

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЛЬТРАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

*Академик РАМН В.И. Покровский, член-корр. РАМН Е.А. Селиванов, проф. В.Н. Мельникова, проф. Ю.С. Суханов, проф. В.А. Максимов, Н.М. Шишов
Региональный общественный Фонд «Служба крови - людям», г. Москва,
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ г. Санкт-Петербург,
НТЦ «Мепотекс».*

Усилиями общественного Фонда «Служба крови - людям» и НТЦ «Мепотекс» создано отечественное предприятие АОЗТ «Интероко», выпускающее современные устройства по фильтрации крови: лейкофильтры серии УЛЛ «Интероко» с открытым и закрытым контурами и системы для переливания крови серии ПК-23-01 «Интероко» с микрофильтром, которые по своим техническим характеристикам не уступают зарубежным аналогам. При этом стоимость в 4-5 раз ниже импортных.

Однако расчеты показывают, что фильтрационные технологии в системе стандартных терапевтических мероприятий еще не получили должного распространения. В среднем по стране применяется от расчетной потребности (1,5-2 млн. лейкофильтров и 1,5 млн. микрофильтров), соответственно 2% и 1,7% устройств в год.

Ежегодно в нашей стране после переливания крови инфицируется до 20 000 пациентов цитомегаловирусной инфекцией и многие сотни - гепатитом В и С, увеличивается количество ВИЧ-инфицированных больных, происходит массивная HLA-аллоиммунизация реципиентов. Применение в комплексе противовирусных мероприятий метода лейкофильтрации в 3-4 раза уменьшает риск инфицирования гемотрансфузионным путем (Никитин И. К. и соавт. 2001 г.).

Согласно международным требованиям, изложенным, в частности, в Техническом руководстве американской ассоциации банков крови (2000 г.), в дозе любого компонента крови, предназначенного для профилактики фебрильных реакций, не должно содержаться более 5×10^8 лейкоцитов; для других целей, таких как профилактика передачи ЦМВ или аллоиммунизация HLA- антигенами, количество оставшихся лейкоцитов не должно быть выше 5×10^6 .

Устройства однократного применения для удаления лейкоцитов из донорской крови и ее компонентов серии УЛЛ «Интероко» предназначены для использования в учреждениях Службы крови. Устройства обеспечивают надежное удаление лейкоцитов из донорской крови и ее компонентов. Эффект задержки лейкоцитов составляет не менее 99,95% от исходной величины, благодаря чему компоненты крови по такому показателю качества, как количество лейкоцитов в дозе соответствуют международным требованиям.

Устройство УЛЛ-01 «Интероко» с открытым контуром применяется для удаления лейкоцитов из

эритроцитосодержащих компонентов и свежезаготовленной плазмы.

Цельная кровь, другие эритроцитосодержащие среды, прошедшие фильтрацию через устройство УЛЛ-01 «Интероко» не позднее 48 часов после их заготовки, должны быть перелиты больному в течение последующих 24 часов. Эритроцитная масса освобожденная от лейкоцитов может быть заморожена в ближайшие 6 часов после заготовки и храниться при температуре -80°C в морозильнике или -196°C в контейнерах с жидким азотом. После оттаивания эритроцитная масса должна быть использована не позднее 24 часов.

Нативная плазма, профильтрованная с помощью устройства УЛЛ-01 «Интероко» не позже 48 часов после ее заготовки, может быть заморожена при температуре не выше -20°C в ближайшие 6 часов после процедуры лейкофильтрации и в соответствии с приказом Минздрава России от 07.05.2003 г. № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы» оставлена на хранение до 180 дней для карантинизационного контроля вирусной безопасности. После оттаивания в водяной бане при температуре 37°C плазма может быть применена для трансфузии в ближайшие 24 ч. или подвергнута фракционированию для получения препаратов крови (Техническое руководство ААВВ, 1996 г., стр. 214).

Порядок практического применения устройства для удаления лейкоцитов из цельной крови, эритроцитосодержащих компонентов, нативной плазмы определен общей Инструкцией по применению, являющейся неотъемлемой частью приказа Минздрава России №244/64 от 03 июля 2002 г. «О внедрении в работу учреждений службы крови устройств для удаления лейкоцитов из донорской крови».

Характеристика улучшенного устройства УЛЛ-01 «Интероко» по удалению лейкоцитов из цельной крови и ее компонентов изучена Российским НИИ гематологии и трансфузиологии г. С.-Петербурга и Городской станцией переливания крови Комитета здравоохранения г. Москвы. Коэффициент фильтрации лейкоцитов составил 99,95%. Конечное содержание лейкоцитов в одной дозе отфильтрованной свежезамороженной нативной плазмы в среднем составило $3,4 \pm 1,2 \times 10^4$ и дозе крови ($445 \pm 14,5$ мл) равнялось $4,0 \times 10^5$.

Содержание свободного гемоглобина после фильтрации статистически достоверно не увеличивалось по сравнению с исходным уровнем.

Уровень VIII фактора после фильтрации плазмы в среднем снижался на 10-13% по отношению к исходному значению. Содержание общего белка в среднем понизилось на 5,7%, альбумина на 8,7%.

Каких-либо существенных изменений в содержании α_1 , α_2 , β и γ глобулиновых фракций не отмечено. В процессе фильтрации крови и ее компонентов отмечается уменьшение до 20 мл общего объема фильтруемой среды, что характерно для устройств с открытым контуром, в том числе зарубежных.

Приведенные данные свидетельствуют, что лейкофильтрация цельной крови и ее компонентов с помощью устройства УЛЛ-01 сохраняет ее основные физиологические параметры (Мельникова В.Н. и соавт., 2002).

Более того, удаление лейкоцитов предупреждает накопление в компонентах крови провоспалительных цитокинов (Табл.), что способствует повышению лечебной эффективности гемотрансфузионных сред (Голубева А.В., 2001).

Таблица

Динамика концентрации интерлейкина - 8 (пг/мл) в процессе хранения эритроконцентрата и обедненной лейкоцитами фильтрованной эритроцитарной взвеси

Показатель	Фильтрованная эритроцитная взвесь (n=6)	ЭК (n=6)
1-е сутки	0	8,5 ± 2,1
7-е сутки	0	14,2 ± 2,8
14-е сутки	0	25,4 ± 5,1
2 1-е сутки	0	44,8 ± 8,3
35-е сутки	0	44,1 ± 10,5

Обедненные лейкоцитами фильтрованные эритроцитосодержащие среды оказывают выраженное антианемическое действие, являются оптимальной средой, которая предотвращает развитие аллосенсибилизации, уменьшает антигенную нагрузку на иммунную систему больных, что приводит к уменьшению иммунодефицита и улучшению результатов лечения.

К концу 2003 г. учреждениям Службы крови будет предложено новое устройство для удаления лейкоцитов УЛЛ-02 «Интероко» с замкнутым контуром, что позволит применять освобожденные от лейкоцитов компоненты крови в сроки, установленные для используемых консервантов.

