythmia (AV blockage of 1-2 degree), a pronounced decrease in cardiac output up to 50%, an increase in total peripheral vascular resistance [23, 24]. According to the results of many studies, it was found that a decrease in cardiac output is not associated with a direct effect of α2-AM on myocardial contractility. It is secondary to an increase of total peripheral vascular resistance and a decrease in heart rate (HR) [25].

As a rule, with the introduction of α2-AM, first an increase in total peripheral vascular resistance occurs, followed by a weakening of the peripheral effect and restoration of the blood pressure (BP) level to normal values [26]. The evidence and duration of an increase in total peripheral vascular resistance and blood pressure during administration of α2-AM depends on a number of factors: selectivity, dose, route of administration (iv or im). The initial hypertonic effect of α2-AM is more pronounced when they are administered in high doses and with intravenous method of administration compared with intramuscular one [27].

According to the analysis of many studies, it can be concluded that when using (dex)medetomidine in therapeutic doses, clinically significant hypotension does not develop. In case of blood pressure was initially elevated, then its value returns to the species norm [28].

Arrhythmogenicity

The introduction of α2-AM often causes a decrease in heart rate to 30-50% [29]. Frequent cases of vagal bradyarrhythmias, AV blockage of 1-2 degree were noted [30]. As a rule, these rhythm disturbances are not life-threatening and are associated with a reflex reaction to peripheral vasoconstriction and a decrease in sympathetic tone. With the introduction of α2-AM, an AV block of the 3rd degree and a stop of the sinus node rarely occur [31]. At the same time, in an electrocardiographic study, bradycardia is not accompanied by impaired sinus rhythm [32].

Selective α2-AMs don't produce true arrhythmogenic effect (defined as a decrease in average effective dose of adrenaline for ventricular arrhythmias). In contrast, dexmedetomidine administered intramuscularly causes an increase of the effective dose of adrenaline for ventricular arrhythmias [33].

Impact on the function of the respiratory system

Sedation on the background of the introduction of α2-AM is accompanied by a decrease of frequency of respiratory rate (RR). Respiratory depression is secondary to CNS depression, however, when compared with other sedatives, the effect of α2-AM on respiration is not so pronounced even in sublethal doses [9]. In those works where the partial pressure of gases was measured, an increase in pCO_2 was noted while maintaining a normal level of pO_2 [34].

It has been established that the degree and clinical significance of respiratory depression increases with the use of α2-AM in combination with other sedatives. The most pronounced respiratory disorders were recorded after the introduction of combinations of medetomidine with opioids and propofol [35]. The combination of medetomidine with ketamine is considered to be much safer [36].

Muscle relaxation

α2-AM in analgesic doses is known to cause muscle relaxation [37]. This effect is associated with inhibition of α2-AR at the level of the spinal cord interneurons [12]. It should be noted that tizanidine is effective in reducing muscle spasticity in stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis due to the pronounced muscle relaxant effect [9].

Hypothermia

With sedation caused by α2-AM, a decrease in body temperature may occur. In general, a decrease in temperature under the influence of α2-AM may be associated with inhibition of CNS and a decrease in motor activity [38].

Fasciculations, cramps

This reaction develops, as a rule, in a noisy environment, on the basis of which it can be assumed that the mechanism of its occurrence is associated with an increase in sensitivity to sound stimuli [39]. In clinical practice, it is also noted that with dexmedetomidine sedation, "awakening" (increased wakefulness) is possible in patients as a response to external stimulation [40].

Endocrine manifestations

The results of various studies indicate that α2-AM reduces the level of stress hormones during surgery, and thus, can mitigate stress reactions to surgical procedures in dogs [9].

α2-AMs, especially xylazine, have been reported to increase blood glucose by suppressing insulin release and stimulating glucagon release following activation of beta and alpha pancreatic cells respectively [32]. With respect to selective α2-AM medetomidine no hyperglycemic effects were detected [20].

Intravenous administration of medetomidine in doses of 10-29 μg/kg induces a diuretic effect lasting up to 4 hours [41].

An increase of the release of growth hormone under the influence of α2-AM was revealed, however, the clinical significance of this effect has not been conclusively established [3].

Vomiting

α2-AM induces vomiting in animals due to stimulation of chemoreceptors of the trigger zone located in the locus coeruleus region of the brain [42]. Xylazine induces vomiting at the initial period of sedation [43].

According to clinical safety studies of dexmedetomidine in healthy volunteers, vomiting in humans following the administration of the drug develops in 4-6% of cases, depending on the route of administration [4].

Effect on the digestive tract

α2-AM reduces gastric secretion, increases the duration of food transit [9], and inhibits colon motility [44].

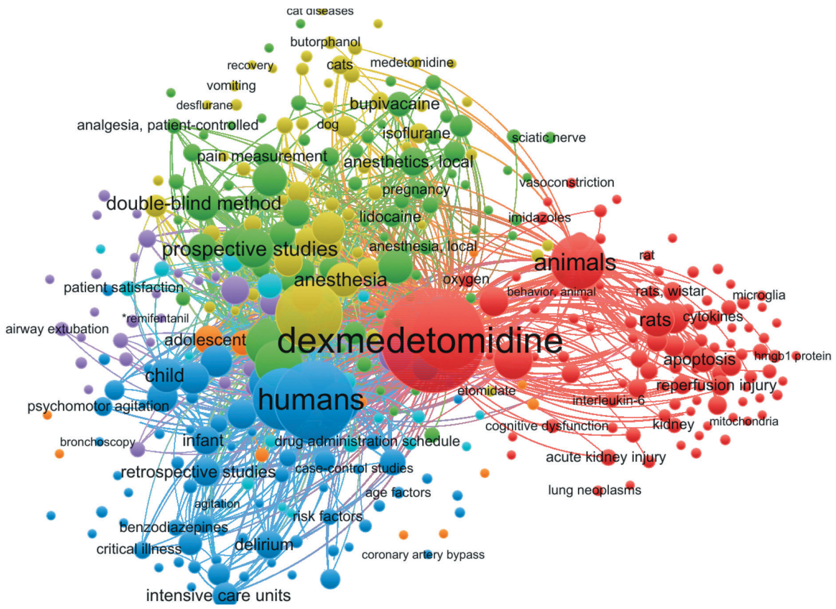


Figure 2 - Map of the occurrence of keywords and MESH terms in publications devoted to dexmedetomidine 2014-2019, n = 3040

Figure 2 - Map of the occurrence of keywords and MESH terms in publications devoted to dexmedetomidine 2014-2019, n = 3040

Intraocular pressure

The multidirectional effect of α2-AM on pupil diameter and intraocular pressure in animals of various species has been reported [45].

Intracranial pressure

α2-AM reduces central blood flow due to vasoconstriction, and thus reduces intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane on mechanical ventilation [46].

The analysis of pharmacodynamics effects of central α2-AM allows to assume a wide possibility of application of drugs belonging to this group in clinical practice both in a monovariant and in combination with other drugs. Moreover, therapeutic indications for the use of central α2-AMs are not limited only to use in anesthesiology, which requires a number of additional studies of their effectiveness and safety in the experiment.

The analysis of trends and directions of research of α2-am-adrenomimetics with the example of dexmedetomidine

To determine the trends and directions of research of central α2-AM the most frequently used drug in clinical practice, dexmedetomidine, was chosen. The analysis used bibliographic data selected in the MEDLINE database for the keyword "dexmedetomidine" with a temporary filter of "5 years". The selected array of information was analyzed using text-mining technology using the graphic visualization method in VOSviewer version 1.6.11 (Center for Science and Technology Research (CWTS) of the University of Leiden, the Netherlands). At the first stage of the study, a conceptual map was constructed based on the frequency of occurrence of keywords and MESH-terms (Figure 2).

The analysis, based on indicators of the relationship between the terms, identified 4 main clusters (in the figure they are presented in different colors). The main directions of research on α2-AM are related to the experimental study of the cytoprotective effect of dexmedetomidine on models of damage of different organs and systems, with clinical safety studies in anesthesiology practice, with application in veterinary medicine. To clarify the results, an in-depth bibliographic

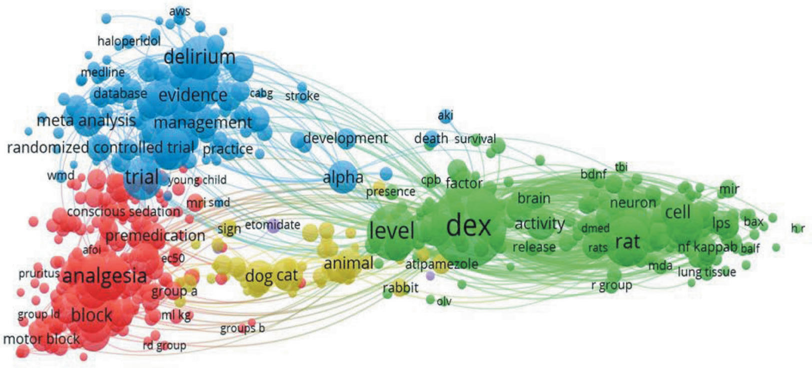


Figure 3 - Map of the frequency of occurrence of the main terms and definitions in the texts of publications on dexmedetomidine 2014-2019, n = 3040

Рисунок 3 - Карта частоты встречаемости основных терминов и определений в текстах публикаций по дексмедетомидину 2014-2019, n = 3040

analysis of the published materials was carried out, including the full text of the articles (Figure 3).

The presented map made it possible to identify more clearly the main areas of research in the field of α2-AM studies. As the most promising area of research the use of α2-AM cytoprotectors and antioxidants should be considered. The effects of the protective effect on alveolocytes [47], cardiomyocytes [48, 49], hepatocytes [50] are described in details in literature. To date, the mechanisms of such action are at the initial stage of their study. It is known about the reduction of lipid peroxidation products, the production of peroxynitrile radicals [51], the stimulation of the activity of endogenous glutathione and superoxide dismutase [52]. A significant role in this case is given to stabilization of the inner mitochondrial membranes [53, 54]. In our opinion, under the conditions of modeling damage of various types, accompanied by depletion of the antioxidant systems of the body, an increase in the effectiveness of dexmedetomidine can be achieved by restoring the pool of water-soluble cytosolic antioxidants.

Another important block of research is the study of the combined effect of α2-AM with drugs of other pharmacological groups [55], which to a greater extent potentiate the analgesic or anesthetic effect of each other. These studies are naturally associated with clinical trials with various groups of people [56, 57, 58].

Separate studies are devoted to the research of combined application of agonists and antagonists of α2-AM [55]. In these publications, the authors set themselves a goal to stop possible side and undesirable effects, as well as to achieve more controlled sedation.

Based on the analysis, we can formulate several of the most promising trends and directions in the study of central α2-AM, which determine the expansion of indications for their future application in medico-biological research:

1. The study of the effects and mechanisms of cytoprotective and antioxidant effects, including their combined administration with non-enzymatic antioxidants. The effects associated with stabilization of the inner mitochondrial membrane are of particular interest.

2. The study of combinations of painkillers intended for application in self-help and mutual assistance, as well as first aid.

3. The study of its own anesthetic effect in a monovariant. In this case, it will be extremely important to conduct in-depth experiments to assess safety during the administration of drugs in sublethal doses, as well as to assess changes in the functioning of external respiration and indicators of the cardiovascular system.

4. The study of drug combinations containing central α2-AM antagonists (for example, atipamezole) with delayed controlled release in order to stop possible side and undesirable effects.

REFERENCES

1. Giovannitti J, Thoms S, Crawford J. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. Anesth Prog. 2015;62(1):31-38. doi:10.2344/0003-3006-62.1.31

2. Lamont LA, Burton SA, Caines D, Troncy ED. Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. Can J Vet Res. 2012;76(4):308–316.

3. Zhang Z, Ferretti V, Güntan İ, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α2 adrenergic agonists. Nat Neurosci. 2015;18(4):553–561. doi:10.1038/nn.3957

4. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics

and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet. 2017;56(8):893–913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7

5. Mannelli L, Micheli L, Crocetti L, et al. α2 Adrenoceptor: a Target for Neuropathic Pain Treatment. Mini reviews in medicinal chemistry. Mini Rev Med Chem. 2017;17(2):95-107. doi:10.2174/1389557516666160609065535. (2016).

6. Ostopovici-Halip L, Curpăn R, Mracec M, Bologa CG. Structural determinants of the alpha2 adrenoceptor subtype selectivity. J Mol Graph Model. 2011;29(8):1030-1038. doi:10.1016/j.jmgm.2011.04.011

7. Fukuda M, Vazquez AL, Zong X, Kim SG. Effects of the α_2-adrenergic receptor agonist dexmedetomidine on neural, vascular and BOLD fMRI responses in the somatosensory cortex. Eur J Neurosci. 2013;37(1):80–95. doi:10.1111/ejn.12024

8. Gyires K, Zádori Z, Török T, Mátyus P. α2-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. Neurochemistry International. 2009 dec.;55(7):447-453. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.05.014

9. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. Can Vet J. 2003;44(11):885–897.

10. Funai Y, Pickering AE, Uta D, et al. Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. Pain. 2014;155(3):617–628. doi:10.1016/j.pain.2013.12.018

11. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. J Clin Diagn Res. 2014;8(10):GE01–GE4. doi:10.7860/JCDR/2014/9624.4946

12. Sharma S, Jain P. Dexmedetomidine and Anesthesia. Indian Journal of Clinical Practice. 2013;24(3):223-225.

13. Shah Z, Ding M. A Review on the Current Use of Alpha2 Agonists in Small Ruminants. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. 2014;20(4):633-639. doi:10.9775/kvfd.2013.10541

14. Ozaki M, Takeda J, Tanaka K, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients. J Anesth. 2014;28(1):38–50. doi:10.1007/s00540-013-1678-5

15. Thomas B, Bantel C, Stone L, Wilcox GL. Alpha(α) 2-Adrenergic Agonists in Pain Treatment. In: Gebhart GF, Schmidt RF (eds) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013. p.79-86.

16. Ferdousi M. Structure-Affinity Relationship Study of Novel Imidazoline Ligands at Imidazoline Binding Sites and α-Adrenoceptors [A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science]. Department of Pharmacology, University of Alberta; 2014.

