

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ФАРМАЦЕВТИКА ТАРМОҒИНИ РИВОЖЛАНТИРИШ АГЕНТЛИГИ
“ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКА
ЭКСПЕРТИЗАСИ ВА СТАНДАРТЛАШТИРИШ ДАВЛАТ МАРКАЗИ” ДУК

**ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАЦЕВТИК
ХАБАРНОМАСИ**

Илмий-амалий фармацевтика журнали

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА**

Научно-практический фармацевтический журнал

Журнал 1996 йилдан бошлаб нашр этилади

3/2019

Главный редактор: д.ф.н., проф. Азизов И.К.

Редакционная коллегия:

д.ф.н., Дусматов А.Ф. (зам. главного редактора)

Сагадова Д.С. (отв. секретарь)

д.б.н., проф., Нуритдинова Н.Р., д.б.н., проф., Эргашева М.Ж., д.м.н., проф. Шаисламов Б.Ш., к.ф.н. Балтабаева Г.Э., к.ф.н. доцент Нуритдинова А.И., к.ф.н. Ибрагимова М.Я., д.ф.н., проф., Джалилов Х.К., Бердиев Н.Н., Темиров А.С., Таджиханов З.Х., к.х.н., проф., Убайдуллаев К.А., д.ф.н., проф., Урманова Ф.Ф., д.ф.н. проф., Кариева Ё.С.

Редакционный совет:

д.х.н., проф. Азизов У.М. (Ташкент), д.б.н., проф. Азимова Ш.С. (Ташкент), д.ф.н., проф. Зайнутдинов Х.С. (Ташкент), д.м.н., проф. Мавлянов И.Р., (Ташкент), д.ф.н., академик Махатов Б.К. (Казахстан), Насырова Д.Г. (Ташкент), д.ф.н., академик Попков В.А. (Москва), д.ф.н., проф. Попкова О.В. (Москва), д.х.н., проф. Тураев А.С. (Ташкент), к.ф.н., доцент Халимов А.Х. (Ташкент), д.ф.н., проф. Чулпанбаев К.С. (Бишкек), д.ф.н., проф. Юнусова Х.М. (Ташкент).

Адрес редакции:

100002, Республика Узбекистан г. Ташкент,

ул. Озод пр. К.Умарова 16.

Тел: 71 2424893, 71 2494793

Факс: (99871) 2424825

E-mail: farmkomitet@minzdrav.uz

“Фармацевтический вестник Узбекистана” №3-2019

Регистрировано 12.01.2018 года

Удостоверение № 0543

Подписано в печать

Объем 62x84 1/8 18,75 усл. печ. л Тираж 100.

Сверстано и отпечатано в ООО «O'zkitobsavdonashriyoti»

г. Ташкент, ул. Амир Темур шох, 25.

Тел.: (93) 511-28-06

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Постановление Президента Республики Узбекистан от 6 сентября 2019 года №ПП-4438 “Об усилении мер по предотвращению незаконного оборота лекарственных средств”.....	5
Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 27 сентября 2019 года №818 «О регулировании оборота сильнодействующих веществ в Республике Узбекистан».....	7

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н.К. Абдуллаева, С.Х. Кариев, Е.А. Пшеничнов, К.В. Кондрашева. Обоснование выбора состава нового местного комбинированного препарата для лечения болей в спине, содержащего диклофенак натрия и витамин В12.....	11
Р.М. Зиямухамедова, Х.С. Зайнутдинов. Роль фармацевта в торговле лекарственными средствами без рецепта.....	17
Н.А. Джаббаров, Ш.Ф. Искандарова, Ш.Т. Саямова. Технология получения сухого экстракта из клубней топинамбура современным циркуляционным способом и оценка его качества.....	21
И.Ш. Шарипова, В.Р. Хайдаров, Б.С. Бекчанов. Разработка состава, технологии и стандартизация капсулированной лекарственной формы из сухого экстракта расторопши пятнистой.....	25
А.Д. Ташпулатова, Ф.Н. Абдуллаев, Н.М. Ризаева. Определение показателей качества таблеток глигисцин.....	29
А.В. Филатова, А.С. Тураев, Л.Ю. Изотова, С.Н. Гайибова. Исследование стабильности гелевой композиции для лечения аллергии, осложненной грибковой инфекцией.....	33

ФАРМАКОГНОЗИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Р.К. Садикова, Ф.Ф. Урманова. Морфолого-анатомические особенности вайды красильной.....	37
С.Г. Маматова, С.Н. Аминов, Н.Т. Зокирова, М.Б. Касымова. Состав эфирного масла плодов биоты восточной (biota orientalis l).....	40
Р.А. Хусаинова, К.А. Убайдуллаев, С.Х. Кариев, А.С. Темиров. Спектрометрические методы анализа в контроле качества антибиотиков цефалоспоринового ряда.....	44
Н.Б. Саидкаримова, А.Н. Юнусходжаев. Анализ антибиотиков пенициллинового ряда методом Рамановской спектроскопии.....	49
И.Н. Махмудова, Қ.А. Убайдуллаев, Г.Т. Мавлонов. Получение сухого экстракта и стандартизация из местного сырья расторопши.....	53
Х.Г. Ганиева, А.Н. Юнусходжаев. К вопросу контроля качества воды очищенной и воды для инъекций.....	58
А.А. Жураева, М.У. Холбоева. Исследование элементного состава жидкого экстракта «Пародонфит».....	62