Донорская кровь после заготовки претерпевает необратимые изменения с образованием устойчивых агрегатов, размеры и количество которых быстро возрастают после трехдневного хранения, достигая к трехнедельному сроку 70 млн. агрегатов из микро- и макросгустков размером от 10 до 200 мкм в 100 мл, при этом основная масса представлена микросгустками размером более 40 мкм.

Попадание в русло крови большого количества микроагрегатов инициирует развитие эмболических осложнений, особенно в тех случаях, когда имеется предрасположенность пациента к подобным осложнениям, если этому способствуют сопутствующие факторы (возраст, избыточная масса тела, оперативное вмешательство, беременность, роды и послеродовый период).

Избежать осложнения можно при использовании для переливания эритроцитосодержащих сред отечественных систем ПК-23-01 с микрофильтром МФТ-01 однократного применения производства АО «Интероко».

Микрофильтр обеспечивает удаление из эритроцитарной массы 95% микроагрегатов размером более 30 мкм. Изделия выпускают в полиэтиленовых упаковках, они стерильны, апиrogenны и нетоксичны.

Комплект системы состоит из двухканальной иглы, микрофильтра, капельницы, роликового зажима, инъекционного узла и двух полимерных игл, которые одновременно позволяют подсоединиться к контейнеру с эритроцитарной массой или кровью и к флакону или контейнеру с инфузионным раствором, что позволяет разбавить эритроцитарную массу до гематокрита 50 — 60 % в замкнутой системе. Система комплектуется инъекционной иглой диаметром 1,5 мм. Больным переливали от 400 до 800 мл эритроцитной взвеси с гематокритом 50-60%.

Отмечено, что двухканальная полимерная игла системы легко, без разрушения прокалывает отечественные пробки из разных марок резины, надежно и герметично присоединяется к штуцерам отечественных и зарубежных полимерных контейнеров. Заполнение систем с микрофильтром трансфузионными средами не вызывало затруднений и производилось в течение 1-2 минуты. Заполнение проводилось в соответствии с инструкцией по применению. Зажим устройства позволяет регулировать режим трансфузии, а также обеспечивает надежное перекрытие тока жидкости. Трансфузию эритроцитной массы проводили в капельном режиме. Введение 500 мл эритроцитной массы происходит в среднем за 15-20 мин. Для струйного переливания дополнительно использовали выжимное устройство.

Изделие прошло клинические испытания, разрешено Комитетом по новой технике Минздравмедпрома России к применению в медицинской практике (Протокол №5 от 23.05.96 г.). Получена государственная регистрация.

венная лицензия № 42199-956-1132 от 10.08.99 г. на его производство и реализацию и сертификат соответствия № РОСС ВВ.НМ08.В03776.

Применение устройства ПК-23-01 «Интероко» с микрофильтром в лечебно-профилактических учреждениях рекомендовано информационным письмом Минздрава России №1012510-8126-96 от 29.08.96 г.

Приказом Минздрава №311 от 04.08.2000 г. предписано внедрение в практику ЛПУ и учреждений службы крови устройств такого типа. Минздравом РФ утверждена Инструкция «По применению устройства для переливания крови с микрофильтром однократного применения стерильного ПК-23-01 «Интероко» от 01 августа 2000 г.

Устройство предназначено для использования в хирургии различных направлений, педиатрии, гематологии, онкологии, акушерстве и гинекологии, при оказании неотложной помощи в проведении интенсивной терапии, в «медицине катастроф». Оно эффективно для предупреждения тромбоэмболических поражений легких, печени, мозга, почек, гипертензии (после переливания) большого круга кровообращения, а также уменьшения возможности возникновения «синдрома острой легочной недостаточности».

В основе острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) лежит первичное поражение зоны микроциркуляции в малом круге кровообращения, а не поражение дыхательных путей или альвеол.

Тревожным является то, что смертность от ОРДС, составляющая 40-70%, фактически с годами не меняется. Это связано с тем, что в стандартных системах для переливания крови фильтр задерживает микросгустки размером от 170 мкм и более, находящиеся в большом количестве в консервированной крови и эритроцитарной массе, но пропускает более мелкие микроагрегаты, состоящие из нежизнеспособных лейкоцитов, тромбоцитов и нитей фибрина, которые блокируют прекапилляры малого круга кровообращения, тем самым вызывают ОРДС и дыхательную недостаточность.

Переливание эритроцитсодержащих сред с помощью устройства с микрофильтром показано во всех случаях, когда необходимы:

- многократные переливания компонентов крови.
- трансфузии донорской эритроцитомассы при сроках хранения более 3 дней.
- трансфузии донорских эритроцитозвеси и отмытых эритроцитов в течение 24 часов после их получения.

- трансфузии заготовленных до операции аутоэритроцитов при сроках хранения более 5 дней.

- трансфузии цельной аутологичной крови, заготовленной в ходе операции методом гемоделиции.

- трансфузии аутоэритроцитов, заготовленных в ходе операции при реинфузии.

- трансфузии «дренажной» крови, используемой до 6 часов после окончания операции.

- трансфузии более 3 доз донорских эритроцитов в экстренных ситуациях при проведении массивной трансфузионной терапии.

- трансфузии свежезаготовленной цельной крови при обменных гемотрансфузиях у детей.

- переливания у беременных в родах и послеродовом периоде.

- переливания у больных с посттрансфузионными реакциями и осложнениями.

- переливания у больных с отягощенным аллергологическим и иммунологическим анамнезом.

- переливания у трансплантационных больных.

- переливания у больных старше 60 лет.

- трансфузия донорских эритроцитозвеси и отмытых эритроцитов в течение суток после их получения.

- трансфузия более 3 доз донорских эритроцитов.

- трансфузия аутокрови и ее компонентов независимо от сроков хранения.

- переливание донорских эритроцитов в педиатрической практике.

- трансфузия донорских эритроцитов при реологических нарушениях.

По данным Фонда «Служба крови - людям» в ряде клиник страны с 2000 года применяются и с большим успехом, по профилактике вышеуказанных осложнений, микрофильтры - ПК-23-01 «Интероко».

Благодаря применению устройства более успешно осуществляется терапия основного заболевания, подготовка больных к операции, лечение в послеоперационном периоде, сокращаются сроки клинического лечения.

Таким образом, согласно рекомендациям МЗ РФ, заключениям ведущих специалистов по гематологии и трансфузиологии и мировым стандартам, необходимо в кратчайшие сроки внедрить устройства для удаления лейкоцитов УЛЛ-01 и системы ПК-23-01 с микрофильтром в повседневную практику всех медицинских учреждений России.



ЗАО «МедИСТ»

(095) 925-32-87, 925-53-45

www.medist.ru, medist@mail.ru

Медизделия для Службы крови:

- **лейкоцитарные фильтры УЛЛ-01 «Интероко»;**
- **устройства для переливания крови с микрофильтром ПК-23-01 с замкнутым контуром «Интероко»;**
- устройства для переливания крови ПК-23-01 «Юниверс»;
- капельницы ПР-23-02 «Юниверс»;
- лейкоцитарные фильтры для тромбоцитов фирмы PALL:
 - прикроватный тип PXL2KLE,
 - для лейкофильтрации пула концентрата тромбоцитов ATS BC;
- камера для подсчета остаточных лейкоцитов Nageotte;
- скарификаторы стерильные фирмы ООО «МПК»:
 - центральное копьё 37 мм,
 - центральное копьё 31 мм,
 - боковое копьё,
- раствор для парентерального питания «Полиамин» Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава РФ
- флаконы 200 и 500мл.