17. Bell A. The neurobiology of acute pain. Vet J. 2018;(237):55-62. doi:10.1016/j.tvjl.2018.05.004

18. Root-Bernstein R, Turke M, Subhramanyam UKT, Churchill B, Labahn J. Adrenergic Agonists Bind to Adrenergic-Receptor-Like Regions of the Mu Opioid Receptor, Enhancing Morphine and Methionine-Enkephalin Binding: A New Approach to «Biased Opioids»?. Int J Mol Sci. 2018;19(1):272. doi:10.3390/ijms19010272

19. Chabot-Doré AJ, Schuster DJ, Stone LS, Wilcox GL. Analgesic synergy between opioid and α2 -adrenoceptors. Br J Pharmacol. 2015;172(2):388–402. doi:10.1111/bph.12695

20. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. Anesth Essays Res. 2011;5(2):128–133. doi:10.4103/0259-1162.94750

21. Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. Indian J Anaesth. 2011;55(2):116–121. doi:10.4103/0019-5049.79883

22. Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, Schuster T, Henke J, Erhardt W. Effects of medetomidine-midazolam-fentanyl IV bolus injections and its reversal by specific antagonists on cardiovascular function in rabbits. Can J Vet Res. 2010;74(4):286–298

23. Egger CM, Love L, Doherty T. Pain Management in Veterinary Practice. Wiley Blackwell, Chichester, UK, 2013. 464 p.

24. Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2005;32(3):117-127. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x

25. Adam M, Raekallio MR, Salla KM, et al. Effects of the peripherally acting α2-adrenoceptor antagonist MK-467 on cardiopulmonary function in sheep sedated by intramuscular administration of medetomidine and ketamine and reversed by intramuscular administration of atipamezole. Am J Vet Res. 2018;79(9):921-932. doi:10.2460/ajvr.79.9.921

26. Ingersoll-Weng E, Manecke GJ, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. Anesthesiology. 2004;100(3):738-9. doi:10.1097/00000542-200403000-00040

27. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(6):e32-69. doi:10.1161/CIR.0000000000000426

28. Carter JE, Campbell NB, Posner LP, Swanson C. The hemodynamic effects of medetomidine continuous rate

infusions in the dog. Vet Anaesth Analg. 2010;37(3):197-206. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00522.x

29. Nelson W, Couto CG. Small Animal Internal Medicine. St. Louis, MO: Elsevier/Mosby; 2015. 1473 p.

30. Kaartinen MJ, Cuvelliez S, Brouillard L, Rondenay Y, Kona-Boun JJ, Troncy E. Survey of utilization of medetomidine and atipamezole in private veterinary practice in Quebec in 2002. Can Vet J. 2007;48(7):725–730.

31. Wu J, Lei E, Zhou J, Zhao D. Impacts and mechanisms of dexmedetomidine HCl on heart rate in rabbit with bilateral vagotomy or sympathectomy. Biomedical Research. 2017;28(17):7509-7513.

32. Yaygingül R, Belge A. The comparison of clinical and cardiopulmonary effects of xylazine, medetomidine and detomidine in dogs. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 2018;65:313–322.

33. Berg T. β- and α2-Adrenoceptor Control of Vascular Tension and Catecholamine Release in Female Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. Front Neurol. 2017;8:130. doi:10.3389/fneur.2017.00130

34. Chittick E, Horne W, Wolfe B, Sladky K. Cardiopulmonary assessment of medetomidine, ketamine, and butorphanol anesthesia in captive Thomson's gazelles (Gazella thomsoni). J Zoo Wildl Med. 2001;32(2):168-75. doi:10.1638/1042-7260(2001)032[0168:CAOMKA]2.0.CO;2

35. Raillard M, Michaut-Castrillo J, Spreux D, et al. Comparison of medetomidine-morphine and medetomidine-methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. Vet Anaesth Analg. 2017;44(1):17-27. doi:10.1111/vaa.12394.

36. Muller LI, Osborn DA, Doherty T. Optimal medetomidine dose when combined with ketamine and tiletamine-zolazepam to immobilize white-tailed deer. J Wildl Dis. 2012;48(2):477- 482.

37. Rauser P, Zatloukal J, Neâas A, et al. Combined Medetomidine and Ketamine for Short-term Anaesthesia in Ferrets - A Clinical Study. Acta Veterinaria Brno. 2012;71(2):243- 248. doi:10.2754/avb200271020243

38. Schmitz S, Tacke S, Guth B, Henke J. Repeated anaesthesia with isoflurane and medetomidine-midazolam-fentanyl in guinea pigs and its influence on physiological parameters. PLoS One. 2017;12(3):e0174423. doi:10.1371/journal.pone.0174423

39. Le Chevallier D, Slingsby L, Murrell J. Use of midazolam in combination with medetomidine for premedication in healthy dogs. Vet Anaesth Analg. 2019;46(1):74-78. doi:10.1016/j.vaa.2018.08.001

40. Shukry M, Miller JA. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:111–121 p. doi:10.2147/tcrm.s5374

41. Scott-Warren VL, Sebastian J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anaesthesia. BJA Education. 2016;16(7), 242-246 p. doi:10.1093/bjaed/mkv047

42. Taylor BK, Westlund KN. The noradrenergic locus coeruleus as a chronic pain generator. J Neurosci Res. 2017;95(6):1336–1346. doi:10.1002/jnr.23956

43. Cassu RN, Melchert A, Canoa JT, Martins PD. Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs. Acta Cir Bras. 2014;29(1):47-52. doi:10.1590/S0102-86502014000100007

44. Kallio-Kujala IJ, Turunen HA, Raekallio MR, et al. Peripherally acting α-adrenoceptor antagonist MK-467 with intramuscular medetomidine and butorphanol in dogs: A prospective, randomised, clinical trial. Vet J. 2018;240:22-26. doi:10.1016/j.tvjl.2018.08.007

45. Kanda T, Iguchi A, Yoshioka C, et al. Effects of medetomidine and xylazine on intraocular pressure and pupil size in healthy Beagle dogs. Vet Anaesth Analg. 2015;42(6):623-8. doi:10.1111/vaa.12249

46. Keegan RD, Greene SA, et al. Effects of medetomidine administration on intracranial pressure and cardiovascular variables of isoflurane-anesthetized dogs. Am J Vet Res. 1995;56(2):193-198.

47. Cao G, Zhang E. [Protective effects of dexmedetomidine against pulmonary ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass in rats]. [Article in Chinese].Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2019;39(8):980-986. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.16.

48. He L, Hao S, Wang Y, et al. Dexmedetomidine preconditioning attenuates ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts with endothelial dysfunction. Biomed Pharmacother. 2019;53(2):74-81. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108837.

49. Cheng X, Hu J, Wang Y, et al. Effects of Dexmedetomidine Postconditioning on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats: Role of the PI3K/Akt-Dependent Signaling Pathway. J Diabetes Res. 2018;2018:3071959. doi:10.1155/2018/3071959

50. Sha J, Zhang H, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced liver oxidative stress and cell apoptosis in rats by increasing GSK-3β/MKP-1/Nrf2 pathway activity via the α2 adrenergic receptor. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;1;364:144-152. doi: 10.1016/j.taap.2018.12.017.

51. Chen Y, Luan L, Wang C, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced early acute kidney injury by inhibiting the iNOS/NO signaling pathway in rats. Nitric Oxide. 2019;1;85:1-9. doi: 10.1016/j.niox.2019.01.009.

52. Sha J, Zhang H, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced liver oxidative stress and cell apoptosis in rats by increasing GSK-3β/MKP-1/Nrf2 pathway activity via the α2 adrenergic receptor. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;364:144-152. doi: 10.1016/j.taap.2018.12.017.

53. Li F, Wang X, Deng Z, et al. Dexmedetomidine reduces oxidative stress and provides neuroprotection in a model of traumatic brain injury via the PGC-1α signaling pathway. Neuropeptides. 2018;72:58-64. doi: 10.1016/j.npep.2018.10.004.

54. Chen Y, Feng X, Hu X, et al. Dexmedetomidine Ameliorates Acute Stress-Induced Kidney Injury by Attenuating Oxidative Stress and Apoptosis through Inhibition of the ROS/JNK Signaling Pathway. Oxid Med Cell Longev. 2018:4035310. doi:10.1155/2018/4035310

55. Kallio-Kujala IJ, Bennett RC, Raekallio MR, et al. Effects of dexmedetomidine and MK-467 on plasma glucose, insulin and glucagon in a glibenclamide-induced canine hypoglycaemia model. Vet J. 2018;242:33-38. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.09.012

56. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. BMJ Open. 2018;8(6):e020873. doi:10.1136/bmjopen-2017-020873

57. Shankar P, Mueller A, Packiasabapathy S, et al. Dexmedetomidine and intravenous acetaminophen for the prevention of postoperative delirium following cardiac surgery (DEXACET trial): protocol for a prospective randomized controlled trial. Trials. 2018;19(1):326. doi:10.1186/s13063-018-2718-0

58. Louis C, Godet T, Chanques G, et al. Effects of dexmedetomidine on delirium duration of non-intubated ICU patients (4D trial): study protocol for a randomized trial. Trials. 2018;19(1):307. doi:10.1186/s13063-018-2656-x

Author information

Nikolay G. Vengerovich – MD, PhD in Medicine, Deputy head of scientific Department, State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: gniiivm-2@mail.ru

Igor M. Ivanov – PhD in Medicine, Deputy head of scientific Department, State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: igor611ivanov@gmail.com

Yulia A. Proshina – Research Officer, State Scientific Test Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: proshinayulia@yandex.ru

Информация об авторах

Николай Григорьевич Венгерович – д-р мед. наук, заместитель начальника научного отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gniiivm-2@mail.ru

Игорь Михайлович Иванов – канд. мед. наук, заместитель начальника научного отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: igor611ivanov@gmail.com

Юлия Александровна Прошина – научный сотрудник, Государственный научноисследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: proshinayulia@yandex.ru

УДК 57.042
DOI: 10.17816/phf18618

Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами

В.В. Перелыгин, Н.А. Склярова, С.Г. Парамонов, Т.А. Пятиизбянцев
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены актуальные вопросы соответствия медицинских отходов Федеральному закону 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» и аспекты ведения деятельности по обращению с медицинскими отходами с целью соответствия данному нормативному правовому акту. Установлено, что при попадании медицинских отходов под действие Федерального закона ФЗ-89 не учтены дополнительные требования к ведению деятельности по обращению с ними, внесение в Федеральный классификационный каталог отходов (ФККО) «медицинские отходы» как отдельный блок и оптимизация паспортизации медицинских отходов. По-нашему мнению, в настоящее время в деятельности по обращению с медицинскими отходами имеются пробелы в экологическом законодательстве Российской Федерации и, как следствие, в правоприменительной практике. Предложен алгоритм научно обоснованных подходов к решению основных имеющихся проблем, которые возможно будет применить в ходе подготовки и разработки Информационно-технического справочника по наилучшим доступным технологиям (НДТ) обращения с медицинскими отходами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Отходы производства и потребления, медицинские отходы, классификация отходов, охрана окружающей среды, экологическая безопасность, информационно-технический справочник, наилучшие доступные технологии, системы экологического менеджмента, негативное воздействие на окружающую среду, обращение с отходами производства и потребления.

Approaches to a comprehensive solution to the problem of medical waste management

V.V. Perelygin , N.A. Sklyarova, S.G. Paramonov, T.A. Pyatiizbyantsev
Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Topical issues of medical waste compliance with Federal Law 89-ФЗ "On Production and Consumption Wastes" and aspects of conducting medical waste management activities in order to comply with this regulatory legal act are considered. It has been established that when medical waste falls under the federal law FZ-89, additional requirements for conducting waste management activities are not taken into account, the entry of "medical waste" into the Federal Classification Catalog of Waste (FCCW) as a separate unit and optimization of the certification of medical waste. In our opinion, there are currently gaps in the medical waste management activities in the environmental legislation of the Russian Federation and, as a consequence, in law enforcement practice. An algorithm of scientifically based approaches to solving the main problems of the existing problems that can be applied during the preparation and development of the Information and Technical Guide on the best available technologies (BAT) for medical waste management is proposed.

KEYWORDS

Production and consumption waste, medical waste, waste classification, environmental protection, environmental safety, information and technical reference book, best available technologies, environmental management systems, negative impact on the environment, production and consumption waste management, Federal Classification Catalog waste pharmaceutical standards.

Проблема присутствия в окружающей среде лекарственных средств и их метаболитов является частью общей проблемы загрязнения окружающей среды. Широкий обзор специальной литературы показывает, что в сточных водах могут присутствовать различные классы лекарственных средств, включая гормоны, обезболивающие средства, антибиотики, антикоагулянты, анальгетики и противовоспалительные средства, психостимуляторы, антидепрессанты [1, 2].

Ниже приведены только общие аспекты обращения с отходами лекарственных средств в различных субъектах деятельности человека. Например, в Приказе Минздрава РФ от 15.12.2002 №382 (ред. от 05.02.2010) «Об утверждении Инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств» [3] прописаны требования по обращению с лекарственными средствами, пришедшими в негодность. Лекарственные средства, пришедшие в негодность, и лекарственные средства с истекшим сроком годности подлежат изъятию из обращения и последующему уничтожению в полном объеме. Продажа указанных лекарственных средств запрещается.

Также в приказе указано, что подлежат уничтожению лекарственные средства, являющиеся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, обнаруженные и конфискованные таможенными органами при ввозе их на территорию Российской Федерации.

В Постановлении Правительства РФ от 03.09.2010 №674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств» [4] определен порядок уничтожения. Уничтожение недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств осуществляется организацией, имеющей лицензию на деятельность по сбору, использованию, обезвреживанию, транспортировке и размещению отходов I–IV класса опасности. Производится оно на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований по охране окружающей среды в соответствии с законодательством Российской Федерации [4].

Указаны конкретные особенности, связанные с агрегатным состоянием лекарственных форм и их способностью растворяться в воде.