ФАРМАКОЛОГИЯ

Б.А. Имамалиев, Ш.Ш. Гулямов, Х.Н. Бекчанов, З.А. Юлдашев. Изучение острой токсичности, местно-раздражающего и аллергизирующего действия препарата «Колдмастер».....	66
З.Х. Таджиханов, Ш.Ф. Усманова, Л.З. Абдухалилова, Р.Х. Абдуллаев. Ретроспективный анализ сообщений о побочных реакциях лекарственных средств.....	72
И.Р. Саматова, Ш.Р. Газиева. Клиническая эффективность препарата «Виренте®».....	76
Р.Х. Султанова, Р.Т. Туляганов, Х.У.Алиев, Н.В. Шильцова. Изучение противовоспалительных свойств препаратов пирацин и вигитрил.....	84
Ш.Ш. Гулямов, Б.А. Имамалиев, Б.И. Маманов. Изучение биоэквивалентности препаратов «Лаферобион» и «Виферон».....	87
Б.Т. Халматова, Н.Р. Сотволдиева, Ш.Р. Газиева. Результаты изучения сопоставимости клинической эффективности препарата «Априд».....	91

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Новостная информация.....	101
---------------------------	-----

ИНФОРМАЦИЯ ФАРМИНСПЕКЦИИ

Список забракованных лекарственных средств.....	103
Сведения управления по лицензированию и надзора Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.....	108

НОВОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Дополнения к Государственному Реестру лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрешенных к применению в медицинской практике Республики Узбекистан (за III кв. 2019 г.).....	116
Перечень нормативно - аналитических документов, утвержденных в Республике Узбекистан.....	181

НОВОСТИ ФАРМАЦИИ И МЕДИЦИНЫ

Коротко об интересном.....	182
----------------------------	-----

РАСМИЙ ХУЖЖАТЛАР

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 6 сентябрь ПК-4438-сонли “Дори воситалари ноқонуний айланишининг олдини олиш чораларини кучайтириш тўғрисида”ги қарори.....	5
Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2019 йил 27 сентябрь 818-сонли “Ўзбекистон Республикасида кучли таъсир қилувчи моддалар муомаласини тартибга солиш тўғрисида”ги қарори.....	7

**ФАРМАЦЕВТИКА ИШИНИ ТАШКИЛ ЭТИШ ВА
ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ТЕХНОЛОГИЯСИ**

Н.К. Абдуллаева, С.Х. Кариев, Е.А. Пшеничнов, К.В. Кондрашева. Диклофенак натрий ва В12 витаминини ўз ичига олган бел оғриғини даволашда янги, маҳаллий комбинирланган препаратнинг таркибини танлаш асослари.....	11
Р.М. Зиямухамедова, Х.С. Зайнутдинов. Рецептсиз сотиладиган дори воситалари савдосида фармацевтнинг ўрни.....	17
Н.А. Джаббаров, Ш.Ф. Искандарова, Ш.Т. Салямова. Замоनावий циркуляцион экстракция усули билан топинамбур туганакларидан қурук экстракт олиш ва унинг сифатини баҳолаш.....	21
И.Ш. Шарипова, В.Р. Хайдаров, Б.С. Бекчанов. Оддий ола ўти ўсимлиги қурук экстрактдан олинган капсула дори шаклининг таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш.....	25
А.Д. Ташпулатова, Ф.Н. Абдуллаев, Н.М. Ризаева. Глигисцин таблеткасининг сифат кўрсаткичларини аниқлаш.....	29
А.В. Филатова, А.С. Тураев, Л.Ю. Изотова, С.Н. Гайибова. Замбуруғли инфекция таъсирида мураккабланган аллергияни даволаш учун гел таркибининг барқарорлигини ўрганиш.....	33

ФАРМАКОГНОЗИЯ ВА ФАРМАЦЕВТИК КИМЁ

Р.К. Садикова, Ф.Ф. Урманова. Ўсма ўсимлигининг морфологик-анатомик хусусиятлари.....	37
С.Г. Маматова, С.Н. Аминов, Н.Т. Зокирова, М.Б. Касимова. Шарқ биотаси (<i>Biota orientalis</i> l.) Мевалари эфир мойларининг таркиби.....	40
Р.А. Хусаинова, К.А. Убайдуллаев, С.Х. Кариев, А.С. Темиров. Цефалоспорин қатор антибиотикларининг сифатини баҳолашда спектрометриқ таҳлил усуллари.....	44
Н.Б. Саидкаримова, А.Н. Юнусходжаев. Пенициллин гуруҳ антибиотикларининг Раман спектроскопия усули бўйича таҳлили.....	49
И.Н. Махмудова, Қ.А. Убайдуллаев, Г.Т. Мавлонов. Маҳаллий хом ашёдан расторопша қурук экстрактини олиш ва стандартлаш.....	53
Х.Г. Ганиева, А.Н. Юнусходжаев. Тозаланган сув ва инъекция учун сув сифат таҳлили ҳолати.....	58
А.А. Жураева, М.У. Холбоева. «Пародонфит» суяқ экстракти элемент таркибини ўрганиш.....	62