предусмотрены скидки

ЗАГОТОВКА, ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ В ПЕДИАТРИИ

Г.М. Воронюк, В.И. Пыльгук, А.В. Ложкин

Морозовская детская городская клиническая больница,

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

В настоящее время интенсивная полихимиотерапия опухолей системы крови и опухолей головного мозга - значительно улучшила результаты лечения этой тяжелой группы больных, особенно у детей.

Однако по-прежнему серьезной проблемой в терапии этих больных, а также больных с апластической анемией является профилактика и лечение осложнений, неизбежно возникающих вследствие резкого угнетения деятельности костного мозга.

Терапия этих осложнений, одним из основных проявлений которых является тромбоцитопения и связанный с ней геморрагический синдром, требует не столько переливания свежезамороженной плазмы и эритроцитов, сколько проведения компонентной терапии донорскими тромбоцитами.

На сегодняшний день получение и использование больших доз тромбоцитов от одного донора является актуальной проблемой.

Целью нашей работы было: использование концентрата тромбоцитов, полученных методом аппаратного тромбоцитафереза в педиатрической практике.

Концентраты тромбоцитов в дозах, необходимых для трансфузионной терапии, могут быть получены несколькими методами:

1. Методом дифференцированного центрифугирования в полимерных контейнерах свежезаготовленной консервированной крови, полученной от рандомизированных доноров по стандартному протоколу, или с использованием методики optipress.

2. Методом дифференцированного центрифугирования отдельных доз консервированной крови, полученных от одного и того же донора, с выделением из нее концентрата тромбоцитов и возвратом донору плазмы и эритроцитарной массы;

3. Методом автоматического (непрерывнопоточного и прерывистопоточного) сепарирования крови - тромбоцитафереза, с выделением необходимой лечебной дозы концентрата тромбоцитов от одного донора.

Применение концентрата тромбоцитов, полученного методом автоматического тромбоцитафереза от одного донора, позволяет уменьшить риск аллоиммунизации реципиента и сократить вероятность передачи гемотрансмиссивных инфекций. В концентрате тромбоцитов, полученном методом автоматического афереза, количество тромбоцитов может быть от 2 до 8 миллиардов клеток, что эквивалентно количеству концентрата тромбоцитов полученного из 4 - 16 доз цельной крови. Поэтому концентрат тромбо-

цитов, полученной при одной процедуре, может быть разделен на несколько лечебных доз.

В настоящее время в службе крови применяются сепараторы различных модификаций и различных фирм производителей. В нашей работе мы используем сепаратор клеток крови CS 3000 plus фирмы Baxter с новыми камерами, обеспечивающими низкую примесь лейкоцитов (TNX и PLT - 30).

Сепаратор выполняет центрифугирование непрерывного потока антикоагулированной крови. Он состоит из центрифуги, двух перистальтических жидкостных насосов, системы управления и наблюдения, основанной на микроЭВМ. Сепаратор обрабатывает кровь внутри одноразового закрытого комплекта афереза, который является системой, состоящей из стерильных пластиковых магистралей, контейнеров и соединителей. Длительность одной процедуры тромбоцитафереза, в среднем, длится около 2-х часов, в результате которой от одного донора мы получаем 5 - 6 миллиардов клеток. При этом через экстракорпоральный контур проходит 5 литров крови. Однократный объем экстракорпорального контура составляет 200 мл, скорость забора крови 50 мл в минуту. Полученный концентрат тромбоцитов ресуспендируется в 150 миллилитрах аутоплазмы, и разделяется на две равные части. Таким образом, получается две стандартные терапевтические дозы тромбоконцентрата для детей старшей возрастной группы. Для детей младшей возрастной группы, получаемый концентрат тромбоцитов делится на три или четыре части в зависимости от возраста ребенка. Как правило, концентрат тромбоцитов готовится для конкретного больного.

Донорами тромбоцитов являются в 100% случаев доноры-родственники больных детей, находящихся на лечении в стационаре. Отбор и обследование доноров тромбоцитов осуществляется накануне процедуры, в соответствии с "Порядком медицинского обследования донора крови и ее компонентов", утвержденной МЗ РФ от 14.09.2001 г.

Такой порядок регламентирован приказом по больнице с целью исключения брака и для экономии дорогостоящих расходных материалов. Предварительный скрининговый контроль позволил отвести от процедуры тромбоцитафереза 15% доноров-родственников. Последующее обязательное обследование донорской крови не выявило ни одного случая брака концентрата тромбоцитов.

Динамика заготовки концентрата тромбоцитов в отделении переливания крови нашей больницы за последние 5 лет выглядит следующим образом.

Рис. 1 Динамика заготовки тромбоцитов в 1998-2002 гг.

В первый год работы мы заготовили 400 доз тромбоконцентрата. В последующем количество заготавливаемого концентрата тромбоцитов неуклонно возрастало, и составило в 2002 году - 3500 доз. По расчетам, потребность многопрофильного стационара нашего типа в концентрате тромбоцитов составляет около 5000 доз в год. Для полного обеспечения нашего стационара концентратом тромбоцитов необходимо увеличение количества доноров, т.к. некоторая часть больных является иногородними, и их родственники не могут быть донорами в городе Москве.

Себестоимость десяти доз получаемого концентрата тромбоцитов от одного донора приблизительно составляет 190 - 200 условных единиц и складываются из следующих позиций. Стоимость одноразовой системы - 140 уе, амортизация аппарата - 30 уе и оплата работы медицинского персонала - 20 уе. Некоторое уменьшение себестоимости продукции связано с отказом оплаты безвозмездным донорам родственникам за процедуру, а также отсутствие брака за счет предварительного скрининга доноров.

Концентрат тромбоцитов, приготовленный в закрытом контуре может храниться при температуре 20 - 24 градуса по Цельсию на тромбомиксере до 5 суток. Однако мы используем его в течение первых 2-3 суток. Хранение концентрата тромбоцитов на более длительные сроки производится криоконсервированием его в парах жидкого азота. Нами был создан банк криоконсервированных тромбоцитов, которые используются в ургентной ситуации, поскольку наша больница является скорпомощным стационаром.

Криобанк рассчитан на 90 единиц хранения. Он состоит из хранилища со специальными ячейками, в которые вставлены пластиковые одноразовые пакеты с концентратом тромбоцитов, и программного электронного замораживателя. Замораживатель позволяет по специальной программе производить заморозку тромбоцитов которая исключает повреждение клеток. При температуре паров жидкого азота концентрат тромбоцитов хранится в течение одного года и более. В нашей практике максимальный срок хранения составил 8 месяцев. Размораживание производится по общепринятой методике, % потери не более 25 %.