Жидкие лекарственные формы уничтожают путем раздавливания с последующим разведением содержимого водой в соотношении 1:100 и сливом образующегося раствора в промышленную канализацию (в аэрозольных баллонах предварительно делаются отверстия). Остатки ампул, аэрозольных баллонов, пакетов и флаконов вывозятся обычным порядком, как производственный или бытовой мусор;

Твердые лекарственные формы, содержащие водорастворимые субстанции лекарственных средств, после дробления до порошкообразного состояния подлежат разведению водой в соотношении 1:100 и сливу образующейся суспензии (или раствора) в промышленную канализацию.

Твердые лекарственные формы, содержащие субстанции лекарственных средств, нерастворимые в воде, мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории и т. д.), трансдермальные формы лекарственных средств, а также фармацевтические субстанции уничтожаются путем сжигания [3].

Однако существуют некоторые юридические пробелы с классификацией данных отходов и их соотнесением с действующим Федеральным классификационным каталогом отходов.

Существующая в настоящее время классификация медицинских отходов установлена в Санитарных правилах и нормах (СанПиН) 2.1.7.2790-10 [5].

Медицинские отходы в зависимости от степени их эпидемиологической, токсикологической и радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания подразделяются на пять классов опасности:

Класс А – эпидемиологически безопасные отходы, приближенные по составу к твердым бытовым отходам.

Класс Б – эпидемиологически опасные отходы.

Класс В – чрезвычайно эпидемиологически опасные отходы.

Класс Г – токсикологически опасные отходы I–IV классов опасности.

Класс Д – радиоактивные отходы.

По своему морфологическому составу отходы класса А соответствуют твердым коммунальным отходам, т. е. могут попадать под действие Федерального закона ФЗ-89.

Отходы класса Б и В (в соответствии с СанПиН [5] «после аппаратных способов обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходов, исключающего возможность их повторного применения) … могут накапливаться, временно храниться, транспортироваться, уничтожаться и захораниваться совместно с отходами класса А. Упаковка обеззараженных медицинских отходов классов Б и В должна иметь маркировку, свидетельствующую о проведенном обеззараживании отходов». Таким образом, после проведенной обработки медицинские отходы этого класса также могут попадать под действие ФЗ-89.

Транспортировка, обезвреживание и захоронение отходов класса Г осуществляются в соответствии с гигиеническими требованиями, предъявляемыми к порядку накопления, транспортирования, обезвреживания и захоронения токсичных промышленных отходов.

Транспортировка отходов класса Д осуществляется в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации к обращению с радиоактивными веществами.

Таким образом, можно сделать вывод, что медицинские отходы классов опасности А, Б и В после проведения определенных видов обработки попадают под действие Федерального закона ФЗ-89. Следовательно, их можно утилизировать на полигонах.

ФЗ-89 прописывает обязательное лицензирование деятельности по обращению с отходами I–IV классов опасности. Законодательством Российской Федерации не установлены требования по лицензированию деятельности по обезвреживанию и размещению медицинских отходов.

Согласно СанПиН [5], просроченные лекарства относятся к классу Г, т. е. к медицинским отходам. Только подобных отходов нет в Федеральном классификационном каталоге отходов (далее – ФККО). Следовательно, получить лицензию на их обезвреживание и размещение проблематично. Как и получить для них, по причине большого разнообразия их химического состава, паспорт на отходы I–IV класса опасности.

Итак, попадая под действие ФЗ-89 [6], медицинские отходы должны быть указаны и в ФККО [8]. В настоящее время в этом каталоге имеется только блок 7 47 800 00 00 0 «Отходы при обезвреживании биологических и медицинских отходов». Класс опасности этих отходов – IV и V. Однако при сжигании фармацевтических препаратов возможно образование и значительно более токсичных соединений, на что указывает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [9].

Попадая под действие ФЗ-89, предприятия, производящие медицинские отходы, должны в соответствии со ст. 11 «Требования к эксплуатации зданий, сооружений и иных объектов, связанных с обращением с отходами» выполнять определенные требования, прописанные в ФЗ-89 (в ред. Федерального закона от 29.12.2014 №458-ФЗ):

– разрабатывать, в целях уменьшения количества отходов, проекты нормативов их образования и лимитов на размещение (за исключением субъектов малого и среднего предпринимательства);

– вносить плату за негативное воздействие на окружающую среду при размещении отходов;

– соблюдать требования при обращении с группами однородных отходов;

– внедрять на основе новейших научно-технических достижений наилучшие доступные технологии, в том числе малоотходные;

– проводить инвентаризацию объектов размещения отходов в соответствии с правилами, определяемыми федеральным органом исполнительной власти в области охраны окружающей среды (в ред. Федерального закона от 29.12.2015 №404-ФЗ);

– проводить мониторинг состояния и загрязнения окружающей среды на территориях объектов размещения отходов, и т. д.

Для лиц, допущенных к сбору, транспортировке, обработке, утилизации, обезвреживанию, размещению отходов I–IV классов опасности, необходимо наличие документов о получении квалификации для работы с такими отходами (ст. 15 ФЗ-89) [4].

Для медицинских организаций:

– разделить отходы по категориям для установления нормативов их образования и лимитов на размещение (ст. 18 ФЗ-89) [4];

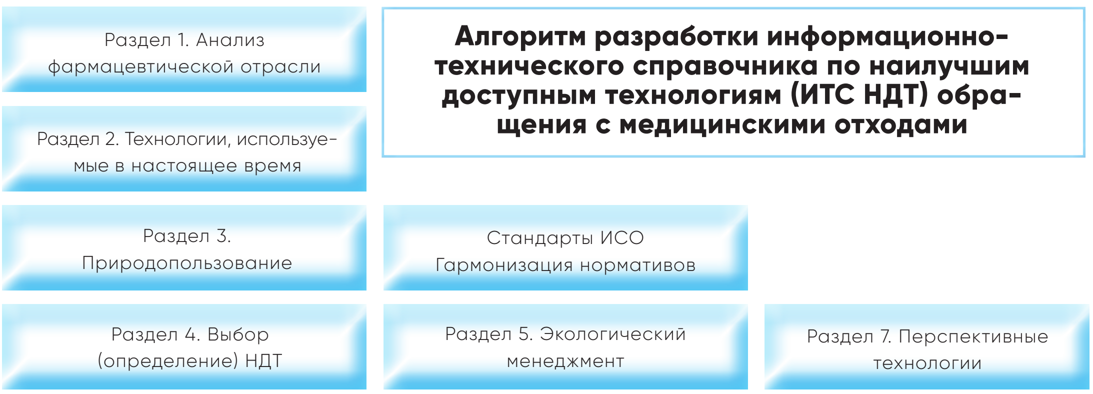
– вести учет и предоставлять отчетность в порядке и в сроки, которые определены федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по формированию официальной статистической информации, по согласованию с федеральными органами исполнительной власти в области обращения с отходами в соответствии со своей компетенцией (ст. 19 и 23).

Ст. 24.2. ФЗ-89 «Регулирование в области обращения с отходами от использования товаров» (введена Федеральным законом от 29.12.2014 №458-ФЗ) предусматривает обязанность производителей с момента первичной реализации их товаров на территории Российской Федерации обеспечивать выполнение нормативов утилизации [4]. Действие этой статьи распространяется на товары, произведенные на территории Российской Федерации, и их упаковку (п. 1.1 введен Федеральным законом от 31.12.2017 №503-ФЗ) [4].

Альтернатива – уплата экологического сбора. Это имеет значение, прежде всего, для фармацевтических предприятий, выпускающих продукцию в различных видах упаковки.

Рисунок 1
Алгоритм разработки информационно-технического справочника по наилучшим доступным технологиям (ИТС НДТ) обращения с медицинскими отходами

Picture 1
Algorithm development of information and technical reference on the best available technologies (ITS BAT) medical waste management



Кроме всего вышеизложенного, в соответствии со ст. 26 ФЗ-89 [4] необходимо организовывать и осуществлять производственный контроль в области обращения с отходами, который является составной частью производственного экологического контроля, осуществляемого в соответствии с требованиями законодательства в области охраны окружающей среды (п. 2 в ред. Федерального закона от 21.07.2014 №219-ФЗ) [11]. Это подразумевает наличие паспортов отходов и мест хранения в соответствии с классами опасности, условиями их обезвреживания и утилизации. То есть на предприятиях – производителях медицинской и фармацевтической продукции должна быть разработана система по обращению медицинскими отходами.

В связи с актуальностью внедрения в промышленных отраслях наилучших доступных технологий [10, 11], для которых уже разработаны более 50 информационно-технических справочников по наилучшим доступным технологиям [12, 13], хотим обратить внимание законодателей всех уровней, разрабатывающих соответствующие законопроекты, на то, что в сфере обращения отходов лекарственных средств производства и потребления отсутствуют адекватная терминология, определения и понятия. В правоприменительной практике не учитываются все особенности источников появления отходов лекарственных средств (медицинские отходы, образующиеся в результате медицинской деятельности; отходы фармацевтических субстанций и препаратов на стадии доклинических исследований; отходы фармацевтических препаратов и упаковок в составе твердых коммунальных отходов (ТКО); отходы предприятий – производителей медицинской и фармацевтической промышленности, отходы, образующиеся в субъектах фармацевтической деятельности, бытовые канализационные стоки и др.). Не учитывается и неизбежный их контакт с медицинским оборудованием и предметами медицинского назначения. Считаем целесообразным разработать информационно-технический справочник наилучших доступных технологий обращения с медицинскими отходами.

В связи с этим представляется необходимой разработка научно обоснованного методического и алгоритмического обеспечения подходов к внедрению наилучших доступных технологий в рамках всего жизненного цикла лекарственных средств, в ходе которого неизбежно образуются отходы, с учетом технической реализуемости, экологической безопасности и экономической целесообразности.

Для этого необходимо использовать методологию функционального моделирования. Рассмотреть, как связан моделируемый процесс с окружающей средой, описать процессы и связи между ними и окружающей средой. Как мы указали выше, обращение отходов лекарственных средств требует многокритериальной оптимизации на основе вероятностного тематического моделирования [14, 15]. Это может позволить четко установить порядок действий, которые выполняются на каждом этапе при переводе обращения отходов лекарственных средств на наилучшие доступные технологии.

Также необходимо предусмотреть внедрение типовой комплексной системы экологического учета. Это стратегическая задача, выполнение которой позволяет получить единое методологически и технически унифицированное решение для всех видов деятельности предприятий – производителей лекарственных средств, субъектов фармацевтической деятельности и других субъектов, соответствующее всем стандартам и учитывающее современное экологическое законодательство.

Например, в процесс экологического учета на производственных предприятиях фармацевтической промышленности вовлечено множество подразделений: диспетчерская служба, отдел метрологии, лаборатории, собственные группы производственного контроля, группа аудита, нормирования и др. Организация их взаимодействия на основе автоматизированной системы учета факторов экологических рисков позволит учитывать особенности технологий производства лекарственных средств и самой продукции.

Полученные в ходе работы над информационно-техническим справочником подходы можно будет научно обосновать и на их основе предложить систему обращения отходов лекарственных средств для всех субъектов, занятых в этой сфере деятельности.

Таким образом, большинство существующих проблем, возникающих при ассимилировании медицинских отходов с ФЗ-89, по нашему мнению, можно решить с помощью внедрения в организациях фармацевтической отрасли и других субъектах обращения отходов лекарственных средств си-

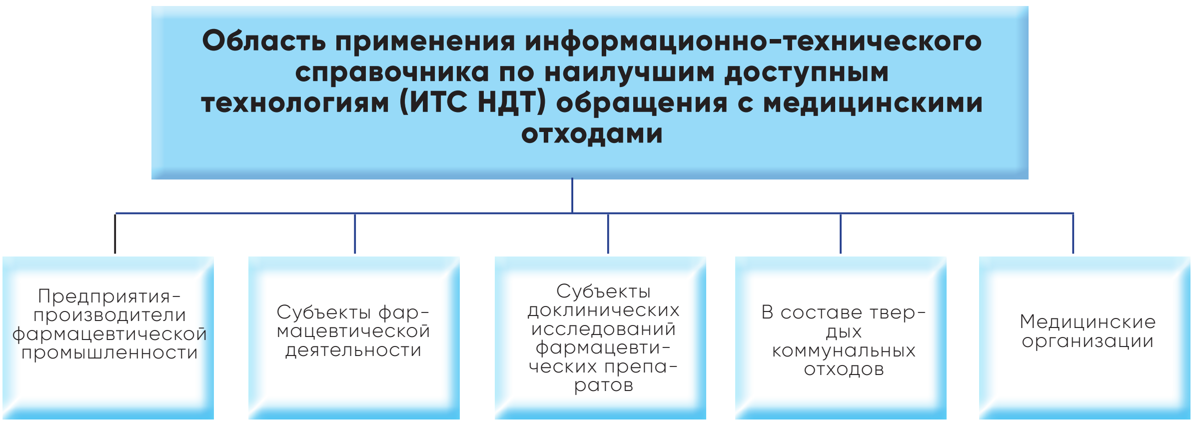


Рисунок 2. Область применения ИТС НДТ обращения с медицинскими отходами

Figure 2. Scope of ITS BAT medical waste management

стемы экологического менеджмента ГОСТ Р ИСО 14001-2016 [16], гармонизации с ИСО 9001-2015 [17], ГОСТ Р 52249-2009 (идентичен GMP за исключением Приложения 20) [18] и другими международными фармацевтическими стандартами, а также путем совершенствования существующей правоприменительной практики в сфере экологической безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спеллман Ф.Р. Справочник по очистке природных и сточных вод. Водоснабжение и канализация: пер. 2-го англ. Изд. Под ред. М.И. Алексеева. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2014. – 1312 с., ил.

2. Лео М.Л. Ноллет, Лин С.П. Де гелдер (ред.). Анализ воды. Справочник: пер. с англ. 2-го изд. / Л.М.Л. Ноллет и др.; под ред. И.А. Васильевой, Е.Л. Пролетарской. – СПб: ЦОП «Профессия», 2013. – 920 с., ил.

3. Приказ Минздрава РФ от 15.12.2002 г. №382 (ред. от 05.02.2010) «Об утверждении Инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств» // Российская газета. – 2011. – №5408 (32). – С. 19.