ФАРМАКОЛОГИЯ

Б.А. Имамалиев, Ш.Ш. Гулямов, Х.Н. Бекчанов, З.А. Юлдашев. «Колдмастер» препаратининг ўткир токсиклигини, маҳаллий-қитиқловчи ва аллергия чақирувчи таъсирини ўрганиш.....	66
З.Х. Таджиханов, Ш.Ф. Усманова, Л.З. Абдухалилова, Р.Х. Абдуллаев. Дори воситаларига бўлган ножўя реакция хабарларини ретроспектив таҳлили.....	72
И.Р. Саматова, Ш.Р. Газиева. «Виренте®» препаратининг клиник самарадорлиги.....	76
Р.Х. Султанова, Р.Т. Туляганов, Х.У.Алиев, Н.В. Шильцова. Пирацин ва вигитрил препаратларининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш.....	84
Ш.Ш. Гулямов, Б.А. Имамалиев, Б.И. Маманов. «Лаферобион» ва «Виферон» препаратларининг биоэквивалентлигини ўрганиш.....	87
Б.Т. Халматова, Н.Р. Сотволдиева, Ш.Р. Газиева. «Априд» препаратининг клиник самарадорлигини таққослана олишлиги натижалари.....	91

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ

Янгиликлар.....	101
-----------------	-----

ФАРМИНСПЕКЦИЯ МАЪЛУМОТЛАРИ

Қўллашга яроқсиз дори воситаларининг рўйхати.....	103
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг лицензиялаш ва назорат қилиш бошқармаси маълумотномаси.....	108

**ДОРИ ВОСИТАЛАРИ, ТИББИЙ БУЮМЛАР ВА ТИББИЙ ТЕХНИКАНИ
РЎЙХАТДАН ЎТКАЗИЛГАНЛИК ТЎҒРИСИДАГИ ЯНГИЛИКЛАР**

Ўзбекистон Республикаси тиббиёт амалиётида қўлланишга рухсат этилган дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника Давлат Реестрига қўшимчалар. (2019 йил III-чорак).....	116
Ўзбекистон Республикасида тасдиқланган меъёрий - таҳлил ҳужжатлар рўйхати.....	181

ФАРМАЦИЯ ВА ТИББИЁТ ЯНГИЛИКЛАРИ

Қизиқарли қисқа маълумотлар.....	182
----------------------------------	-----

стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» от врачей лечебно-профилактических учреждений. При анализе учитывали нозологические формы, частоту встречаемости побочных реакций и фармакотерапевтические группы лекарственных средств.

Ключевые слова: (пр) побочная реакция, аллергодерматит, отёк Квинке, фармакотерапевтические группы, лекарственные препараты, цефалоспорины.

З.Х. Таджиханов, Ш.Ф. Усманова, Л.З. Абдухалилова, Р.Х. Абдуллаев
The retrospective analysis of adverse drug reaction messages

In the article the results of retrospective analysis of messages on cases of adverse drug reactions for 2018 year are presented. 528 spontaneous messages on adverse drug reactions submitted to the «State centre of expertise and standardization of medicines, medical devices and medical equipment» facilities were used as a material for research. Nosological entity, frequency of adverse drug reaction and pharmacotherapeutic group of medical products were considered at the analysis.

Key words: adverse drug reaction, allergic dermatitis, Quinck edema, pharmacotherapeutic group, medications, cephalosporins.

УДК 616.36-04

И.Р. Саматова¹, Ш.Р. Газиева²

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ВИРЕНТЕ®»

«ВИРЕНТЕ®» ПРЕПАРАТИНИНГ КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ

1. НИИ Вирусологии МЗ РУз
2. Ташкентская Медицинская Академия

Мақолада МЧЖ «NOBEL PHARMSANOAT» ЧЭК (Ўзбекистон)да чиқарилган ВИРЕНТЕ® 1,0 мг таблеткалари Jeil Pharmaceutical Co., Ltd, Кореяда чиқарилган ЭНКАВИР® 1,0 мг таблеткалари билан киёсий клиник самарадорлиги ва ўзлаштираолишлиги ўрганилган. Олинган натижаларга кўра бу препаратларни таққослана олишлиги ҳақида хулосалар чиқарилган.

Калит сўзлар: ўткир гепатит В, сурункали гепатит В, энтекавир.

На современном этапе развития, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, более трети населения Земли имеют какие-либо маркеры перенесенной или текущей инфекции вирусного гепатита В. Во всем мире насчитывается до 240 млн человек с ХГВ, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития.

Примерно у 20-30% развиваются тяжелые осложнения цирроза печени, из-за которых ежегодно погибают до 650 тыс. человек [5].

На сегодняшний день примерно 5% населения Земли – это хронические носители HBV. В различных отделах земного шара распространенность этого вируса широко варьирует и составляет от 8% до 15% на Дальнем, Среднем Востоке и в Африке и только 0,2% - 1% - в Западной Европе и США. Узбекистан относится к странам со средней степенью распространенности HBV инфекции (<7%). В числе других азиатских, а также большинства средиземноморских государств и Индии, Узбекистан относится к

странам с промежуточной частотой распространения хронического вирусного гепатита В.

Вирус гепатита В, содержащий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), существует на Земле более 1500 лет [1]. Известны его два варианта, различающиеся по способности продуцировать белок-антиген HBeAg: HBe-положительный, или так называемый дикий вариант, и HBe-негативный, то есть неспособный продуцировать HBeAg в связи с мутациями в прекоге участке генома вируса (ответственен за трансляционный дефект).

Данная генетическая вариабельность распространена повсеместно, но встречается в основном у пациентов, инфицированных генотипом D вируса [2, 3], доминирование которого в мире все более укрепляется. Так, на территории стран Средиземноморья, Южной Европы, Ближнего Востока он встречается в 50-70% случаев, а в Российской Федерации, где также преобладает генотип D вируса, более чем у 80% пациентов наблюдается HBeAg-негативный вариант хронического гепатита В (ХrВ).