Следует отметить, что подавляющее большинство (97%) больных, которым производились трансфузии концентрата тромбоцитов, были онкогематологические больные, и 3% составили больные с онкологическим заболеваниями головного мозга. (рис. 2)

Рис. 2. Распределение больных по нозологии, в протоколе лечения которых использовался концентрат тромбоцитов.

Показанием к применению концентрата тромбоцитов в нашей практике было следующее:

1. Выраженная кровоточивость со слизистых, кровотечение в желудочно-кишечный тракт, легочное кровотечение, кровоизлияние в мозг. В этих случаях показаны трансфузии тромбоцитов при любых показателях тромбоцитов периферической крови;

2. Снижение уровня тромбоцитов периферической крови ниже 20 -30 на 10 в 9 степени в литре у обозначенных выше групп больных;

3. Предстоящие инвазивные манипуляции или операции при снижении уровня тромбоцитов до указанных пределов;

4. После проведения курса полихимиотерапии, при возникновении тромбоцитопении, вследствие угнетения функции костного мозга.

Критерием эффективности проводимой трансфузионной терапии является:

1. Прекращение или уменьшение геморрагических проявлений в первые часы, сутки после переливания, отсутствие свежих геморрагий в течение 2-3 дней после трансфузии, исчезновение или уменьшение геморрагий на слизистых полости рта, коже лица, туловище и конечностях.

2. Параллельно с этим необходима оценка посттрансфузионного увеличения числа циркулирующих тромбоцитов до трансфузии и посттрансфузионное увеличение через 1 час и через 6-15 часов после трансфузии, с величиной прироста не менее 25% от исходного уровня.

Таким образом, представленные результаты нашей работы свидетельствуют, что трансфузии концентрата тромбоцитов способствовали прекращению геморрагий, увеличению у больных числа циркулирующих тромбоцитов, что способствовало расширению показаний к применению полихимиотерапии у ранее некурабельных онкологических больных.

ЕЩЕ РАЗ О СОСТОЯНИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В РОССИИ, МЕТОДОЛОГИЧЕСКОЙ И ЮРИДИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ ЕГО ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Проф. В.М. Русанов

Станция переливания крови Департамента здравоохранения, г. Москва

В данной статье мы повторно поднимаем вопросы, излагавшиеся ранее в наших публикациях. Это делается с целью вновь привлечь внимание специалистов службы крови, ответственных лиц учреждений и органов здравоохранения на неудовлетворительное, на наш взгляд, состояние производства препаратов крови в России. Серьезные недочеты, которые имеют место, носят организационно-методический характер и устранимы без серьезного дополнительного финансирования.

1. Несовершенство национальной системы производства и обеспечения здравоохранения препаратами крови привело к крайнему дефициту этих лечебных средств. Потребность страны в альбумине удовлетворена лишь на 15%, в иммуноглобулинах на 5% (прежде всего для внутривенного введения). Концентраты очищенных факторов свертывания крови VIII и IX вообще не изготавливаются, и больные гемофилией не получают полноценной медицинской помощи.

Для самообеспечения страны в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения требуется перерабатывать 1200 тыс.литров плазмы в год. В России за год заготавливается около 700 тыс. литров плазмы, из которых фракционированием перерабатывается менее 200 тыс. литров (около 30%).

Очевидна абсурдность ситуации, когда в стране производят препараты достаточно много учреждений, перерабатывающих по 500-1000 тыс.литров плазмы в год. Не может быть и речи о качестве технологического процесса и экономической целесообразности деятельности таких крошечных производств, которые по сути, губят уникальный биологический материал. В то же время СПК и предприятия, имеющие возможность фракционировать 30-50 тыс.литров, работают на треть возможностей ввиду отсутствия сырья.

Ограниченные типовыми штатами главные врачи учреждений службы крови вынуждены искать лазейки, чтобы дать приемлемую зарплату нужным специалистам. Расточительно используются медицинские кадры – врачи и медсестры, образование которых в производстве препаратов не требуется.

Станции переливания крови юридически относятся к бюджетным государственным учреждениям здравоохранения, и главные врачи в основном сосредоточены на медицинских аспектах работы и общехозяйственных вопросах. В зоне первоочередного внимания и ответственности руководителей не находятся такие понятия, как вы-

ход целевых продуктов, номенклатура и ассортимент препаратов, минимизация технологических потерь, оптимизация затрат рабочего времени и труда, расходования энергии, ресурсов и другие факторы, определяющие рентабельность производства. Отсутствие хозяйственного механизма деятельности лишает работников стимула и интереса к повышению экономической и технологической эффективности, качества работы.

Бюджетное финансирование и производственная деятельность несовместимы. Предметом обсуждения должны явиться формы привлечения внебюджетных средств, внедрение экономических подходов в производстве и реализации продукции службы крови.

Не вызывает сомнений, что концепция развития производства препаратов плазмы в России должна быть основана на создании ограниченного числа предприятий промышленного типа с объемом переработки плазмы, позволяющим достичь самообеспечения страны в лечебных средствах из донорской крови.

В мировой практике доказано, что рентабельность производства препаратов наступает только при переработке не менее 200 тыс. литров плазмы в год. Во многих странах (Франция, Германия и др.) происходит слияние предприятий недостаточной мощности. Только таким путем возможно достижение максимальной эффективности технологии переработки донорской крови, должной организации производства, минимальных технологических потерь, высокого качества и вирусной безопасности продукции.

Исходя из предварительных соображений, России требуется 4-5 предприятий, перерабатывающих по 200-400 литров плазмы в год. Эти учреждения должны работать на всю страну, поскольку региональное ограничение деятельности станций переливания крови неприемлемо для крупных производств, которым потребуется система сбора и поставки плазмы, рынок сбыта продукции на территории всей страны. В каждом конкретном случае должны быть проведены технико-экономические и маркетинговые исследования для принятия правильного решения. Такие мегаполисы, как Москва и Санкт-Петербург могут самостоятельно решать проблему самообеспечения препаратами, на региональном и межрегиональном уровне необходима координация федеральных органов.

С аргументом, что бюджету здравоохранения непосильна задача финансирования данной

проблемы, трудно полностью согласится. Во-первых, и с экономических и с нравственных позиций нельзя мириться с тем, что с таким трудом заготовленная плазма крови доноров используется при переработке на 30-40% ее лечебных возможностей, ввиду отсутствия современных технологий и оборудования. "Современных" весьма условно, поскольку за рубежом они рутинно применяются десятилетиями. Во-вторых, с каждого литра исходной плазмы ввиду неполного ее использования теряется около 250 долларов США (по мировым ценам недополученной продукции). В то же время сотни миллионов долларов ежегодно расходуются на импорт жизненно важных препаратов из крови. В-третьих, ни в одной стране мира, даже значительно богаче России, производство препаратов крови не финансируется только из государственного бюджета. Там же, где заготовка плазмы и производство препаратов находятся в руках частных организаций, их деятельность подвергается жесточайшему контролю государства – медицинскому, юридическому и финансовому.