4. Постановление Правительства РФ от 03.09.2010 г. №674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – №5283 (204). – С. 13.

5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 9 декабря 2010 г. №163 «Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами». Зарегистрировано в Минюсте РФ 17 февраля 2011 г. Регистрационный №19871.

6. Федеральный закон от 24.06.1998 г. №89-ФЗ «Об отходах производства и потребления» (в ред. Федерального закона от 29.12.2014 г. №458-ФЗ) // Российская газета. – 2014. – №6571 (299). – С. 17.

7. Постановление Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. №674 «Об утверждении Правил уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – 5283 (204). – С. 13.

8. Приказ Росприроднадзора от 22.05.2017 г. №242 «Об утверждении Федерального классификационного каталога отходов». Зарегистрирован в Минюсте России 08.06.2017 г. №47008. Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 13.06.2017 г.

9. Guidelines for the Safe Disposal of Unwanted Pharmaceuticals in and after Emergencies Interagency Guidelines World Health Organization 1999, 31 pages [E].

10. Федеральный закон от 10.01.2002 г. №7-ФЗ «Об охране окружающей среды» // Российская газета. –2002. – 2874 (0).

11. Федеральный закон от 21.07. 2014 г. №219-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об охране окружающей среды» и отдельные законодательные акты Российской Федерации» // Российская газета. – 2014. – 6438 (166). – С. 15.

12. Постановление Правительства РФ от 23.12 2014 г. №1458 «О порядке определения технологии в качестве наилучшей доступной технологии, а также разработки, актуализации и опубликования информационно-технических справочников по наилучшим доступным технологиям». Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 24.12.2014 г.

13. Приказ Минпромторга России от 18.04.2017 г. №1233 «Об утверждении порядка формирования и осуществления деятельности технических рабочих групп». Зарегистрирован в Минюсте России 25.08.2017 г. №47955. Опубликован на официальном интернет-портале правовой информации 28.08.2017 г.

14. Воронцов В.К. Аддитивная регуляризация тематических моделей коллекций текстовых документов // Доклады РАН. 2014. – Т. 455, №3, С. 268–2714.

15. Vorontsov K.V., Potapenko A.A., Tutorial on Probabilistic Topic Modeling: Additive Regularization for Stochastic Matrix Factorization // Analysis of Images, Social Networks and Texts/ Ekaterinburg,10-12 April 2014.

16. ГОСТ Р ИСО 14001-2016 «Системы экологического менеджмента. Требования и руководство по применению». Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 апреля 2016 г. № 285-ст.

17. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования». Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 сентября 2015 г. №1391-ст.

18. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 мая 2009 г. №159-ст.

Информация об авторах

Владимир Вениаминович Перелыгин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Наталия Анатольевна Склярова – канд. техн. наук, доцент кафедры промышленной экологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Сергей Геннадьевич Парамонов – канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной экологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Тимофей Александрович Пятиизбянцев – студент 4-го курса биотехнологии, факультет промышленной технологии лекарств, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: tim.fivehuts@gmail.com

Author information

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Nataliia A. Sklyarova – PhD of Engineering Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Sergey G. Paramonov – PhD of Biological Sciences, Associate Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: sergei.paramonov@pharminnotech.com

Timofey A. Pyatizbyantsev – 4th year student of biotechnology, faculty of industrial technology of drugs, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: tim.fivehuts@gmail.com

Для заметок

DOI: 10.17816/phf18539

Особенности нормирования и контроля выбросов на объекте III категории

М.В. Ламихова
СГУ им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия

Features of regulation and control of emissions at the facility of category III

M.V. Lamikhova
SSU named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

Приказ Минприроды РФ №74 «Об утверждении требований к содержанию программы производственного экологического контроля, порядка и сроков представления отчета об организации и о результатах осуществления производственного экологического контроля», появившийся 28.02.2018 г., вызывает у представителей хозяйствующих субъектов ряд вопросов в том, что касается его применимости для объектов III категории.

Представим такую ситуацию. На предприятии – объекте негативного воздействия III категории имеется много стационарных источников выбросов в атмосферу. Присутствуют загрязняющие вещества всех классов опасности – с I по IV. При этом вещества I и II классов опасности выбрасывает только часть источников.

Нормативы предельно допустимых выбросов (ПДВ) и разрешение на выброс у предприятия – старого образца, и оно вот-вот заканчивается. На основании пунктов 9.1.1–9.1.5 приказа Минприроды разрабатывается план-график контроля стационарных источников выбросов. Этот план-график включается в программу производственного экологического контроля (ПЭК).

Возникает вопрос. По закону для объектов III категории нормативы допустимого выброса (НДВ) рассчитываются только для загрязняющих веществ I и II классов опасности. Получается, в программу ПЭК и в отчет о результатах ПЭК надо включать только источники, в выбросах которых присутствуют вещества I и II классов опасности, и сами вещества I и II классов опасности? А что делать с остальными стационарными источниками и веществами III и IV классов опасности? Если их также включить в ПЭК, с чем сравнивать их фактический выброс, чтобы доказать отсутствие превышений?

А если разрешение на выброс загрязняющих веществ в атмосферный воздух еще свежее? По старым требованиям нормативы установлены для веществ I–IV классов опасности. В том числе для веществ, не включенных в перечень, утвержденный распоряжением №1316-р[2]. Соответственно для всех этих веществ в проекте ПДВ был разработан план-график контроля выбросов на стационарных источниках.

Если теперь для объектов III категории требуются согласованные НДВ только веществ I–II классов опасности, должно ли предприятие до окончания срока действия проекта ПДВ проводить контроль в рамках ПЭК по плану-графику из проекта? Или же имеет право включить в план-график ПЭК только вещества I–II классов опасности?

Разберемся в этом. Для этого обратимся к закону №219-ФЗ[3]. Согласно статье 11:

«1. Разрешения на выброс загрязняющих веществ в атмосферный воздух, лимиты на выбросы загрязняющих веществ, разрешения на сброс загрязняющих веществ в окружающую среду, лимиты на сбросы загрязняющих веществ, нормативы образования отходов и лимиты на их размещение (далее — разрешения и документы), полученные юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, осуществляющими хозяйственную и (или) иную деятельность на объектах, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду и относящихся в соответствии с Федеральным законом от 10 января 2002 года №7-ФЗ «Об охране окружающей среды» к объектам I и II категорий, до 1 января 2019 года, действуют до дня истечения срока действия таких разрешений и документов либо до дня получения комплексного экологического разрешения или представления декларации о воздействии на окружающую среду в течение срока действия таких разрешений и документов.

1.1. С 1 января 2019 года и до получения комплексных экологических разрешений в сроки, установленные частями 6 и 7 настоящей статьи, допускается выдача или переоформление разрешений и документов в порядке, установленном Правительством РФ или уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти. Такие разрешения и документы действуют до дня получения комплексного экологического разрешения в сроки, установленные частями 6 и 7 настоящей статьи.

1.2. Юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную и (или) иную деятельность на объектах II категории, обязаны представить в отношении объектов, подлежащих федеральному государственному экологическому надзору, в уполномоченный Правительством РФ федеральный орган исполнительной власти, а в отношении иных объектов – в орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации декларацию о воздействии на окружающую среду не позднее дня истечения срока действия хотя бы одного из указанных в части 1 настоящей статьи разрешений и документов».

Из процитированного можно сделать вывод, что объектам I категории при получении комплексного экологического разрешения (КЭР) предоставлена дополнительная отсрочка. Кроме того, они имеют возможность до конца 2022 года (или 2024 года) получить разрешение на выброс «по старинке».

Объекты II категории обязаны подать декларацию о воздействии на окружающую среду в срочном порядке, если у них заканчивается срок действия ПДВ и разрешения на выброс.

Про объекты III категории ничего не сказано, ни в данном законе, ни в других. Соответственно, за неимением уточняющей информации, проектно-разрешительная документация для таких объектов сохраняет свою легитимность. Однако нет никакой необходимости соблюдать некоторые требования, содержащиеся в такой документации. В частности, выполнять установленные нормативы для веществ III и IV классов опасности.

Проект ПДВ до 2019 года разрабатывался согласно Рекомендациям[4], в которых представлен образец плана-графика контроля на предприятии за соблюдением нормативов ПДВ на источниках выбросов и на контрольных точках (постах). При этом указаний по представлению результатов контроля по данному плану-графику в документе нет. В других нормативных правовых актах таких требований тоже нет и никогда не было. Контроль выбросов по плану-графику, таким образом, необходимо было проводить по утвержденным на предприятии срокам и веществам, и хранить документированные результаты контроля без согласования.

Теперь контроль в рамках программы ПЭК по приказу №74[1] является обязательным и приоритетным.

Предприятия обязаны проводить, в первую очередь, инвентаризацию источников выброса, согласно статье 22 закона №96-ФЗ[5]:

«1. Юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную и (или) иную деятельность с использованием стационарных источников, при осуществлении производственного экологического контроля в соответствии с установленными требованиями проводят инвентаризацию стационарных источников и выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух, документируют и хранят полученные в результате проведения инвентаризации и корректировки этой инвентаризации сведения.

[…]

4. Инвентаризация стационарных источников и выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух, корректировка ее данных, документирование и хранение данных, полученных в результате проведения таких инвентаризации и корректировки, осуществляются в порядке, установленном уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти».

Инвентаризация проводится на основании требований приказа Минприроды РФ от 07.08.2018 №352[6]. В данном приказе не содержится никаких уточнений насчет ограничения перечня веществ, подлежащих инвентаризации. Соответственно, в отчет об инвентаризации включаются все вещества. В старом проекте ПДВ тоже есть глава, содержащая данные по инвентаризации источников.

Согласно статье 67 закона №7-ФЗ[7]:

«2. Юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие хозяйственную и (или) иную деятельность на объектах I, II и III категорий, разрабатывают и утверждают программу производственного экологического контроля, осуществляют производственный экологический контроль в соответствии с установленными требованиями, документируют информацию и хранят данные, полученные по результатам осуществления производственного экологического контроля.

[...]

4. Требования к содержанию программы производственного экологического контроля, сроки представления отчета об организации и о результатах осуществления производственного экологического контроля определяются уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти с учетом категорий объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду.

[...]

7. Юридические лица и индивидуальные предприниматели обязаны представлять в уполномоченный Правительством РФ федеральный орган исполнительной власти или орган исполнительной власти соответствующего субъекта Российской Федерации отчет об организации и о результатах осуществления производственного экологического контроля в порядке и в сроки, которые определены уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти».

Требования к содержанию программы ПЭК утверждены приказом №74[1]. Предприятию, эксплуатирующему объект негативного воздействия III категории, необходимо разработать программу ПЭК, в которую будут включены сведения из проекта ПДВ (из раздела инвентаризации источников выброса), если эти сведения все еще актуальны.

Что касается включения тех или иных веществ в план-график контроля в рамках ПЭК, то в приказе №741 сказано:

«9.1.1. В План-график контроля должны включаться загрязняющие вещества, в том числе маркерные, которые присутствуют в выбросах стационарных источников и в отношении которых установлены технологические нормативы, предельно допустимые выбросы, временно согласованные выбросы с указанием используемых методов контроля (расчетные и инструментальные) показателей загрязняющих веществ в выбросах стационарных источников, а также периодичность проведения контроля (расчетными и инструментальными методами контроля) в отношении каждого стационарного источника выбросов и выбрасываемого им загрязняющего вещества, включая случаи работы технологического оборудования в измененном режиме более 3-х месяцев или перевода его на новый постоянный режим работы и завершения капитального ремонта или реконструкции установки.

9.1.2. В План-график контроля не включаются источники, выброс от которых по результатам рассеивания не превышает 0,1 ПДКмр загрязняющих веществ на границе предприятия».

В приказе нет уточнений: необходимо ли контролировать только вещества I и II классов опасности? И нет уточнений насчет веществ из Перечня загрязняющих веществ, подлежащих нормированию согласно распоряжению Правительства РФ №1316-р[2]. Указано, что контроль проводится для веществ, в отношении которых установлены ПДВ и концентрации которых превышают 0,1 ПДК на границе. В реалиях сегодняшнего законодательства для объектов III категории нет необходимости устанавливать нормативы для веществ III и IV классов и веществ с ориентировочными безопасными уровнями воздействия (ОБУВ), а также для веществ, не входящих в перечень[2]. Соответственно, при проведении ПЭК ограничиваемся контролем веществ, которые последовательно удовлетворяют следующим условиям:

– присутствуют в выбросах согласно данным инвентаризации, независимо от вхождения в перечень[2];

– имеют установленные нормативы ПДВ для веществ I и II классов опасности;

– выброс по результатам рассеивания превышает 0,1 ПДК$_{мр}$ на границе предприятия.

При этом выбросы веществ III и IV классов опасности, включаемые в план-график ПЭК, не нужно сравнивать с какими-либо нормативами, так как по закону для объекта III категории устанавливать для этих веществ ПДВ (НДВ) уже не нужно. Показатели данных нормативов можно привести в качестве справочной информации в отчете о выполнении ПЭК, согласно имеющемуся разрешению на выбросы.

Список литературы

1. Приказ Минприроды России от 28.02.2018 №74 «Об утверждении требований к содержанию программы производственного экологического контроля, порядка и сроков представления отчета об организации и о результатах осуществления производственного экологического контроля».

2. Распоряжение Правительства РФ от 08.07.2015 №1316-р «Об утверждении перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды».

3. Федеральный закон от 21.07.2014 №219-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об охране окружающей среды» и отдельные законодательные акты Российской Федерации».

4. Рекомендации по оформлению и содержанию проекта нормативов предельно допустимых выбросов в атмосферу (ПДВ) для предприятия (утв. Госкомгидрометом СССР 28.08.1987).

5. Федеральный закон от 04.05.1999 №96-ФЗ «Об охране атмосферного воздуха».

6. Приказ Минприроды России от 07.08.2018 №352 «Об утверждении Порядка проведения инвентаризации стационарных источников и выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух, корректировки ее данных, документирования и хранения данных, полученных в результате проведения таких инвентаризации и корректировки».