Увеличение длительности инфицирования способствует росту удельного веса мутантных штаммов, а значит, инфекция pre-core/core-promoter штаммом вируса гепатита В является не самостоятельной нозологической формой, а стадией хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В [4].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL - European Association for the Study of the Liver), применяемым в Узбекистане, противовирусная терапия проводится при повышении активности АЛТ, уровне вiremии выше 2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброзе более 1 балла по шкале METAVIR. Если пациент с ХГВ соответствует критериям назначения лечения по уровню вiremии и гистологической активности, противовирусная терапия может быть начата и при АЛТ на уровне ВГН или ниже. До начала противовирусной терапии необходимо оценить следующие факторы: возраст пациента и его общее состояние, наследственность по гепатоцеллюлярной карциноме, а также наличие внепеченочных проявлений ХГВ. Появление новых лекарственных противовирусных средств, относящихся к классу аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, дало возможность безопасно и эффективно подавлять ДНК вируса гепатита В и тем самым осуществлять надежный контроль за инфекцией [6]. Среди зарегистрированных на сегодня новых препаратов для лечения ХГВ можно отметить телбивудин, энтекавир, тенофовир. Механизм их действия основан главным образом на структурном сходстве с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), благодаря чему они могут встраиваться в синтезируемую вирусом при размножении цепь рибонуклеиновой кислоты (РНК) или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса. Препараты назначаются внутрь (1 таблетка в сутки). Подавление репликации вируса гепатита В после одного года противовирусной терапии достигается у 95% пациентов с ХГВ независимо от статуса по HBeAg [7].

Энтекавир - один из высокоактивных противовирусных препаратов - представляет собой карбоциклический аналог 2'-деокси-гуанозина, быстро превращается в клетке в активную 5'-трифосфатную форму, обладает способностью мощно и селективно подавлять репликацию вируса гепатита В на всех ее этапах (инициация, элонгация, терминация). На экспериментальной модели была показана уникальная способность энтекавира, заключающаяся в уменьшении уровня cccDNA.

Кроме того, включение препарата в состав противовирусной терапии прерывает процесс создания новых частиц вируса гепатита В. Энтекавир относится к препаратам с высоким уровнем «генетического барьера» и низким показателем резистентности: при противовирусной терапии в течение 5-7 лет резистентность вируса гепатита В не превышала 1,2% [8]; для сравнения: резистентность ламивудина после пятилетнего приема достигает 50% [9].

Энтекавир применяют в дозах 0,5 мг/сут для первичных больных и 1 мг/сут - для больных с резистентностью к ламивудину (противовирусная эффективность энтекавира значительно превышает таковую ламивудина) и при декомпенсированном циррозе печени [10]. На животной модели было показано, что энтекавир обладает уникальной способностью уменьшать уровень вирусной сверхскрученной ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA). Изучение кинетики препарата показало, что он обладает двухфазным антивирусным эффектом. Ежедневный забор образцов крови на фоне назначения энтекавира в дозе 0,5 мг в день HBeAg-положительным пациентам с хроническим гепатитом В (ХГ В), ранее не принимавшим аналоги нуклеозидов, показал, что в течение 10 дней быстро уменьшается уровень сывороточной HBV DNA. Далее она снижается уже медленно до 12-й недели лечения.

В данной статье приводятся результаты клинического исследования внедряемого в практику здравоохранения отечественного препарата с действующим веществом энтекавир под торговым названием «ВИРЕНТЕ®» в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой по 0,5 мг или 1,0 мг. Препарат разработан ИП ООО «NOBEL PHARMSANOAT», Узбекистан. Исследования проводились в сравнительном аспекте с препаратом ЭНКАВИР® (энтекавир) 1,0 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой производства Jeil Pharmaceutical Co., Ltd, Корея.

Целью исследования являлось изучить клиническую противовирусную эффективность и переносимость препарата ВИРЕНТЕ® таблетки, 1,0 мг по сравнению с препаратом ЭНКАВИР® 1,0 мг таблетки, у больных вирусным гепатитом В.

Исследование было сравнительное, открытое, рандомизированное, контролируемое, с двумя параллельными группами.

Отбор больных производился из больных, поступавших на стационарно/амбулаторное лечение. В группе, получавшей исследуемый препарат, было 30 пациентов, получавших препарат сравнения - 30 человек.

В задачи исследования входили изучить:

- динамику клинических проявлений заболевания;
- динамику лабораторных показателей исследования;
- клиническую противовирусную эффективность изучаемых препаратов;
- клиническую переносимость с учетом реакций на терапию на основании клинико-лабораторных исследований, субъективных ощущений и жалоб больного.

Критериями включения в испытание были:

Больные обоего пола в возрасте от 18 лет и старше, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, на все процедуры и публикацию результатов, гиперферментемию и/или наличием фиброза печени, с диагнозом:- хронический вирусный гепатит В репликативной фазы.

Критериями не включения в испытание были: возраст больных до 18 лет, индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, цирроз печени, ВИЧ-инфекция; индекс массы тела более 28 кг/м^2 ; употребление психоактивных веществ и алкоголя в течение 6 месяцев, предшествовавших включению в исследование; онкологические и онкогематологические заболевания; беременность и период лактации (грудное вскармливание), участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней, отсутствие письменного информированного согласия

Критериями исключения из испытания были:

- Невозможность или отказ пациента следовать требованиям протокола.
- Необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования.
- Возникновение нежелательного явления, требующего отмены препарата.
- Желание пациента досрочно завершить исследование по любой причине.
- Случай, не оговоренные протоколом, когда исследователь считает, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит ему вред.
- Ошибочное включение непригодного к участию в исследовании пациента. Средний возраст в группе, получавшей ВИРЕНТЕ®,

составлял $31,3 \pm 1,3$ лет, из них мужчин – 50%, женщин – 50%. В группе, получавшей препарат сравнения ЭНКАВИР®, средний возраст составлял $33,9 \pm 1,5$ лет, из них мужчин – 66,7%, женщин – 33,3%.