Производство препаратов крови в России подходит к критической черте, и необходимо как можно скорее приступить к его реформированию и модернизации. Должны быть пересмотрены структура, финансово-экономическая основа изготовления и реализации продукции службы крови. Необходимо создать технологически и экономически эффективную, контролируемую систему сбора плазмы для переработки. Существенное отставание от мирового уровня в технологии и воспроизведении производственных процессов реально преодолеть только с использованием международного опыта.

Недооценивать ситуацию, затягивать решение проблемы нельзя, иначе окажется, что все усилия на протяжении 30-35 лет были впустую. В противном случае следует признать национальную несостоятельность в обеспечении страны отечественными препаратами крови, прекратить неэффективную переработку плазмы, полностью перейти на импорт препаратов и контрактное фракционирование плазмы за рубежом, как практикуют развивающиеся страны.

Значительное количество донорской плазмы перерабатывают на препараты предприятия, вошедшие в августе 2002 года в структуру Федерального Государственного унитарного предприятия <<Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам "Микроген">>. Эти предприятия имеют многолетний опыт фракционирования белков плазмы крови человека, впервые в СССР в конце 40-х годов освоили технологию производства гамма-глобулина (иммуноглобулина). Работая в условиях полного хозрасчета предприятия более эффективно перерабатывают плазму, затратность производства существенно меньше, чем в службе крови (численность работающих, расход матери-

лов и др.). В настоящее время ими производится около половины отечественных препаратов альбумина, большая часть внутримышечного иммуноглобулина. Нижегородское ГУП "Имбио" единственное в стране выпускает высокоэффективный иммуноглобулин для внутривенного введения.

Производство препаратов плазмы в службе крови и на предприятиях живет по разным законам. Бюджетные учреждения службы крови находятся в более "выигрышном" положении, поскольку вопросы экономики и рыночных отношений не "осложняют" им существование. Действующие юридические документы относят производство препаратов на СПК к "медицинской деятельности", хотя при их изготовлении необходимо соблюдать все требования фармацевтической технологии. Такая ситуация приносит несомненный ущерб здравоохранению, поскольку неэффективно используется уникальный биологический материал – кровь человека.

Представляется необходимым рассмотреть проблему препаратов с национальных, общегосударственных позиций. Должна быть подтверждена целесообразность перевода производств службы крови на хозрасчетную основу вне зависимости от ведомственной принадлежности. Экономическая целесообразность и лицензионные рычаги должны привести к концентрации производства и достижению эффективности переработки крови без административного воздействия для преодоления местных амбиций.

На наш взгляд, наиболее эффективным будет сосредоточение всего производства препаратов крови в стране (предприятий должно быть не более 4-5) под эгидой и координацией ГУП <<НООМИП "Микроген">>. Это позволит устранить разобщенность и распыление средств, обеспечить надлежащее качество, стандартность и безопасность технологии и продукции.

Служба крови сможет сосредоточиться на трансфузиологических проблемах и обеспечивать организацию заготовки донорской плазмы требуемого качества для переработки. Организационно-методическую и координационную функцию будет выполнять вновь организованный "Центр крови" Минздрава.

2. Министерство здравоохранения проводит большую работу по упорядочению нормативной базы в сфере производства лекарственных средств на основе GMP Европейского Союза. Этот процесс происходит в русле общего реформирования системы стандартизации и контроля качества в России в соответствии с Федеральным Законом "О техническом регулировании" 187-ФЗ от 27.12.2002 года.

В настоящее время функции регулирования и государственного контроля качества производства препаратов крови берет на себя Отдел (до 2002 года – центральная лаборатория) государственного контроля качества, эффективности и

безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии Гематологического Центра РАМН. Очевидно, подразделения научных учреждений могут привлекаться Минздравом для выполнения аналитических исследований, экспертных оценок. "Государственный контроль качества" в названии подразделения академического исследовательского института диссонирует с представлением, что этим правом обладают государственные органы или специализированные уполномоченные учреждения.

Кроме того, трудно поверить, что ГНЦ РАМН располагает специалистами столь широкого профиля. Центр далек от производственной технологии получения препаратов плазмы, кровезаменителей, инфузионных растворов, консервантов крови. Отсутствуют ощутимые результаты исследований по вопросам стандартизации, качества, эффективности и безопасности "средств трансфузионной и инфузионной терапии".

Декларируя правильные лозунги о необходимости стандартизации повышения качества, лицензирования, сертификации и прочего, Центральная лаборатория (отдел) на протяжении полтора десятков последних лет по существу ничего не сделала для достижения этих целей. Если не считать конфуза с Фармакопейной Статьей на альбумин. Тест на молекулярный состав белка не мог выполняться ни производителями, ни авторами – сотрудниками лаборатории, ввиду отсутствия дорогого импортного оборудования для хроматографии высокого давления. Только через несколько лет после многочисленных протестов производителей альбумина и невыполнения ФС в стандарт были внесены соответствующие исправления.

Имея весьма приблизительное представление о практической производственной деятельности службы крови, работники Центральной лаборатории (отдела), очевидно, не в состоянии разработать приемлемые методические и регламентирующие документы. Об этом свидетельствуют многочисленные "руководящие" письма, требования, которые направляются на места от имени Минздрава. Пользуясь доверием и загруженностью руководителей Департамента Госконтроля, Фармакопейного Комитета им на подпись подсовывают формально и некомпетентно подготовленные документы (примеров достаточно). В учреждения службы крови поступают директивы, обязывающие выполнять нелогичные и непонятные задания, в результате – дезориентация работников станций переливания крови, дискредитация Министерства, скептическое отношение на местах к указаниям руководящих органов. Однако, у руководства Минздрава, очевидно, создается впечатление об активной деятельности лаборатории.

Свежий пример – Фармакопейная Статья "Плазма для фракционирования", утвержденная Минздравом 27.09.2002 г. Не понятно, почему

Департамент Госконтроля и Фармакопейный Комитет Минздрава утвердили ФС, несмотря на отрицательную рецензию Московской СПК на проект ФС. Сотрудники Центральной лаборатории (отдела) взялись создавать Национальный Стандарт, не имея представления о предмете стандартизации. Документ оказался бессмысленным и невыполнимым, вызывающим недоумение и возмущение у практических работников. По закону, на следующий день после подписания ФС "Плазма для фракционирования" качество исходной плазмы следовало оценивать по-новому, и производство должно было остановиться ввиду отсутствия сырья. Никто из производителей на это не мог пойти, и мы вынуждены игнорировать государственный стандарт и закон. Разве такого результата хотели руководители Минздрава, утверждая ФС ?!

Авторы ссылаются на положительное решение Комиссии по стандартизации в трансфузиологии при ГНЦ РАМН, Комиссии Фармакопейного Комитета, предложения станций переливания крови.

Это нечестно и некорректно!

В составе Комиссии при ГНЦ РАМН по крайней мере 18-20 человек – "мертвые души". Некоторые члены этой комиссии, образованной в 1995 году, вероятно, не знают, что им оказано такое доверие.