7. Федеральный закон от 12.01.1996 N 7-ФЗ «О некоммерческих организациях

Информация об авторах

Мария Васильевна Ламихова – инженер 2-й категории ПАО «ВНИПИгаздобыча», СГУ им. Н.Г. Чернышевского; тел. +7 (909) 338-05-45; e-mail: mzaikina@gmail.com

Author information

Maria V. Lamikhova – engineer of the 2nd category of PJSC "VNIPI gasproduction", SSU named after N.G. Chernyshevsky; tel. +7 (909) 338-05-45; e-mail: mzaikina@gmail.com

Для заметок

DOI: 10.17816/phf18540

Инвентаризация сбросов: новая обязанность

В.А. Субботинская
Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Discharge Inventory: A New Duty

V.A. Subbotinskaya
Belgorod State National Research University

31 июля 2019 года вступили в силу Правила проведения инвентаризации сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду1. Когда следует приступать к инвентаризации?

Закон №7-ФЗ[2] содержит ряд специальных норм, которые применяются к лицам, эксплуатирующим объекты централизованных систем водоотведения поселений или городских округов (далее – ЦСВ). В частности, к таким нормам относятся положения, определяющие особенности:

1) исчисления платы за негативное воздействие на окружающую среду (НВОС) за сбросы загрязняющих веществ организациями, эксплуатирующими ЦСВ;

2) установления нормативов допустимых сбросов (НДС) для объектов ЦСВ в отношении загрязняющих веществ, не относящихся к технологически нормируемым веществам;

3) установления технологических нормативов;

4) установления временно разрешенных сбросов;

5) разработки программ повышения экологической эффективности и планов мероприятий по охране окружающей среды.

Предмет нашего интереса – нормативное положение, указывающее на новую обязанность организаций, эксплуатирующих объекты ЦСВ, проводить инвентаризацию сбросов в специальном порядке, установленном Правительством РФ.

Обязанность можно назвать нововведением, так как до 31 декабря 2018 года законодательство ее не предусматривало. Строго говоря, и в настоящее время Закон №7-ФЗ[2] не содержит прямого предписания для организаций, эксплуатирующих объекты ЦСВ, проводить инвентаризацию сбросов в установленном порядке. Однако такая обязанность неизбежно следует из отдельных положений этого закона.

Так, на основании пункта 11 статьи 22 Закона №7-ФЗ[2] для объектов ЦСВ в отношении загрязняющих веществ, не относящихся к технологически нормируемым, в случае, если их содержание в сточных водах при сбросах в водные объекты превышает значение предельно допустимой концентрации загрязняющего вещества в воде водного объекта, НДС устанавливаются расчетным путем. При этом перечень таких загрязняющих веществ определяется на основе сведений об инвентаризации сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду, которая проводится в порядке, установленном Правительством РФ.

Напомним, что осуществление на объекте, оказывающем НВОС, деятельности по сбору и обработке сточных вод в части, касающейся очистки сточных вод ЦСВ объемом 20 тыс. и более кубических метров отводимых сточных вод в сутки, является критерием для отнесения такого объекта к объектам I категории. В свою очередь осуществление на объекте, оказывающем НВОС, деятельности по сбору и обработке сточных вод в части, касающейся очистки сточных вод ЦСВ объемом менее 20 тыс. м^3 отводимых сточных вод в сутки, является критерием для отнесения такого объекта к объектам II категории.

Таким образом, с необходимостью расчета НДС организация, эксплуатирующая ЦСВ, может столкнуться:

1) применительно к объектам I категории – при подготовке заявки на получение комплексного эко-

логического разрешения (КЭР), в состав которой входит расчет НДС радиоактивных, высокотоксичных веществ и/или, веществ, обладающих канцерогенными, мутагенными свойствами (I и II классов опасности), при наличии таких веществ в сбросах;

2) применительно к объектам II категории – при подготовке декларации о воздействии на окружающую среду, к которой прилагается расчет НДС.

Наличие для организаций, эксплуатирующих объекты ЦСВ, обязанности проводить инвентаризацию сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду в установленном Правительством РФ порядке косвенно обусловлено еще рядом указаний, содержащихся в Законе №7-ФЗ[2]:

1) в пункте 3 статьи 67 – на необходимость включения в программу производственного экологического контроля (ПЭК), которая разрабатывается для объектов I–III категорий, сведений об инвентаризации сбросов;

2) в пункте 11 статьи 22 – на необходимость определения перечня загрязняющих веществ, для которых устанавливаются НДС для объектов ЦСВ, на основе сведений об инвентаризации сбросов, которая проводится в порядке, установленном Правительством РФ.

Означает ли это, что с момента вступления в силу порядка проведения инвентаризации сбросов, утвержденного Правительством РФ, все организации, эксплуатирующие объекты ЦСВ, должны провести инвентаризацию сбросов? Или для проведения инвентаризации отведен какой-либо срок? Прямого ответа на данный вопрос в законодательстве мы не найдем. Поэтому проанализируем некоторые положения специального подзаконного нормативного правового акта – Правил проведения инвентаризации сбросов, утвержденных постановлением Правительства РФ от 13.07.2019 №89[11].

В соответствии с пунктом 2 Правил[1] *инвентаризация проводится в целях определения загрязняющих веществ, в отношении которых рассчитываются НДС.*

То есть обязанность по проведению инвентаризации сбросов, в соответствии с Правилами[1], фактически возложена на лиц, которые эксплуатируют ЦСВ и обязаны проводить расчет НДС. Например, для включения расчета в заявку на получение КЭР или для приложения расчета к декларации о воздействии на окружающую среду.

Вместе с тем законодательством не определен конкретный срок, до или после наступления которого лица, эксплуатирующие ЦСВ, обязаны проводить инвентаризацию сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду.

Для каждой организации, эксплуатирующей ЦСВ, такой срок индивидуален и зависит:

1) от категории (I или II) объекта, эксплуатируемого организацией;

2) от срока подготовки и подачи заявки на получение КЭР;

3) от срока подготовки и представления декларации о воздействии на окружающую среду.

Чтобы понять, как будет определяться срок, до наступления которого организация должна провести инвентаризацию сбросов, перейдем к конкретным положениям Правил[1]. Так, согласно пункту 5 Правил:

«В процессе инвентаризации проводится оценка результатов анализа состава сточных вод, сбрасываемых объектами централизованных систем водоотведения в водные объекты, для выявления загрязняющих веществ из загрязняющих веществ, указанных в приложении №1 к данным Правилам, а также загрязняющих веществ, указанных в пункте 7 данных Правил, содержание которых в сбрасываемых сточных водах превышает установленные значения предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в воде водных объектов (далее – предельно допустимые концентрации)».

В соответствии с пунктом 8 Правил:

«Организация проводит оценку результатов анализа состава сточных вод, сбрасываемых объектами централизованных систем водоотведения в водные объекты, на наличие:

а) загрязняющих веществ, указанных в разделе I приложения №1 к данным Правилам, а также (в случаях, предусмотренных пунктами 7 и 17 данных Правил) загрязняющих веществ в составе утвержденных в установленном порядке нормативов допустимого воздействия на водный объект (водохозяйственный участок водного объекта), в который осуществляется сброс сточных вод организации, – для объектов централизованных бытовых, общесплавных систем водоотведения, а также централизованных комбинированных систем водоотведения (в отношении входящих в их состав централизованных бытовых и общесплавных систем водоотведения);

б) загрязняющих веществ, указанных в разделе II приложения №1 к данным Правилам, а также (в случаях, предусмотренных пунктами 7 и 17 данных Правил) загрязняющих веществ в составе утвержденных в установленном порядке нормативов допустимого воздействия на водный объект, в который осуществляется сброс сточных вод организации, – для объектов централизованных ливневых систем водоотведения (в том числе входящих в состав централизованных комбинированных систем водоотведения)».

В пункте 3 Правил говорится:

«Инвентаризация проводится организацией на основе результатов анализа состава сточных вод, сбрасываемых в водный объект объектами централизованных систем водоотведения, за период, составляющий 12 календарных месяцев подряд. Отбор последней из проб сточных вод, необходимых для проведения инвентаризации, должен быть осуществлен не ранее чем за 6 месяцев, предшествую-

щих дате подачи организацией заявки на получение комплексного экологического разрешения либо декларации о воздействии на окружающую среду».

В свою очередь, на основании пункта 9 Правил, «периодичность отбора проб сточных вод, необходимых для проведения инвентаризации, определяется согласно приложению №2».

Согласно пункту 10 Правил:

«После проведения оценки результатов анализа состава сточных вод, сбрасываемых объектами централизованных систем водоотведения в водные объекты, организацией определяются загрязняющие вещества, максимальная за период инвентаризации концентрация которых в сбрасываемых сточных водах организации превышает предельно допустимые концентрации, из которых формируется перечень загрязняющих веществ, на основании которого разрабатываются нормативы допустимых сбросов для объектов организации».

Итак, инвентаризация сбросов проводится организацией на основе результатов анализа состава сточных вод за период, составляющий 12 календарных месяцев подряд. При этом отбор последней из проб сточных вод, необходимых для проведения инвентаризации, должен быть осуществлен не ранее чем за шесть месяцев до подачи организацией заявки на получение КЭР либо декларации о воздействии на окружающую среду.

Требуемая периодичность отбора проб в целях инвентаризации сбросов определена в приложении 2 к Правилам[1]. Следовательно, для определения конкретной даты проведения инвентаризации сбросов, а также конкретного периода, за который в целях инвентаризации сбросов оцениваются результаты анализа состава сточных вод, лицу, эксплуатирующему объект ЦСВ, необходимо определить ориентировочную или требуемую дату:

– подачи заявки на получение КЭР;
– представления декларации о воздействии на окружающую среду.

Например, если лицо, эксплуатирующее объект ЦСВ, планирует подать заявку на получение КЭР 30 ноября 2022 года, инвентаризация сбросов должна быть проведена таким лицом до начала осуществления расчета НДС, включаемого в заявку на получение КЭР, то есть:

1) до подачи заявки на получение КЭР;
2) до начала периода, требуемого для расчета НДС, включаемого в заявку на получение КЭР.

В случае если требуемый период, к примеру, составляет два месяца, инвентаризация сбросов должна быть проведена не позднее 30 сентября 2022 года.

При этом, поскольку инвентаризация сбросов должна проводиться на основе результатов анализа сточных вод за 12 календарных месяцев подряд и последняя проба должна быть отобрана не ранее чем за 6 месяцев до подачи заявки на получение КЭР, инвентаризацию сбросов следует провести на основе результатов анализа состава сточных вод, отобранных в период с 1 июня 2021 года по 31 мая 2022 года.

Список литературы

1. Постановление Правительства РФ от 13.07.2019 №891 «Об утверждении Правил проведения инвентаризации сбросов загрязняющих веществ в окружающую среду».

2. Федеральный закон от 10.01.2002 №7-ФЗ «Об охране окружающей среды».

Информация об авторах

Валерия Александровна Субботинская – ведущий юрист ООО «Центр правовой экологии», Белгородский государственный национальный исследовательский университет; тел: +7 (985) 247-29-73; e-mail: senatt13@rambler.ru

Author information

Valeria A. Subbotinskaya – Leading lawyer of Center for Legal Ecology, Belgorod State National Research University; tel: +7 (985) 247-29-73; e-mail: senatt13@rambler.ru

IV Бизнес Форум

«ЭКОТЕХНОПАРКИ РОССИИ»

12–13 февраля 2020 г.

Бизнес Форум посвящен практическим технологическим и организационным решениям в сфере сбора, сортировки, переработки, обезвреживания и утилизации различных видов отходов в современных многофункциональных региональных и межрегиональных технологических центрах (экотехнопарках) по обращению с отходами. Будет рассмотрена динамика развития существующих экотехнопарков, новые проекты экотехнопарков и технологии переработки в них различных отходов как в России, так и в мире. На Форуме будет представлена информация по изменениям в законодательной базе, правовое обеспечение работы экотехнопарков, а также будут рассмотрены вопросы и проблемы, возникающие при обеспечении работы этих технологических центров. В рамках форума пройдут несколько профессиональных конференций и «круглых столов», в том числе по тарифам, территориальным схемам, расширенной ответственности производителей, переработке различных видов отходов: коммунальных, промышленных и других.

Вторая международная конференция

«Обращение с медицинскими отходами»

22 апреля 2020 г.

Современное обращение с медицинскими отходами, актуальное обновление законодательства, практические предложения безопасного обращения с медицинскими отходами на каждом этапе их образования. Региональный опыт решения сложных вопросов обращения с медицинскими отходами.

Третья международная конференция

«Обращение с органическими отходами. Опыт и перспективы»

17-18 марта 2020 г.

Правовые аспекты государственного регулирования обращения с органическими отходами. Наилучшие технологии, оборудование и практики в сфере обращения с органическими отходами. Рекомендации по минимизации рисков для бизнеса при запуске улучшений и развития новых направлений утилизации органических отходов. Основные сферы применения – с/х, пищевая и перерабатывающая промышленность, легкая промышленность, коммунальное хозяйство.

Экологический форум

20–22 мая 2020 г.
18–20 ноября 2020 г.

Правоприменительная практика законодательства в сфере природопользования. Разъяснения представителей ведомств-разработчиков нормативных актов в сфере природопользования, консультации экспертов-экологов.

Круглый стол

«Деятельность участников рынка в условиях совершенствования системы обращения с отходами»

3 апреля 2020 г.
14 октября 2020 г.

Круглый стол проводится в целях повышения эффективности политики в области обращения с отходами. В рамках круглого стола проходит обсуждение различных аспектов регулирования обращения с различными видами отходами. Информация о ходе подготовки, принятия и практике реализации нормативно-правовых актов в области обращения с отходами.