Больные принимали исследуемые препараты 1 раз в день в течение (в среднем) 180 дней. С целью снижения риска нейтрализации действия, препарат принималось за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости (половину стакана воды).

Проводились следующие виды обследования:

Клиническое обследование: Наблюдение за общим состоянием, объективные и субъективные данные о состоянии пациента.

Клинические анализы: Общий анализ крови и другие показатели (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), креатинин в крови, мочевины в крови, общий билирубин.

Биохимические методы обследования: АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза.

Иммунологические методы обследования - иммуноферментные анализы: HBsAg, ПЦР качественный, ПЦР количественный.

Инструментальные методы обследования: УЗИ, фиброскан печени

Перечнем критериев показателей эффективности были:

- Клиническое улучшение состояние больного;
- Степень нормализации лабораторных и биохимических показателей.
- Степень уменьшения выраженности типичных жалоб со стороны больного.
- Снижение вирусной нагрузки;
- Снижение степени фиброза печени

Результаты исследований эффективности

По динамике изменения некоторых клинических симптомов и показателей (за исключением показателя HBsAg – требуется длительное лечение, характерно переходы в форму носительства или инкубационное состояние, а также в показателях количества тромбоцитов, активности АЛТ – имеются изменения, но в пределах физиологических колебаний) видны выраженные, достоверные улучшения показателей. Улучшения в обеих группах протекали почти синхронно и одинаково.

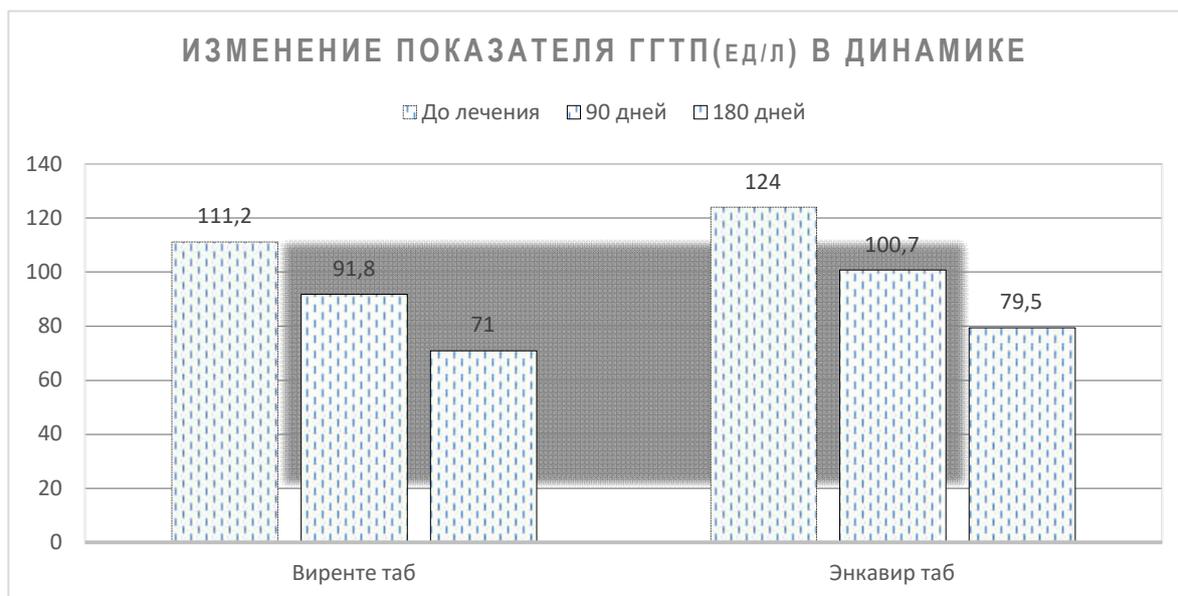


Диаграмма 1

Больные, включаемые в группы исследования, абсолютно все поступали с повышенным уровнем активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (Диаграмма 1).

Известно, что ГГТП является маркером гепатотоксичности. Обычно в случае болезни печени уровень фермента в крови повышается в 90% случаев. Причем гамма-глутамилтранспептидаза более чувствительна к патологиям печени и желчевыводящих путей, чем фосфатаза щелочная и аланинаминотрансфераза. Характерно то, что даже при своевременном начале лечения концентрация гамма-глутамилтранспептидазы медленнее приходит в норму, нежели другие показатели. Это помогает контролировать процесс выздоровления.

В обеих группах улучшение показателя ГГТП наступало одинаково. Если через 3 месяца лечения в группе опыта оно составляло 17,4%, то в контрольной – 18,8%. Через 6 месяцев в группе опыта улучшение составляло 36,1%, в контрольной – 35,9% по сравнению с первоначальными величинами активности фермента. Причем у всех участников проекта улучшение наблюдалось в равной степени.

Следующим маркером, свидетельствующим о течение хронической формы гепатита, является антиген HBsAg. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) является белком, который присутствует на поверхности вируса. Обнаруживается в крови при остром и хроническом гепатите В. Самый ранний маркер. Достигает максимума к 4-6-й неделе заболевания. Сохраняется до 6 месяцев при остром гепатите,

свыше 6 месяцев – при переходе заболевания в хроническую форму.