Состав Комиссии Фармакопейного Комитета мы, к сожалению, не знаем, но создается впечатление, что в ней отсутствуют специалисты производственной трансфузиологии.

Ссылка на некоторые СПК, которые по требованию Центральной лаборатории (отдела) послушно написали и направили на "экспертизу" так называемые Фармакопейные Статьи Предприятия (ФСП), также некорректна. При всем уважении к специалистам станций переливания крови, едва ли они обладают специальными знаниями и опытом, необходимыми для разработки фармакопейных стандартов. Их мнение обязательно должно учитываться при обсуждении подготовленных проектов документов. Проводить же исследования, создавать критерии качества и стандартности, очевидно, должны научные работники, прежде всего Центральная лаборатория (отдел) совместно с тремя НИИ гематологии и трансфузиологии.

Понятие "фармакопейная статья предприятия" для службы крови неприемлемо. В России 40 станций переливания крови и предприятий изготавливают, например, альбумин по единой технологии, отвечающий требованиям качества ФС. Конечно же, если предприятие или СПК имеют обоснованные предложения по усовершенствованию или изменению национального стандарта (ФС), то они имеют полное право направить свои данные в Фармакопейный Комитет для рассмотрения и внесения соответствующих дополнений в Фармакопейную Статью.

На самом же деле действует привычное: раз Москва требует – значит надо! Аккуратно перепечатаются ФС, меняется название ФС на ФСП, обозначается название учреждения, ставятся подписи и печать, и так называемая "фармакопейная статья предприятия" направляется в Центральную лабораторию (отдел) на экспертизу и согласование. Конечно, должно быть приложено платежное поручение о переводе оплаты за принятие к рассмотрению, рассмотрение (экспертизу) и утверждение (согласование). По-человечески, такое требование Центра понятно, но государственный смысл не совсем ясен.

Нельзя же автоматически распространять требования стандартов для фармпромышленности на службу крови без учета специфики производства препаратов плазмы крови! Специалисты, разрабатывавшие ОСТ 43-510-98 <<Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)>>, не знали эти особенности. Их нельзя в этом упрекнуть, поскольку известно, что существуют несколько НИИ и Центральная лаборатория (отдел) госконтроля качества, призванные работать в интересах службы крови. В случае необходимости ими будут внесены соответствующие коррективы или разработаны необходимые отраслевые документы. К сожалению, важнейший вопрос оказался вне поля зрения этих учреждений.

Правовые нормативы, методические и технологические руководства для производства препаратов в службе крови отсутствуют. Исключения составляют устаревшие, но действующие Приказ Минздрава СССР N 155 от 12.04.90 г. "О совершенствовании деятельности учреждений службы крови в условиях нового хозяйственного механизма" и Приказ Минздрава России N 282 от 29.11.93 г. "О государственном контроле качества препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов". Создается впечатление, что научные и контролирующие учреждения, обязанные разрабатывать для производственной трансфузиологии (изготовления препаратов плазмы) системы стандартизации, контроля качества процессов и продукции, валидации, сертификации и прочее, просто не находят для этого времени.

В противном случае, можно предположить, что сложившаяся ситуация кого-то устраивает. Стремление "пропустить" через Центральную лабораторию (отдел) множество фармакопейных статей на одни и те же препараты, проводить "экспертизу" для лицензирования, валидации, сертификации, аттестации очень похоже на эксплуатацию актуальных понятий в поиске платежеспособной законопослушной "клиентуры". Все перечисленные процедуры в настоящий момент неэффективны и бессмысленны без необходимой организационной, юридической и методической проработки. Для этой цели полезно изучить зарубежный опыт – мы готовы поделиться информацией о

требованиях ВОЗ, Европейской Фармакопеи, GMP Европейского Союза, где учитываются специфические особенности производства лекарственных средств из донорской крови.

Лицензирование производства препаратов в службе крови. Этот процесс также следует упорядочить. Сейчас 28 станций переливания крови изготавливают препараты крови, причем большинство перерабатывают крайне малое количество плазмы, что абсолютно бессмысленно с экономической и технологической точек зрения. При отсутствии специального оборудования и оснащения, выполнения хотя бы минимальных требований производства лекарственных средств эффективно перерабатывать плазму **невозможно**. Технологическим оборудованием и оснащением (пусть приспособленным и устаревшим) располагают 5-6 станций, имеющих корпуса фракционирования плазмы. Они способны перерабатывать 30-50 тыс. литров плазмы в год и загружены на 30-40% вследствие ее дефицита.

Вот бы в такой ситуации воспользоваться механизмом лицензирования и ограничить число станций, потребляющих плазму для фракционирования! Таким путем можно было бы достигнуть разумного сокращения перерабатывающих учреждений, перераспределения и регулирования потребления, более рационального использования плазмы. Однако это не совпадает с интересами Центральной лаборатории (отдела) госконтроля качества, поскольку сократит количество опекаемых станций переливания крови и, соответственно, экспертиз, согласований и других приятных оплачиваемых процедур. С удовлетворением сообщается, что "лицензирование" прошли практически все станции, изготавливающие препараты. Редкое исключение составили СПК, отказавшиеся от услуг Центральной лаборатории и получившие лицензии, в том числе на производство препаратов плазмы, в установленном порядке в региональных органах.

Следует уточнить схему лицензирования производства препаратов в службе крови. С одной стороны, лечебные препараты крови человека – лекарственные средства, получаемые из донорской плазмы. При их изготовлении необходимо соблюдать все законы фармацевтического производства (с учетом специфики исходного материала). С другой – станции переливания крови являются государственными медицинскими учреждениями и по всем юридическим документам осуществляют медицинскую деятельность. Минздрав делегировал лицензирование станций переливания крови соответствующим региональным органам, отнеся "производство препаратов" к медицинской деятельности учреждений службы крови. Так же трактуют производственную деятельность станций уже упомянутые действующие приказы Мин-

здрави. Необходимо разработать механизм, методологию и критерии лицензирования с учетом юридического статуса, бюджетного финансирования, регламентированной организационной и штатной структуры службы крови. Лицензирование по образцу предприятий медицинской промышленности лишено смысла.

Конечно же, процессы лицензирования, аттестации, стандартизации, аудита должны быть тщательно отработаны, прозрачны и понятны. К сожалению, это не относится к Методическим рекомендациям "Общие требования к валидации и лицензированию производства компонентов и препаратов крови". Разработчик этих рекомендаций – та же Центральная лаборатория (отдел) госконтроля – представил на подпись в Департамент госконтроля Минздрава этот невразумительный документ, утвержденный 14.03.02 года.

Опять же сработал принцип – чем непонятней, тем лучше. Главные врачи станций недоуменно изучали стандарты медицинской промышленности, потом обреченно готовили непонятные документы, переводили немалые деньги за "экспертизу и лицензирование" производства, не обоснованные ни юридически, ни здравым смыслом. Нетрудно подсчитать, какие средства поступили таким неоправданным способом в "фонд развития" Центральной лаборатории (отдела) госконтроля качества Гематологического научного Центра РАМН.