ЭКОТЕХНОПАРКИ РОССИИ
общероссийский бизнес-форум

ПАРАДИГМА ЦЕНТР ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

IV Общероссийский бизнес-форум «Экотехнопарки России»

Комплексная переработка отходов в России и в мире
12-14 февраля 2020 года
Москва, ул. Ильинка, д. 6/1, стр. 1, Конгресс-центр

Экотехнопарки для переработки и утилизации отходов являются важнейшим компонентом стартовавшей в России «мусорной» реформы. Основная цель формирования сети кластеров сортировки и обработки мусора – снижение объемов полигонного захоронения и повышение уровня использования вторичного сырья в отечественном производстве. Согласно утвержденной стратегии развития мусороперерабатывающей отрасли, уже через 10 лет на переработку будет направляться до 80% всех отходов.

Развитие существующих экотехнопарков и перспективные проекты в сфере переработки отходов

Технологии переработки различных видов отходов в экотехнопарках России и мира

Правовое обеспечение работы экотехнопарков и изменения в отраслевой законодательной базе

ЭКОТЕХНОПАРКИ РОССИИ
общероссийский бизнес-форум

ПАРАДИГМА ЦЕНТР ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

К участию в бизнес-форуме приглашены руководители органов власти, ведущие эксперты по работе с отходами:

ПРОГРАММА БИЗНЕС-ФОРУМА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ ЦЕЛЫЙ РЯД СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ:

- конференции по вопросам взаимодействия власти и бизнеса в сфере отходов;
- семинары по перспективам развития рынков вторичного сырья;
- практические сессии по вопросам переработки различных видов отходов;
- круглые столы по обращению с промышленными и опасными отходами.

Катырин Сергей Николаевич

президент Торгово-промышленной палаты Российской Федерации

Коротков Сергей Анатольевич

директор Центра ЮНИДО в Российской Федерации

Храмов Денис Геннадьевич

первый заместитель министра природных ресурсов и экологии Российской Федерации

DOI: 10.17816/phf18542

Он создал современного фармаколога

He created a modern pharmacologist

И.А. Наркевич[1], Ю.Ю Звягин[2], С.А. Воробьева[1], В.В. Перелыгин[1], Д.О. Доброва[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

[2] Журнал «Формулы фармации».

I.A. Narkevich[1], Yu.Yu Zvyagin[2], S.A. Vorobeva[1], V.V. Perelygin[1], D.O. Dobrova[2]

[1] Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

[2] Journal «Pharmacy Formulas»

Зима 1919 года. Революционный Петроград, только недавно лишившийся столичных функций, – под угрозой нападения извне. В самом городе холод и голод. А на заседании научно-медицинского отдела Комиссариата народного просвещения Союза коммун северной области (так назывался тогда Петроград с прилегающими к нему территориями) начинается рассмотрение вопроса... «Об организации фармацевтических курсов».

Профессор Александр Семенович Гинзберг ставит вопрос ребром: нужно создавать не какие-то там краткосрочные курсы, а полноценный фармацевтический вуз. Точнее, полный цикл обучения фармацевтов: четырехгодичный институт и двухгодичную среднюю школу для подготовки аптечных работников. Позже к ним добавятся шестимесячные фармацевтические курсы.

На обсуждение предложений потребовалось три месяца и девять заседаний. Предложенные профессором Гинзбергом учебные планы высшей и средней школы приняты. Принята также смета средней школы. Решение об учреждении Петроградского химико-фармацевтического института принято Коллегией Наркомпроса в июле 1919 года. Письмо об этом решении Александр Семенович получает 22 июля за подписью заведующего отделом ученых учреждений и высших учебных заведений М. Кристи. Но еще за неделю до этого он уже заключил договор об аренде сроком на 20 лет двух домов: по Аптекарскому проспекту, 4–6 и Песочной улице, 4–6. Их, по расчетам Гинзберга, должно было хватить для размещения как высшей, так и средней школы.

Торжественное открытие института состоялось 22 октября. Избранный его первым директором, Александр Гинзберг произнес на этом торжестве речь:

«Неуверенность в завтрашнем дне отвлекает мысли от учебного дела. Заниматься и учиться в таких условиях весьма трудно. Но вместе с тем в каждом из нас должно быть сознание, что при всяких условиях окружающей нас жизни быть образованным лучше. Быть специалистом – весьма важно и полезно не только для себя, но и для окружающего нас общества, государства, отечества. Особенно нашего.

Сознание необходимости создания из себя наиболее полезного члена и сотрудника государства на том поприще, которое открывается по окончании нашего Химико-фармацевтического института, должно заставить каждого из нас преодолеть кажущиеся препятствия и принудить себя к тем регулярным занятиям, которые окажутся возможными в условиях нашей жизни...

Много лет фармацевтическая корпорация бесплодно взывала к правительству с указанием на необходимость улучшения и существенного изменения образования фармацевтов. Много лет разные фармацевтические Общества и группы указывали на своевременность уничтожения так называемого «ученичества» в аптеках и открытия иных путей для подготовки аптечных работников.

Но должны были произойти такие, потрясшие все наши основы, события, как чудовищная война, и следом за ней революция, чтобы выявилась во всей своей полноте важность рационально образованных фармацевтов как в деле охранения народного здоровья, так и в создании и развитии отечественной фармако-химической промышленности».

Аптекарское дело в России

Кому, как не профессору Гинзбергу, было знать, какой тернистый путь прошла идея реформирования фармацевтического образования в России? Сын еврея-аптекаря из Полоцка на деле прекрасно представлял, что существующая система подготовки аптечных работников носит кустарный характер.

До середины XIX века аптеки в Российской империи были обязаны изготовлять все препараты в собственной лаборатории. С возникновением промышленного производства часть медикаментов начали закупать. Однако промышленность развивалась крайне медленно. Важнейшие ее отрасли находились в руках иностранных владельцев. Сырье, препараты, аппаратура, лабораторное оборудование полностью импортировались. В основном, из Германии, что, как мы понимаем, создало серьезнейшие проблемы для страны с началом Первой мировой войны.

Аптеки превратились в мелкие торговые предприятия. Перед Первой мировой войной в России насчитывалось около 5 тыс. аптек и около 7 тыс. аптекарских магазинов. Владельцы их нуждались в дешевой рабочей силе.

При этом подготовка кадров, в основном, осуществлялась путем ученичества в аптеках, совсем как в Средние века в цеховых организациях. Аптекарским ученикам приходилось работать в среднем по 14–15 часов в день. В эти часы не входили дежурства (до 15 ночей в месяц), после которых отдыха, как правило, не полагалось. Понятно, что такие условия не могли привлечь людей образованных. В аптекарские ученики шли после четырех классов гимназии. По итогам ученичества они становились разве что приличными практиками.

Три-четыре года ученичества – и экзамен на звание помощника провизора. Условия работы для аптекарских помощников были не многим лучше. И лишь после еще трех лет работы и курса лекций в медицинском институте человек становился провизором. Однако изготов-

лением лекарств занимались и ученики, и помощники. Получалось, что к приготовлению жизненно важных препаратов допускались лица, не имеющие специальной теоретической подготовки!

Сам Александр Гинзберг, правда, в 21 год окончил Варшавский императорский университет (что было

«Фармацевтическая химия и фармакогнозия должны преподаваться студентам-медикам и фармацевтам разно; первые должны удовлетворительно ознакомиться с основами обоих предметов и с главнейшими удобоисполнимыми приемами; вторые должны быть основательно знакомы с подробностями и теоретической и практической стороны этих главных ветвей фармации»

вполне понятно, учитывая его происхождение и место жительства). Был дипломированным специалистом. Степень магистра фармации получил в Императорской военно-медицинской академии в 27 лет. Через два года там же был избран приват-доцентом при кафедре фармации.

Академия эта была одним из старейших учебных заведений в России, в которых развивалась фармация как наука. Именно здесь (тогда – в Медико-хирургической академии) было открыто первое четырехлетнее фармацевтическое отделение. Позже, в своей речи на заседании Санкт-Петербургского фармацевтического общества в 1901 году, магистр Гинзберг выделил лишь два вуза в империи, в которых обучение фармацевтической науке носило более или менее последовательный характер: Военно-медицинскую академию и Юрьев-Дерптский университет. Во всех остальных учреждениях высшей школы, по его словам, «условия для развития преподавания фармации складывались менее благоприятно, как под влиянием либо недостатка в людях и деньгах, так и под влиянием больших или меньших перерывов между деятельностью одного и другого энергичного борца в пользу расширения и улучшения преподавания».

В том же 1899 году молодой еще ученый и преподаватель выступил на заседании Санкт-Петербургского фармацевтического общества со своей программой создания специализированного фармацевтического института с четырехлетним курсом обучения. Борьба за реформирование фармацевтического образования в России началась.

На пути к реформе фармацевтического образования

Но это была именно борьба. Идея о необходимости специализированного института, где учили бы именно фармацевтов, с трудом пролагала себе дорогу в сознании как государственных чиновников, так и фармацевтической общественности.

Александр Гинзберг выступает с рядом речей и статей в специализированных изданиях. Например, в статье «К вопросу об однообразии систематики (с дидактической точки зрения) отделов фармации в современных медицинских и фармацевтических школах» («Русский врач», №22, 11.06.1902 г.) он дает четкое обоснование тому, что преподавание фармацевтических дисциплин врачам и фармацевтам должно быть совершенно различным: «Фармацевтическая химия и фармакогнозия должны преподаваться студентам-медикам и фармацевтам разно; первые должны удовлетворительно ознакомиться с основами обоих предметов и с главнейшими удобоисполнимыми приемами; вторые должны быть основательно знакомы с подробностями и теоретической и практической стороны этих главных ветвей фармации». При этом «практические занятия и материал, изучаемый особенно фармацевтами при кафедрах фармацевтической химии и фармакогнозии, должны быть значительно расширены, теснее переплетаясь с соседними областями этих же специальностей». Такое разделение служит идее разделения и преподавания, выведения фармацевтики из общемедицинских вузов.

Статья «О постановке преподавания общей и прикладной химии в наших медицинских школах», напечатанная в 20-м номере того же журнала, построена на сообщении Александра Семеновича, сделанном на XI Съезде естествоиспытателей и врачей. Она посвящена разбору качества преподавания химии в медицинских вузах. Автор приходит к мнению, что «окончив 2-й курс, студенты-медики выносят впечатление о химии во всех ее видах, как науке, весьма богатой эмпирическим материалом, бедной обобщающими теориями и требующей весьма большого напряжения для ее изучения». Одновременно с этим вырабатывается представление о химии, как о бесполезной для медиков науке. И это при том, что «едва ли найдется врач, который в своей деятельности не натолкнулся бы на необходимость некоторой суммы основательных химических сведений».

По мнению Александра Гинзберга, дело тут не в том, что в медицинских школах мало химических кафедр и мало учебных часов по химическим дисциплинам. Просто курсы построены неправильно. Студентам дают те знания, которые им как медикам не обязательны и не подчеркивают то, что знать и уметь жизненно необходимо. Магистр Гинзберг берет на себя смелость предложить новую структуру учебного процесса. На первом курсе нужно дать всю теоретическую основу: неорганическую, органическую и аналитическую химию. Основы теории и систематику. Не нужно пытаться охватить всю химию целиком. На втором курсе – физиологическую и фармацевтическую химию и гигиену. То есть дисциплины более прикладные, но зато строящиеся на базе знания всей основной теоретической базы.

Александр Семенович объясняет: к предложенной схеме он пришел не умозрительно. Просто полтора года проработал лаборантом на кафедре неорганической химии, шесть лет трудился при кафедре и лаборатории химии органической, два года – в патолого-химической лаборатории, год – в химической, а теперь четвертый год преподает фармацевтическую химию.

На I съезде по научной фармации его ученый секретарь, приват-доцент Александр Гинзберг выступает с двумя докладами. Один – все о том же, о системе среднего и высшего образования фармацевтов.

Статьи Гинзберга выходят отдельными книгами. Сам же он с 1903-го по 1914 год преподает химию на Высших женских естественно-научных курсах. В 1904 году он высочайшим приказом по гражданскому ведомству назначен экстраординарным профессором Санкт-Петербургского женского медицинского института по кафедре фармации и фармакогнозии.

В этот период его часто отпускают «с ученою целью» за границу. Александр Семенович трудится в швейцарских университетах. В 1909 году он получает степень доктора натурфилософии во Фрейбургском университете. На родине регулярно выходят его научные работы.

И все же главным делом своей жизни теперь уже профессор Александр Гинзберг явно продолжает считать борьбу за реформу фармацевтического образования. На Российском фармацевтическом съезде в 1913 году ему поручают сделать сводку всех докладов и мнений по вопросу о фармацевтическом образовании. Как раз в это время Министерство внутренних дел подготовило и внесло в Государственную Думу проект нового Фармацевтического устава. Общественность активно обсуждает этот проект.

Профессор Гинзберг камня на камне не оставляет от чиновничьей инициативы. Особенный гнев вызывает у него предложение двух министерств – внутренних дел и просвещения – создать несколько категорий фармацевтов. Одна – для людей с шестью классами гимназии. Это будут «неполноправные» фармацевты, которых допустят к работе, но не к получению ученой степени магистра фармации. Степень смогут получить только те, кто закончил полный курс гимназии. Степень – и причитающиеся к ней права и преимущества. Наконец, третья категория – врачи и естественники, которые проработали полгода в аптеке. Их тоже допустят к получению ученой степени по фармации.

Александр Семенович резонно замечает: появление фармацевтов с различными правами, различным образовательным цензом и различной специальной выучкой создаст внутренний антагонизм в фармацевтическом сообществе. И предлагает съезду категорически отвергнуть предложения власти. Все фармацевты должны иметь общее образование не ниже полного среднего!

Второй пункт разногласий – форма дальнейшего обучения. Правительство предлагает две системы. По первой абитуриент сразу поступает на высшие фармацевтические курсы. По второй – сначала на двухлетние низшие, потом год работает в аптеке и лишь после этого имеет право на высшее образование.

Идею низших школ, предложенную правительством, Александр Гинзберг объявляет нежизненной и бесполезной. Кто будет учиться после шести лет гимназии два года в низшей школе (при этом частной, платной), вместо того чтобы доучиться эти же два года в гимна-

Справочный материал

В декабре 1919 года по предложению профсоюза аптечных работников в структуре института была создана фармацевтическая школа с двухлетним курсом обучения для подготовки работников аптек средней квалификации и техников для фармацевтических заводов.