Это подтверждалось настоящими исследованиями, при которых даже через 6 месяцев лечения обнаруживался HBsAg. Однако другие показатели указывали на развитие положительных результатов лечения с тенденцией к улучшению картины заболевания. Так, тест на ПЦР-количественный показал значительное улучшение после проведенного курса лечения (табл.1).

Расшифровка результатов ПЦР-анализа может быть либо положительным, либо отрицательным. Отрицательный означает, что следов враждебной ДНК не обнаружено и человек здоров. Положительный подразумевает наличие фрагментов ДНК возбудителя болезни — это значит, что человек заражен и ему требуется лечение. Нередко ПЦР-диагностика дает положительный результат, но пациент не чувствует никакого недомогания, а признаки болезни отсутствуют. Однако это означает не ошибку, а скрытую стадию заболевания. В этом случае необходимы дополнительные исследования и продолжение лечения.

ПЦР-диагностика инфекций невероятно точна — она позволяет обнаружить возбудителя болезни, даже если в пробе находится всего одна-единственная молекула его ДНК. Именно это качество сделало ПЦР-анализ одним из эффективнейших диагностических инструментов как для определения наличия инфекции, так и для контроля за ходом лечения.

Таблица 1

Изменение показателей эффективности лечения испытуемых групп в динамике

Характеристики	Опытная группа			Группа сравнения		
	До лечения	90 дней лечения	180 дней лечения	До лечения	90 дней лечения	180 дней лечения
HBsAg	+	+	+	+	+	+
ПЦР (МЕ·НВV/мл)	9570,7	77,2	74,1	3979,7	860,2	193,8
m	± 2754,6	± 72,6	± 72,2	± 396	± 302,9	± 47,6
P		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01
ПЦР качественный (%положительных ответов)	+100%	+16,7%	+6,7%	+86,7%	+33,3%	+16,7%

Нужно отметить, что в обеих группах показатель ПЦР (МЕ·НВV/мл) в количественном отношении снизился почти в равной степени (на

99,2% и 95,1% соответственно в опытной и группе контроля, табл.1, диаграмма 2).

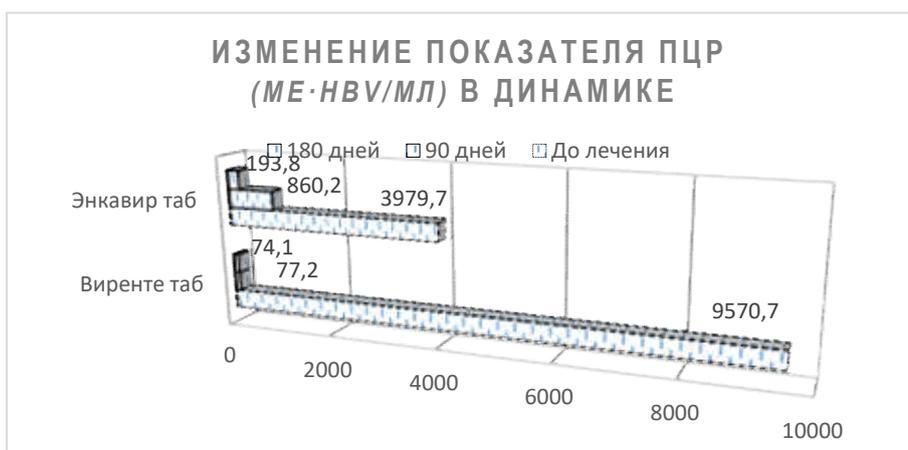


Диаграмма 2

При этом показатель ПЦР качественный менялся в равной мере. Полученные результаты исследования эффективности препаратов по данному показателю несколько разнялись по причине наличия в контрольной группе нескольких больных с тяжелыми формами ХВГВ,

которые продолжили по окончании проекта терапию энтекавиром.

В целом же у большей части пациентов в обеих группах получены почти одинаковая картина положительного действия препаратов (диагр.3).

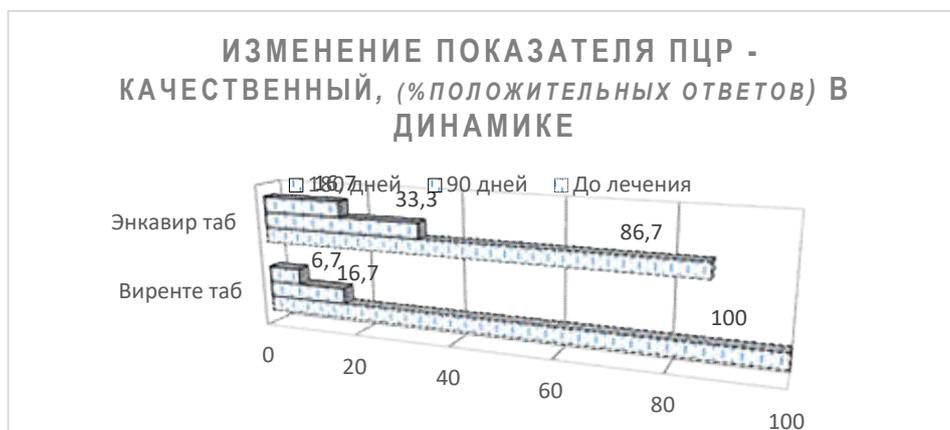


Диаграмма 3

УЗИ – обследование органов является одним из важнейших этапов инструментальных методов исследования, которая даст нам информацию о степени поражения внутреннего органа.