К сожалению, деятельность Центральной лаборатории (отдела) госконтроля в основном – имитация активности. В существующем состоянии Государственная служба контроля и организации системы качества в службе крови потеряла авторитет и смысл. Лаборатории, в том числе и Центральная, находятся в штатной структуре и на иждивении (бюджете) контролируемых учреждений – зарплата, премии за выполнение станциями производственных заданий (!), материальное обеспечение и оснащение. Методический и аналитический уровень низок.

Не определена юридическая основа для создания в учреждениях службы крови, производящих препараты, структурной и функциональной Системы Обеспечения Качества, развиваемой Минздравом в производстве лекарственных средств.

Госконтроль качества в службе крови выглядит анахронизмом на фоне созданной Министерством здравоохранения Системы экспертизы, стандартизации и государственного контроля лекарственных средств (Научный Центр экспертизы и госконтроля ЛС, Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им.Л.А.Тарасевича). В ней работают профессионалы высокого класса, понимающие значимость проблемы.

ВЫВОДЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

1. Производство препаратов донорской крови в Российской Федерации отстает от мирового уровня на десятки лет и находится в неудовлетворительном состоянии. Изготовление препаратов в учреждениях службы крови неэффективно в технологическом и экономическом отношении. Наблюдается крайний дефицит или отсутствие жизненно необходимых лечебных средств, получаемых их донорской крови. Имеющиеся серьезные недочеты носят организационно-методический характер и устранимы без дополнительного финансирования.
2. Отсутствует нормативная база, определяющая эффективность использования донорской плазмы, технологических процессов фракционирования белков крови. Действующие в стране стандарты производства лекарственных средств не учитывают специфических особенностей деятельности службы крови и невыполнимы на практике.
3. Государственный контроль качества в службе крови формален, структура не соответствует назначению, методический и аналитический уровень низок.
4. С целью упорядочения и повышения эффективности производства препаратов крови представляется целесообразным следующее:
 - перевод производства препаратов плазмы в службу крови на хозяйственный порядок деятельности;
 - Центру Крови Минздрава определить перечень станций переливания крови, на которых следует сосредоточить производство препаратов;
 - Центру Крови Минздрава и ГУП НООМИП "Микроген" совместно с ГосНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им.Л.А.Тарасевича создать рабочую комиссию по разработке нормативов и стандартов для производства препаратов донорской крови. Привлечь к работе ведущих специалистов и авторитетных практических работников учреждений службы крови и предприятий;
 - передать функции Государственного контроля качества донорской крови и ее компонентов, стандартизации исследований качества продуктов крови, в том числе вирусной безопасности, по принад-

- лежности Центру Крови Минздрава;
- передать функции Государственного контроля качества медицинских биологических препаратов плазмы крови по принадлежности в ГосНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им.Л.А.Тарасевича;
 - передать функции Государственного контроля качества кровезаменителей, инфузионных растворов и консервантов крови, выпускаемых предприятиями медицинской промышленности, по принадлежности в Научный Центр экспертизы и госконтроля лекарственных средств.

ОПЫТ ПОЛУЧЕНИЯ ИММУННОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КСЕНОГЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

EXPERIENCE OF OBTAINING OF IMMUNE RAW FOR PRODUCTION OF XENOGENIC IMMUNOGLOBULINS

З.К. Бодина, В.Л. Голубева, Л.Д. Серова, К.Г. Каверина, И.А. Суворова, Е.В. Титова, Л.И. Новикова, В.В. Белова, И.О. Хахунова, Т.А. Чулок, Т.Н. Баталова

Российский НИИ геронтологии МЗ РФ, Москва.

Z.K.Bodina, V.L.Golubeva, L.D.Serova, K.G.Kaverina, I.A.Suvorova, E.V.Titova, L.I.Novikova, V.V.Belova, I.O.Khakhunova, T.A.Tchulok, T.N.Batalova

The Russian gerontology research institute, Ministry of Health, Russian Federation, Moscow.

В В Е Д Е Н И Е

Особое место в клинической практике занимают препараты иммуноглобулинов, получаемые из иммунной плазмы крови животных-доноров: кроликов, коз, лошадей. К числу таких препаратов относятся антилимфоцитарные и антиtimoцитарные (АЛГ/АТГ) иммуноглобулины, обладающие выраженным иммуносупрессивным действием. За рубежом широко известны Атгам (США), Лимфоглобулин и Тимоглобулин (Франция), АТГ-Фрезениус (Германия), которые до настоящего времени остаются препаратами первой линии в лечении апластической анемии, а также широко используются для купирования кризов отторжения при пересадке органов и тканей. Действующим началом этих препаратов является иммуноглобулин класса G.

В России таким препаратом является Антилимфолин-Кз (козий), единственный отечественный антиtimoцитарный иммуноглобулин, производимый по оригинальной технологии в РНИИ геронтологии Минздрава России. Препарат с эффективностью применяется в гематологии для лечения апластической анемии как в виде монотерапии, так и в сочетании с сандиммуном, а также в трансплантологии для профилактики и лечения кризов отторжения.

Известно, что на любую инфекцию организм человека отвечает образованием антител, прежде всего класса IgM, благодаря которым активизируется лизис бактериальных клеток и нейтрализуются токсины. К числу лекарственных препаратов, обогащенных антителами класса IgM, относятся Пентаглобин и Интраглобин

фирмы Biotest /2,3/, которые применяют при тяжелых общих бактериальных инфекциях с септическими и токсическими осложнениями.

В РНИИ геронтологии в настоящее время отработывается технология производства и исследуется специфическая активность препарата антиtimoцитарного иммуноглобулина – Антилимфолина с антимикробной направленностью, сочетающего в себе иммуносупрессивное и антимикробное действие. Применение в клинической практике такого препарата может стать эффективным средством выбора, поскольку иммуносупрессивная терапия, подавляя иммунологическую реактивность больного, существенно повышает риск возникновения у него вторичных инфекций, а применяемые в таких ситуациях антибиотики не всегда эффективны и, кроме того, еще более ослабляют иммунный статус больного /1,6/.

В технологическом процессе получения специфических иммуноглобулинов из плазмы крови животных одной из важнейших стадий, определяющей лечебную эффективность препарата, является стадия получения иммунного сырья с высокими титрами специфических антител. Для этой цели необходима разработка эффективной схемы иммунизации животных, отработка режима их содержания, включающего рациональное кормление, контроль состояния периферической крови, профилактику и лечение заболеваний, заготовку иммунного сырья, отвечающего определенным требованиям. Именно этот этап технологической схемы явился предметом настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для производства препарата антитимоцитарного иммуноглобулина Антилимфолин-Кз институт содержит стадо коз-доноров в возрасте 1-10 лет, находящихся на регламентированном рационе питания.