зии? Тем более что тогда ему придется еще год проработать в аптеке, а статус у него все равно останется неполноценным!

Но вот сам годичный стаж перед поступлением на высшие курсы Гинзберг считает разумным. Во-первых, переходя на новую систему подготовки кадров (новый устав отменяет ученичество), было бы неправильно совсем лишать аптеки малоквалифицированных кадров. Такие им все равно нужны. С другой стороны, молодому человеку полезно понять: туда ли он идет? При этом работа в аптеке позволяет ему как приобрести определенные практические навыки, так и заработать деньги на дальнейшее обучение. Гинзберг говорит: все профессора всегда отличали студентов-фармацевтов за их ловкость на занятиях в химических лабораториях.

Профессор даже готов допустить существование специалистов на уровне прежних аптекарских помощников. Если у молодого человека после окончания среднего учебного заведения и годичной стажировки нет все же денег на продолжение обучения в вузе, он может сдать на фармотделении вуза специальный экзамен и продолжать служить в аптеке.

Зачем России нужен высокообразованный фармацевт? Александр Семенович отвечает на это очень ясно:

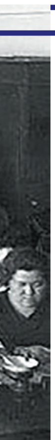
«Если мы спросим, какая может быть польза от аптеки, находящейся в руках у хорошо образованного фармацевта, то достаточно представить себе ту сеть аптек, которая правильно раскинута по всей поверхности нашего обширного отечества, чтобы понять, каким культурным и полезным для окружающего населения центром должна являться во многих углах вооружённая хорошими знаниями аптека! Какую пользу такая аптека со своею маленькою лабораторией может приносить во многих санитарно-гигиенических вопросах, в предупреждении многих болезней, даже и эпидемий, а не только в поставлении лекарств, когда уже наступило заболевание. Наконец, такие аптеки с образцовым фармацевтом в руках земств, – каким это может быть многогранно полезным и ценным фактором в культурной и высокой деятельности земств?! Все эти данные показывают, сколь полезным может быть для государства и общества образцовый фармацевт, не выходящий из рамок своей специальности, но значительно расширяющий эти рамки. И всё это указывает, в каком направлении следует конструировать высшее среднее образование».

Специальный химико-фармацевтический

В 1911 году Александр Гинзберг начал читать лекции по органической и фармацевтической химии на Медицинском факультете Психоневрологического института. Именно при этом институте он в 1915 году организовал Химико-фармацевтическое отделение, председателем которого состоял до закрытия отделения в 1919 году.

Вот как описывает свои впечатления один из его первых студентов:

«Осенью 1915 года Александр Семёнович был приглашён на одну из первых сходок студентов-фармацевтов, принятых тогда же, конечно благодаря его содействию, на первый общеобразовательный курс Психоневрологического института. Я и многие из моих товарищей в ожидании приезда А.С. волновались. Причин к этому было много. С одной стороны, хотелось воспользоваться тою возможностью, которая



нам была предоставлена. Не следует забывать, что это было в то время, когда двери многих высших учебных заведений были ещё плотно закрыты для лиц, имевших требуемое среднее образование (я имею в виду евреев и других кухаркиных детей). Мы же этого среднего образования не имели. С другой стороны, милитаризованность, т. е. служба, и отдалённость института от центра, и материальная необеспеченность…

Когда А.С. приехал, начали сыпаться вопросы. На вопрос о материальной необеспеченности А.С. ответил: «Займите у родственников, потом отдадите». Другого ответа (или совета) он не мог нам тогда дать.

Но главный вопрос, который обсуждался на нашей сходке, – обширность программы. Помилуйте, как же мы это всё одолеем! Мы – мало подготовленные люди. Начали сыпаться ходатайства: нельзя ли для фармацевтов сократить программу?

На это предложение он ответил довольно продолжительной беседой. Она сводилась к тому, что фармацевт не должен быть узким специалистом, а должен быть всесторонне образованным человеком. Окончил свою беседу А.С. словами Данте. Не помню сейчас этих слов, но смысл их сохранился в моей памяти: наука не может опуститься до низкого уровня образования современного фармацевта, а, наоборот, современный фармацевт должен (и может – мнение А.С.) подняться до высокого уровня современной науки».

А дальше была революция. И то самое судьбоносное решение Коллегии Наркомпроса, положившее начало существованию Химико-фармацевтического института, нынешнего Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Открыты были сразу три курса, поскольку в институт пришло большое число студентов из закрытых фармацевтических отделений при Психоневрологическом институте, Женском медицинском институте и других университетах с медицинскими факультетами. Уровень подготовки у них был очень разным. Кто вполне годился для третьего курса нового вуза, а у кого было еще так много пробелов, что приходилось начинать почти с начала.

Позже Александр Гинзберг писал: «Химико-фармацевтический институт взял на себя создание научно подготовленных сознательных работников на поприще развития отечественной химико-фармацевтической, фармако-ботанической и чисто фармацевтической промышленности. Понимая, вместе с тем, что его воспитанники в качестве рядовых работников в аптеки уже не пойдут, и что для аптек, выполняющих ответственную роль в государственном деле охранения народного здравия, необходимо создавать новые кадры работников, мы открыли в январе 1920 года трехлетнюю Профессиональную фармацевтическую школу, преобразованную в 1921 г. в Фармацевтический техникум». Но на деле это было просто реализацией его давней идеи совмещения под одной крышей среднего и высшего образования.

Советские аптеки остро нуждались в работниках. Ждать три года было невозможно. Потому, в дополнение к вузу и техникуму, открыли ускоренные шестимесячные курсы для подготовки аптечных работников типа аптекарских помощников. На них училось по 30–40 человек.

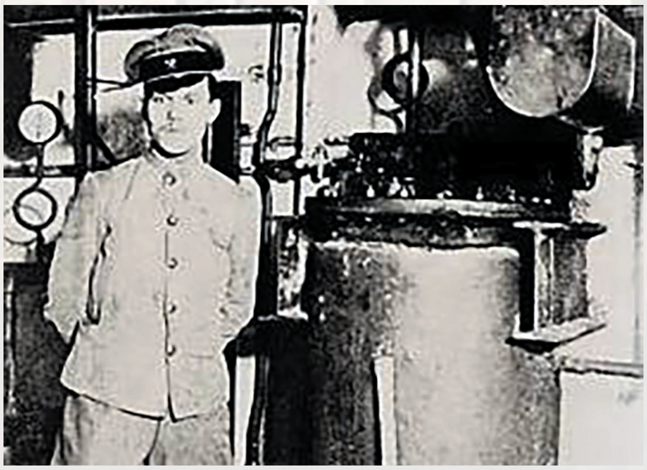
Таким образом под общей кровлей сосредоточились три ступени фармацевтического образования. Первая – ускоренные курсы, подготовляющие в шесть месяцев кадры простейших аптечных работников. Вторая — фармацевтический техникум, готовящий вполне квалифицированных ответственных работников аптеки, а также техников для химико-фармацевтических заводов и инструкторов для культур лекарственных растений. Наконец, сам Химико-фармацевтический институт, который должен был подготовить будущих работников крупной и мелкой хи-

1915

Открытие химико-фармацевтического отделения в психо-неврологическом институте при содействии А.С. Гинзберга.

1921

Петроградский химико-фармацевтический институт пополняет ряды высших технических учреждений.



мико-фармацевтической промышленности, сферы выращивания и переработки лекарственных растений, администраторов при центральных аптечных складах, лабораториях и других чиновников. Нужно было также растить будущих научных работников и преподавателей высших и средних профессиональных школ.

Кроме того, на ст. Сиверская были организованы двухлетние курсы техников по культуре и сбору лекарственных растений.

Институт состоял из двух факультетов: инженерно-фармацевтического и биолого-фармацевтического. В занятых им помещениях двух домов были оборудованы аудитории примерно на семьсот учащихся, чертежная, залы и целый ряд вспомогательных учебных учреждений. К ним относились:

– научно-показательная аптека, рассчитанная на ежедневное производство до 1000 рецептов в день;

– Центральная лаборатория, занимающая более 10 комнат для биологических и химических занятий;

– несколько музеев с богатыми и ценными коллекциями;

– библиотека примерно на 15 тыс. томов.

Думаете, это все? Как бы не так! Уже на втором заседании Временного совета еще только создаваемого института профессор Гинзберг был вынужден сообщить о решении Наркомпроса слить все медицинские вузы Петрограда в одну Академию медицинских наук и превращении ПХФИ в ее фармацевтический факультет. От этой реорганизации удалось отбиться.

В 1921 году появилось решение о закрытии техникума и опять о слиянии института с другим учебным заведением. На этот раз – Медицинской школой. Ректору пришлось доказывать, что такое решение было бы государственной ошибкой. Во-первых, закрытие техникума создаст «ничем не заполняемую брешь» в фармацевтическом образовании, так как совершенно выпадает подготовка квалифицированных аптечных работников. «Это неизбежно нарушит правильный приток подготовленных работников в аптеки, центральные склады и лаборатории и резко понизит роль аптек в снабжении лекарствами населения, что вряд ли может быть допущено интересами Комиссариата здравоохранения».

Во-вторых, переведение института в статус факультета при другой высшей школе «должно в корне нарушить весь учебный план института». При этом в Медицинской школе не найдется места для инженерного факультета, ведь этот вуз далек «от инженерного образования и от производственной деятельности». ПХФИ же готовит кадры не только для аптек и фармакологической науки, но и для химико-фармацевтической промышленности, без которой Страна Советов просто не может выжить.

В 1923 году «наверху» было все же принято решение о закрытии инженерного факультета ПХФИ с переводом студентов на биологический факультет или на родственные факультеты других вузов. А в 1924 году Химико-фармацевтический институт был преобразован в химико-фармацевтический факультет Ленинградского государственного университета. Как говорилось, чтобы дать доступ студентам вуза к прекрасно оборудованным лабораториям университета.

Александр Гинзберг еще крепился. В своей статье по поводу слияния (Химико-фармацевтический журнал, №2, 1925 г.) он пишет: «…входя в университет в форме факультета, т. е. в виде цельной и самостоятельной единицы в учебном смысле, мы надеемся, что не порвется наша связь с теми профессиональными органами и организациями, которые… ведут весьма важное и жизненное дело снабжения населения доброкачественными лекарствами».

1922

Летом 1922 г. состоялся первый выпуск Петроградского химико-фармацевтического института. Уровень подготовки оказался настолько высок, что пятеро выпускников вместе с дипломом получили степень кандидата наук.

Но и позже злоключения Химфарма не окончились. В 1925 году было принято решение превратить химико-фармацевтический факультет в 6-е отделение физмата ЛГУ. Потом он был передан в Ленинградский медицинский институт. И лишь в 1936 году фармацевтический факультет 1-го Ленинградского медицинского института был снова реорганизован в Ленинградский фармацевтический институт. Первый директор еще успел дожить до этого момента. Умер Александр Семенович Гинзберг 24 октября 1937 года.

Того, что сделал этот человек для развития российского фармацевтического образования, с избытком хватило бы для увековечивания его имени в анналах истории отечественной фармации. Однако этого почему-то не произошло. Так, в замечательном по своей полноте издании «Летопись российской фармации. XX век» отсутствует статья «Гинзберг», хотя имеются биографии многих его выдающихся учеников. В год 100-летия его детища – Химико-фармацевтического института – мы хотим отдать долг памяти этому человеку.

1924

В 1924 году институт расформирован в химико-фармацевтический факультет Ленинградского государственного университета. В мае-июне 1925 года этот факультет был преобразован в химико-фармацевтическое отделение физико-математического факультета университета. В сентябре того же 1925 года это отделение было ликвидировано.

Информация об авторах

Игорь Анатольевич Наркевич – д-р фармацевт. наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Юрий Юрьевич Звягин – выпускающий редактор, журнал «Формулы Фармации», Санкт-Петербург, Россия; e-mail:zwjagin@yandex.ru

Светлана Александровна Воробьева – д-р филос. наук, доцент, заведующая кафедрой социально-гуманитарных наук, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Владимир Вениаминович Перелыгин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Дарья Олеговна Доброва – художественный редактор, журнал «Формулы Фармации» , Санкт-Петербург, Россия; e-mail: rinashevchen@mail.ru

Author information

Igor A. Narkevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, rector, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com

Yuri Yu Zvyagin – editor-in-chief, the journal «Pharmacy Formulas», Saint-Petersburg, Russia; e-mail zwjagtin@yandex.ru

Svetlana A. Vorobeva – Doctor of Philosophical Sciences, Associate Professor, head of the Department of social and humanitarian disciplines, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: svetlana.vorobieva@pharminnotech.com

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Daria O. Dobrova - designer, layout maker, the journal «Pharmacy Formulas», Saint-Petersburg, Russia; e-mail: rinashevchen@mail.ru

От редакции: Редакция журнала «Формулы Фармации» планирует внести свой посильный вклад в подготовку и размещение на своих страницах очерков обо всех ректорах, от Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института до Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, и о других ученых, особенно ветеранах, отдавших годы жизни и деятельности на благо фармацевтической науки России.

Глубокоуважаемые авторы!

В данном разделе печатного издания журнала «Формулы Фармации» мы приводим основные аспекты, касающиеся правил приема статей. Подробная информация об отправке статей, правилах для авторов, авторских правах и конфиденциальности изложена на страницах нашего сайта в рубрике «О журнале».

Для обеспечения большей прозрачности индивидуального вклада авторов (автора) предлагаем воспользоваться одним из вариантов токсономической таблицы, принятой рядом зарубежных издательств, которую авторы используют в ходе подготовки материалов научной статьи. В результате такого подхода автором могут быть выбраны те или иные направления работы, которые соответствуют вкладу автора в подготовку статьи и международному стандарту авторства.