Существуют заболевания, которые приводят к гибели клеток печени и, следовательно, утрате или ухудшению всех ее бесценных функций. Патологическое изменение печени на различных уровнях, начиная от клеточной и заканчивая ее

структурой – очень опасно и крайне нежелательно, поэтому УЗИ обследование печени всегда считалось обязательным. Данные УЗИ показывают, что участники проекта обеих групп прошли успешный курс терапии (диагр.4), подтверждающийся достоверными изменениями показателей изменения размеров печени.

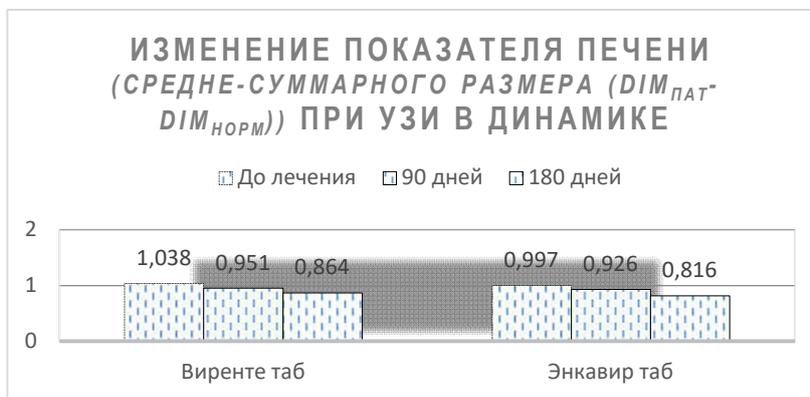


Диаграмма 4

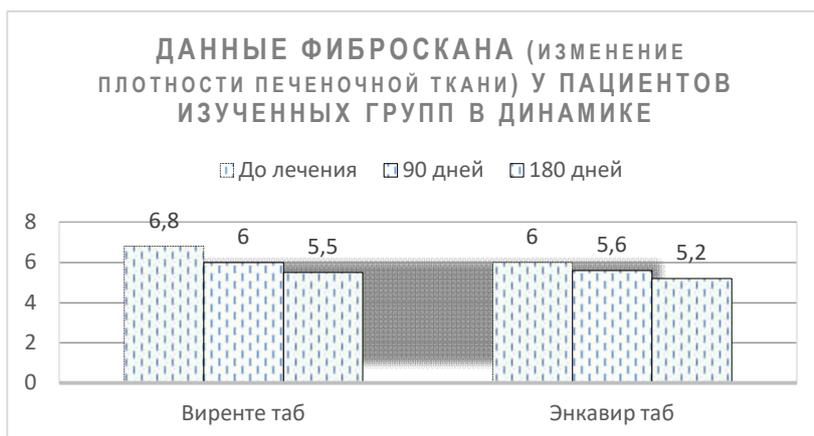


Диаграмма 5

В качестве показателя брали средние значения суммы вертикальных размеров печени (сверх нормы). В опытной группе при этом у 9 больных размеры печени не были увеличены, в контрольной их было 11. В течение периода лечения размеры печени оставались на уровне первоначально в опытной группе у 7 больных, в контрольной у 4. Необходимо отметить, что изменение размера печени в сторону восстановления процесс довольно длительный и целесообразней проследить изменение этого показателя также в более поздние сроки лечения.

Разрастание соединительной ткани в печени, которое происходит при повреждении гепатоцитов (печеночных клеток) вирусами гепатитов В, а также С и D, алкоголем,

токсическими веществами и другими факторами, называется фиброзом печени. Прогрессирование фиброза печени приводит к циррозу печени, печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Степень выраженности фиброза при хроническом заболевании печени отражает отдаленный прогноз и, следовательно, необходимость и срочность лечения.

Фиброз печени имеет 5 степеней (стадий): F0, F1, F2, F3, F4 (цирроз). При вирусном гепатите, например, в среднем от стадии к стадии проходит срок около 5 лет. Однако на поздних стадиях скорость прогрессирования фиброза выше. Скорость развития фиброза зависит от активности воспалительного процесса в печени.

Для определения тяжести фиброза существуют различные методики: биопсия, анализ крови, при котором измеряются показатели биохимических маркеров формирования фиброза (ФиброТест, ФиброМакс). В настоящее время самым лучшим методом определения стадии фиброза печени считается – прямое ультразвуковое определение плотности печеночной ткани на аппарате Фиброскан. Полученные в результате измерений плотности в нескольких точках (10-20) в килоПаскалях соответствуют степеням фиброза по шкале МЕТА-ВИР от F0 – здоровая печень, до F4 – цирроз.

Обратимость фиброза печени у пациентов была убедительно доказана. Доказано, что параллельным противофиброзным действием обладают препараты, действие которых направлено на борьбу с причиной заболевания.

При вирусных гепатитах лечение фиброза печени направлено на устранение причин, его вызвавших. Противовирусная терапия может привести к снижению степени фиброза при достижении устойчивого вирусологического ответа у больного (диагр.5).

В ходе исследования отмечалось снижение с последующим уменьшением степени фиброза в изученных группах. Целостная же в среднем значении картина улучшения носит достоверный характер. В обеих группах наблюдалось достоверное улучшение данных показателей от стадии F2 до F0 (приложение 11-12, диагр.5).

В табл 2 приводятся данные соотношения пациентов с той или иной стадией фиброза. Отмечалось равномерное в обеих группах улучшение данного показателя:

Таблица 2

Изменение пороговых значений эластичности испытуемых групп в динамике (количество случаев)

Характеристики	Опытная группа			Группа сравнения		
	До лечения	90 дней лечения	180 дней лечения	До лечения	90 дней лечения	180 дней лечения
F0	6	14	19	15	17	24
F1	14	9	7	13	12	5
F2	9	7	4	2	1	1
F3	1	-	-	-	-	-

Здесь можно отметить, что в опытной группе больных с измененным порогом значений эластичности набралось 24, а в контрольной 15. Однако степень улучшения показателя протекало равномерно и равноценно в обеих группах.