Токсономическая таблица

Вклад автора	Содержание направления работы
Разработка концепции	Идеи; формулирование или разработка общих исследовательских целей и задач.
Обработка данных	Управленческая деятельность по аннотированию (созданию метаданных), исправлению и ведению исследовательских данных (включая создание системных программ, где это необходимо для интерпретации самих данных) для предварительного и повторного использования.
Аналитика	Применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа или синтеза данных исследования.
Поиск источников финансирования	Получение финансовой поддержки для проекта, ставшего результатом этой публикации.
Исследование	Экспериментальное исследование или сбор данных/доказательств.
Методология	Разработка методов исследования или проектирование моделей.
Руководство проектом	Управление и распределение обязанностей во время планирования и выполнения научно-исследовательской деятельности.
Материальное обеспечение	Предоставление исследовательских материалов, реактивов, веществ, пациентов, лабораторных образцов, животных, контрольно-измерительных приборов, вычислительных ресурсов или других средств анализа.
Программное обеспечение	Программирование, разработка программного обеспечения; проектирование компьютерных программ; разработка компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода.
Сопровождение проекта	Контроль и ответственность руководства за планирование и выполнение научно-исследовательской деятельности, включая наставничество по отношению к основной группе исследователей.
Проверка достоверности результатов исследования	Проверка, в рамках деятельности или отдельно, общей репликации/воспроизводимости результатов/экспериментов и других результатов исследований.
Визуализация данных	Разработка презентаций опубликованной работы или материалов исследования; отдельных таблиц, графиков, рисунков и фотографий.
Первоначальный проект	Подготовка, создание и/или презентация опубликованной работы, в частности написание первоначального проекта (включая перевод по существу).
Переработка первоначального текста на основе рецензий и редактирования	Подготовка, создание и/или презентация доработанной работы представителями первоначальной исследовательской группы. Ответы на вопросы рецензентов, в том числе до и после публикации.

Авторские права

Авторское соглашение (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «Формулы Фармации» (Извлечение)

Издательство (далее — Издатель), с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц (далее — Автор), с другой стороны, заключить настоящее соглашение (далее — Соглашение) о публикации научных материалов (далее – Статья) в научном журнале «Формулы Фармации» (далее — Журнал) на нижеуказанных условиях.

1. Общие положения

1.1. Настоящее Соглашение в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса РФ является публичной офертой (далее — Оферта), полным и безоговорочным принятием (акцептом) которой в соответствии со ст. 438 Гражданского кодекса РФ считается отправка Автором своих материалов путем загрузки в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее — Интернет) или на электронную почту редакции.

1.2. В соответствии с действующим законодательством РФ в части соблюдения авторского права на электронные информационные ресурсы, материалы сайта, электронного журнала или проекта не могут быть воспроизведены полностью или частично в любой форме (электронной или печатной) без предварительного согласия авторов и редакции журнала, которое может быть выражено путем размещения соответствующего разрешения (открытой лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY) в соответствующем разделе сайта Журнала (по месту размещения публикуемых материалов) в сети Интернет. При использовании опубликованных материалов в контексте других документов необходима ссылка на первоисточник.

1.3. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

[…]

4. Общие условия оказания услуг

4.1. Издатель оказывает услуги Автору только при выполнении следующих условий:

– Автор предоставил путем загрузки статьи все материалы, соответствующие требованиям Оферты;

– Автор осуществил Акцепт Оферты.

4.2. Услуги предоставляются Автору на безвозмездной основе.

4.3. В случае если материалы предоставлены Автором с нарушением правил и требований настоящей Оферты, Издатель вправе отказать в их размещении.

4.4. Издатель в течение срока действия Договора не несет ответственность за несанкционированное использование третьими лицами данных, предоставленных Автором.

5. Права и обязанности Сторон

5.1. Автор гарантирует:

– что он является действительным правообладателем исключительных прав на статью; права, предоставленные Издателю по настоящему Соглашению, не передавались ранее и не будут передаваться третьим лицам до момента публикации Статьи Издателем в Журнале;

– что Статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и/или издания (материалы);

– что Автором получены все необходимые разрешения на используемые в Статье результаты, факты и иные заимствованные материалы, правообладателем которых Автор не является;

– что Статья не содержит материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати в соответствии с действующими законодательными актами РФ, и ее опубликование и распространение не приведут к разглашению секретной (конфиденциальной) информации (включая государственную тайну);

– что Автор проинформировал соавторов относительно условий этого Соглашения и получил согласие всех соавторов на заключение настоящего Соглашения на условиях, предусмотренных Соглашением.

5.2. Автор обязуется:

– представить рукопись Статьи в соответствии с Требованиями к статьям, указанными на сайте Журнала.

– не использовать в коммерческих целях и в других изданиях без согласия Издателя электронную копию Статьи, подготовленную Издателем;

– в процессе подготовки Статьи к публикации вносить в текст Статьи исправления, указанные рецензентами и принятые Редакцией Журнала, и/или, при необходимости, по требованию Издателя и Редакции доработать Статью;

– читать корректуру Статьи в сроки, предусмотренные графиком выхода Журнала;

– вносить в корректуру Статьи только тот минимум правки, который связан с необходимостью исправления допущенных в оригинале Статьи ошибок и/или внесения фактологических и конъюнктурных изменений.

5.3. Автор имеет право:

– передавать третьим лицам электронную копию опубликованной Статьи, предоставленную ему Издателем согласно п. 5.4 настоящего Соглашения, целиком или частично для включения Статьи в базы данных и репозитории научной информации с целью продвижения академических или научных исследований или для информационных и образовательных целей при условии обеспечения ссылок на Автора, Журнал и Издателя.

5.4. Издатель обязуется:

– опубликовать в печатной и электронной форме Статью Автора в Журнале в соответствии с условиями настоящего Соглашения;

– по решению Редакции Журнала, в случае необходимости, предоставить Автору корректуру верстки Статьи и внести обоснованную правку Автора;

– предоставить Автору электронную копию опубликованной Статьи на электронный адрес Автора в течение 15 рабочих дней со дня выхода номера Журнала в свет;

– соблюдать предусмотренные действующим законодательством права Автора, а также осуществлять их защиту и принимать все необходимые меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

5.5. Издатель имеет право:

– осуществлять техническое и литературное редактирование Статьи, не изменяющее ее (основное содержание);

– проводить экспертизу Статьи и предлагать Автору внести необходимые изменения, до выполнения которых Статья не будет размещена в Журнале;

– при любом последующем разрешенном использовании Автором (и/или иными лицами) Журнала и/или Статьи (в том числе любой ее отдельной части, фрагмента) требовать от указанных лиц указания ссылки на Журнал, Издателя, Автора или иных обладателей авторских прав, название Статьи, номер Журнала и год опубликования, указанные в Журнале;

– размещать в СМИ и других информационных источниках предварительную и/или рекламную информацию о предстоящей публикации Статьи;

– устанавливать правила (условия) приема и публикации материалов в Журнале. Редколлегии Журнала, возглавляемой главным редактором, принадлежат исключительные права отбора и/или отклонения материалов, направляемых в редакцию Журнала с целью их публикации. Рукопись (материальный носитель), направляемая Автором в Редакцию Журнала, возврату не подлежит. Редакция Журнала в переписку по вопросам отклонения Статьи Редколлегией Журнала не вступает;

– временно приостановить оказание Автору услуг по Соглашению по техническим, технологическим или иным причинам, препятствующим оказанию услуг, на время устранения таких причин;

– вносить изменения в Оферту в установленном Офертой порядке – приостановить оказание услуг по Соглашению в одностороннем внесудебном порядке в случаях:

а) если Статья не соответствует тематике Журнала (или какой-либо его части), либо представленный материал недостаточен для самостоятельной публикации, либо оформление Статьи не отвечает предъявляемым требованиям;

б) нарушения Автором иных обязательств, принятых в соответствии с Офертой.

5.6. Во всех случаях, не оговоренных и не предусмотренных в настоящем Соглашении, Стороны обязаны руководствоваться действующим законодательством Российской Федерации.

[…]

7. Порядок изменения и расторжения Соглашения

7.1. Издатель вправе в одностороннем порядке изменять условия настоящего Соглашения, предварительно, не менее чем за 10 (десять) календарных дней до вступления в силу соответствующих изменений, известив об этом Автора через сайт Журнала или путем направления извещения посредством электронной почты на адрес электронной почты Автора, указанный в Заявке Автора. Изменения вступают в силу с даты, указанной в соответствующем извещении.

7.2. В случае несогласия Автора с изменениями условий настоящего Соглашения Автор вправе направить Издателю письменное уведомление об отказе от настоящего Соглашения путем загрузки уведомления в сетевую электронную систему приема статей на рассмотрение, размещенную в соответствующем разделе сайта Журнала в сети Интернет или направления уведомления на официальный адрес электронной почты Редакции Журнала, указанный на сайте Журнала «Формулы Фармации» в сети Интернет.

7.3. Настоящее Соглашение может быть расторгнуто досрочно:

– по соглашению Сторон в любое время;

– по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

7.4. Автор вправе в одностороннем порядке отказаться от исполнения настоящего Соглашения, направив Издателю соответствующее уведомление в письменной форме не менее чем за 60 (шестьдесят) календарных дней до предполагаемой даты публикации статьи Автора в Журнале.

7.5. Прекращение срока действия Соглашения по любому основанию не освобождает Стороны от ответственности за нарушения условий Соглашения, возникшие в течение срока его действия.

8. Ответственность

8.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по Соглашению Стороны несут ответственность в соответствии с действующим законодательством РФ.

8.2. Все сведения, предоставленные Автором, должны быть достоверными. Автор отвечает за достоверность и полноту передаваемых им Издателю сведений. При использовании недостоверных сведений, полученных от Автора, Издатель не несет ответственности за негативные последствия, вызванные его действиями на основании предоставленных недостоверных сведений.

8.3. Автор самостоятельно несет всю ответственность за соблюдение требований законодательства РФ о рекламе, о защите авторских и смежных прав, об охране товарных знаков и знаков обслуживания, о защите прав потребителей.

8.4. Издатель не несет никакой ответственности по Соглашению:

а) за какие-либо действия, являющиеся прямым или косвенным результатом действий Автора;

б) за какие-либо убытки Автора вне зависимости от того, мог ли Издатель предвидеть возможность таких убытков или нет.

8.5. Издатель освобождается от ответственности за нарушение условий Соглашения, если такое нарушение вызвано действием обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор), включая действия органов государственной власти (в т.ч. принятие правовых актов), пожар, наводнение, землетрясение, другие стихийные бедствия, отсутствие электроэнергии и/или сбои работы компьютерной сети, забастовки, гражданские волнения, беспорядки, любые иные обстоятельства.

[…]

10. Прочие условия

10.1. Любые уведомления, сообщения, запросы и т. п. (за исключением документов, которые должны быть направлены в виде подлинных оригиналов в соответствии с законодательством РФ) считаются полученными Автором, если они были переданы (направлены) Издателем через сайт журнала (в том числе путем публикации), по факсу, по электронной почте, указанной в Заявке и по другим каналам связи. Стороны признают юридическую силу уведомлений, сообщений, запросов и т. п., переданных (направленных) указанными выше способами.

10.2. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Соглашения, Автор обязуется:

– немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

– возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных ими по настоящему Соглашению.

10.3. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора:

– фамилия, имя, отчество;

– индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН);

– дата и место рождения;

– сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность;

– адреса места регистрации и фактического места жительства;

– адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом;

– номера контактных телефонов; номера факсов;

– сведения о местах работы.

10.4. Автор в добровольном порядке предоставляет в редакцию Журнала сведения о себе и о каждом из соавторов (по предварительному согласованию с ними) в составе, указанном в п. 10.3.

10.5. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Соглашения, в том числе выполнения информационно справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

10.6. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, перечисленных в п. 10.3, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ. При получении указанного уведомления Издатель вправе приостановить оказание услуг.

Конфиденциальность

Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на этом сайте, будут использованы исключительно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям.

Выходные данные

Наименование СМИ	Формулы Фармации	Pharmacy Formulas
Свидетельство о регистрации	ПИ № ФС 77 - 76969	
Дата регистрации	11 октября 2019 г.	11.10. 2019
Территория распространения:	Российская Федерация, зарубежные страны	Russian Federation foreign countries
Языки	русский, английский, китайский	RU, ENG, CHI
Учредители	ООО «Эко-Вектор» ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection»
Издатель	ООО «Северо-Западный институт медико-биологических проблем и охраны окружающей среды»	«North-West Institute of medical and biological problems and environmental protection»
Главный редактор	Владимир Перелыгин Тел.: 8 (812) 499-39-00 (доб. 4231) E-mail: Info-formulas@mail.ru	Perelygin Vladimir
Заместитель главного редактора – научный редактор	Николай Ефимов Тел.: + 7(921) 910-68-15 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Efimov Nikolai
Заместитель главного редактора – выпускающий редактор	Юрий Звягин Тел.: + 7(911) 938-36-79 E-mail: Info-formulas@mail.ru	Yuriy Zvyagin
Художественный редактор	Дарья Доброва	Daria Dobrova
Дизайн	Иван Перелыгин	Ivan Perelygin
Корректор	Лариса Торопова	Larisa Toropova
Администратор сайта	Тимофей Пятиизбянцев	Timofey Pyatiizbyantsev
Электронная версия журнала		
Адрес редакции	191028, г. Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 37, литер Б, пом. 14	191028 St. Petersburg, ul. Mokhovaya, d. 37, Lit B, room 14
Тираж	500 экз.	
Отпечатано	ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 197376, СПб, Аптекарский пр., д.6 www.levshaprint.ru	Подписано в печать 18.12.2019. Заказ 92
Цена	свободная	

107023, г. Москва,
Барабанный переулок, д. 4, стр. 4
Телефон/факс: (495) 220-26-58
E-mail: info@goodmedic.ru

Ассоциация заслуженных врачей Российской Федерации 2004-2019

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация Заслуженных врачей Российской Федерации» создана в 2004 году. Объединяет на добровольных началах гражданских и военных врачей основных специальностей из всех служб и ведомств большинства регионов страны, удостоенных высшего государственного профессионального звания «Заслуженный врач Российской Федерации». Звание присваивается Указом Президента Российской Федерации.

Цель деятельности Ассоциации – признанная обществом эффективная и безопасная национальная система охраны здоровья, основанная на уважении и защите чести и достоинства граждан.

ISSN 2713-153X

СПХФУ
100 лет на службе фармации

1919 2019

СПХФУ

Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

8 (812) 499-39-00

spcpu.ru