Критерии переносимости изучаемого препарата: Переносимость препарата оценивалась на основе субъективных симптомов и ощущений, о которых больной сообщал самостоятельно и с учетом объективных данных, полученных

врачом. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Проведенными исследованиями установлено, что в динамике изменения уровня гемоглобина и количества эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ (в опытной группе изменения СОЭ не имели патологический характер), каких-либо существенных изменений (Прилож. 5–6, таб.3) не наблюдалось.

Таблица 3

Динамика изменения некоторых показателей (M±m, n=30)

Сроки обследования	Виренте таблетки			Энкавир таблетки		
	ПОКАЗАТЕЛИ					
	Эритроциты (млн/мкл)	Лейкоциты (тыс/мкл)	СОЭ (мм/час)	Эритроциты (млн/мкл)	Лейкоциты (тыс/мкл)	СОЭ (мм/час)
До лечения	4,0±0,06	5,4±0,15	9,9±1,08	4,2±0,07	5,4±0,17	8,17±0,43
90 дней	3,9±0,05	5,6±0,16	7,2±0,42	4,1±0,06	5,6±0,17	7,67±0,26
180 дней лечения	4,0±0,07	5,4±0,09	6,2±0,38	4,1±0,09	5,5±0,12	7,07±0,29
P	>0,05	>0,05	< 0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Другие показатели лабораторных исследований, такие, как активность ферментов АЛТ, АСТ, уровень общего билирубина в крови также оставались в пределах физиологических колебаний. Препараты переносились хорошо, субъективные жалобы на изменения состояния

здоровья со стороны пациентов не отмечались. Клинически на протяжении всего периода лечения врачи отмечали постепенное уменьшение количества и выраженности субъективных жалоб больных.

Пациенты отмечали снижение ощущения усталости, болевых ощущений, исчезновение явлений тошноты, горечи во рту и других симптомов, отмечаемых ими в начале лечения.

Суммируя полученные результаты исследований, и проведя их анализ, выведены величины показателей эффективности и переносимости препаратов, которые указывали на идентичность их действия на обследуемых больных.

Выводы:

1. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что препарат ВИРЕНТЕ® 1,0 мг таблетки п/о является эффективным противовирусным препаратом при лечении пациентов с ХВГВ репликативной фазы.

2. Препарат ВИРЕНТЕ® 1,0 мг (д.в. энтекавир) таблетки п/о производства ИП ООО «NOBEL PHARMSANOAT», Узбекистан по клинической эффективности и переносимости сравним с препаратом ЭНКАВИР (д.в. энтекавир) таблетки п/о по 1,0 мг производства Jeil Pharmaceutical Co., Ltd, Корея.

3. Наш опыт применения препарата ВИРЕНТЕ® 1,0 мг таблетки п/о показывает, что препарат обладает достаточной клинической активностью, эффективностью, хорошей переносимостью и может быть рекомендован к широкому медицинскому применению в качестве противовирусного средства.

Литература

1. Воробьев П.А., Чуланов В.П., Телегина И.В., Борисенко О.В. Анализ воспринимаемой ценности при реализации стратегии лечения больных хроническим гепатитом В препаратом энтекавира. *Инфекционные болезни*. 2011;9(3):5-12.
2. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.
3. Dooley JS, Look ASF, Burroughs AK, Heath-cote EJ, editors. *Sherlok's diseases of the liver and biliary system*. 12th edition. WILEY-BLACK- WELL; 2011.771 p.
4. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006;26(2):130-41.
5. Hunt CM, McGill JM, Allen MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology*. 2000;31(5):1037-44.
6. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol*. 2006;45(3):343-6.
7. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11595-617. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11595.
8. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: advances in treatment. *World J Hepatol*. 2014;6(5):284-92. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.284.
9. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. MARCH 2015. World Health Organization; 2015. 134 p. Available from: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/in-dex.html
10. Zhou Y, Holmes EC. Bayesian estimates of the evolutionary rate and age of hepatitis B virus. *J Mol Evol*. 2007;65(2):197-205.

И.Р. Саматова, Ш.Р. Газиева
Клиническая эффективность препарата «Виренте®»

В статье приводятся результаты исследований эффективности и переносимости препарата ВИРЕНТЕ® таблетки 1,0 мг производства ИП ООО «NOBEL PHARMSANOAT», Узбекистан, по сравнению с препаратом ЭНКАВИР® 1,0 мг таблетки, производства Jeil Pharmaceutical Co., Ltd, Корея, у больных вирусным гепатитом В. По результатам полученных данных сделаны выводы о сопоставимости действия этих препаратов.

Ключевые слова: острый гепатит В, хронический гепатит В, энтекавир.

I.R. Samatova, Sh.R. Gazieva
Clinical efficiency of Virente® preparation

The article presents the results of studies of the efficacy and tolerability of VIRENTE® 1.0 mg tablets manufactured by FE LLC "NOBEL PHARMSANOAT", Uzbekistan, compared with ENKAVIR® 1.0 mg tablets manufactured by Jeil Pharmaceutical Co., Ltd., Korea, in patients viral hepatitis B. According to the results of the obtained data, conclusions were drawn about the comparability of the action of these drugs.

Key words: acute hepatitis B, chronic hepatitis B, entecavir.