Для получения иммунного сырья, содержащего антитимоцитарные и антимикробные антитела, из стада коз-доноров иммунной плазмы для получения Антилимфолина-Кз, была выделена группа из 14 коз обоего пола в возрасте 1-1,5 лет. В качестве антигенного материала использовали взвесь клеток тимусов человека в 0,9% растворе натрия хлорида, коммерческую поликомпонентную вакцину ВП-4, включающую *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, разработанную НИИВС им. И.И.Мечникова для лечения гнойно-септических инфекций верхних дыхательных путей и для иммунизации людей с целью получения гипериммунной плазмы человека направленного действия /4,5/. Дополнительно, для вакцинации применяли очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин.

Тимоциты получали из вилочковых желез умерших в результате асфиксии или родовой травмы новорожденных.

Для получения высоких титров антитимоцитарных антител проводили вначале первичную, затем плановую (поддерживающую) иммунизации. Животным 6-кратно с определенными интервалами в мягкие ткани задних конечностей (в две точки) вводили по 1мл внутримышечно клеточную взвесь, содержащую 3×10^8 /мл жизнеспособных тимоцитов. Первое введение делали одновременно с полным адьювантом Фрейнда. Через две недели после последней инъекции тимоцитов исследовали титр специфических антител. Поддерживающую иммунизацию проводили 1 раз в месяц в течение всего периода работы с животными.

Титр антитимоцитарных антител определяли в лимфоцитотоксическом тесте. Для получения плазмы, содержащей антибактериальные и антитимоцитарные антитела, применяли ту же схему иммунизации коз, только к взвеси тимоцитов добавляли коммерческую вакцину ВП-4 в постепенно увеличивающейся дозировке от 0,2 до 1,0 мг/мл и очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин в количестве от 0,2 до 1,0 мл. При этом взвесь тимоцитов и вакцину вводили одновременно, но в разных шприцах.

Титры антител к *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichiae coli* и *Klebsiella pneumoniae* определяли в реакциях пассивной гемагглютинации (РПГА) и непрямого иммуноферментного анализа (ИФА). В РПГА использовали эритроцитарные диагностикумы производства НИИВС им. И.И.Мечникова, сенсibilизированные антигенами, входящими в состав вакцины. Реакцию ставили макрометодом. При использовании метода непрямого ИФА компонентами вакцины ВП-4 (*Kl. pneumoniae*, *E. coli*

и *Pr. vulgaris* в количестве 10 мкг/мл, а анатоксин *St. aureus* – 100 мкг/мл) сенсibilизировали полистирольные планшеты с повышенной сорбционной емкостью отечественного производства (фирма Биомедикал, Москва). Конъюгат кроличьих иммуноглобулинов анти-IgG человека, перекрестно реагирующий с IgG козы, использовали в разведении 1:400.

Через 2 недели после завершения первичной иммунизации производили заготовку крови.

Плазму отделяли плазмоэкстрактором в контейнер-спутник, герметизировали, наклеивали этикетки, регистрировали в журнале, замораживали в морозильной камере при температуре не выше минус 20 °С и хранили до использования в технологическом процессе получения антитимоцитарного иммуноглобулина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Многолетние наблюдения за животными-донорами показали, что состав крови коз в основном постоянен на протяжении 5-7 и даже 10 лет (6 коз) донорства. Содержание белка (50-70г/л), концентрация гемоглобина (90-145г/л), величина гематокрита (25-45об/%), количество эритроцитов ($3,0-4,6 \times 10^{12}$ /л) и лейкоцитов ($3,8-12,1 \times 10^9$ /л) у животных определяли в пределах физиологической нормы. Без патологических изменений оставалась и лейкоцитарная формула крови коз.

После первичной иммунизации не все животные давали одинаковый иммунный ответ. Титр антитимоцитарных антител в плазме крови большинства иммунизированных коз определялся не ниже разведений 1:1024 (требуемый нижний предел) – 1: 2048. Однако у единичных коз он был 1:256 - 1:512 (при исходном титре 1:2 - 1:16). В этом случае требовалась дополнительная иммунизация, и через 2-3 месяца титр антитимоцитарных антител достигал необходимого уровня. В течение года наблюдались индивидуальные колебания титра антитимоцитарных антител в пределах 1:256 - 1:4096 не зависимо от сезона и возраста. Доля животных в стаде с низким титром антитимоцитарных антител, как правило, не превышала 12-13 %.

Опыта иммунизации коз вакциной ВП-4 у авторов не имелось. В связи с этим было необходимо отработать дозы и схему иммунизации. Первая попытка иммунизировать коз, используя антигенный материал, включающий максимальную дозу активного вещества в 1 мл взвеси бактерий (1мг), привела к резко выраженной аллергической ответной реакции на введение у всех иммунизируемых животных в виде учащенного дыхания, мышечной дрожи, потери сознания. Два животных погибли, несмотря на принятые меры по купированию аллергической реакции. Анафилактическая реакция коз, вероятно, была связана с одновременным введением большой дозы вакцины с полным адьювантом Фрейнда, что привело к сильному увеличению реактогенности препарата. Вакцина состоит из липополисахаридных комплексов

протей, клебсиеллы и кишечной палочки. Эти антигены сами по себе являются выраженными адьювантами (так называемые, вакцины со встроенным адьювантом) и при использовании их в качестве антигенного материала необходимо учитывать именно эти свойства. Вакцинация коз была приостановлена. Спустя 3 месяца вакцинация была продолжена, но по измененной схеме (с постепенным увеличением дозы вакцины от 0,2 до 1,0 мг/мл). В последующем ни у одного животного реакции на введение вакцины не наблюдалось.

Исследование титров антибактериальных антител в плазме крови коз показало увеличение и сохранение титров антител к протей, клебсиелле, эше-

рихийам у всех животных через 3 месяца после первой однократной вакцинации, при этом титры антител к стафилококку остались без изменений по сравнению с исходными. После завершения первичной иммунизации высокие титры антител имелись ко всем компонентам вакцины, причем к стафилококку титры были выше в группе животных, которые получали стафилококковый анатоксин (табл.1). Введение в схему иммунизации адсорбированного стафилококкового анатоксина было вызвано отсутствием в сыворотке коз иммунного ответа на стафилококк - компонент вакцины.

Таблица 1

Титры антител к условно-патогенным бактериям в сыворотке коз, первично иммунизированных взвесью тимоцитов с вакциной ВП-4 и очищенным адсорбированным стафилококковым анатоксином (РПГА)

Группа коз		Титр антител к условно патогенным бактериям (М+м)				Введение стаф. анатоксина
		<i>P.vulgaris</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	
До иммунизации (n=16)		48±8	36±4	56±8	32±4	
После курса иммунизации	1 группа (n=7)	548±39	297±108	126±87	148±52	-
	2 группа (n=7)	540±117	520±78	730±80	480±117	+

В последующем иммунизация коз антигенным материалом, содержащим взвесь тимоцитов, полную дозу вакцины ВП-4 и очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин, проводилась ежемесячно. Реакций на ревакцинации не наблюдалось.

Анализ иммунных сывороток крови коз в течение 4 лет (при ежемесячной ревакцинации) показал, что титры антибактериальных антител сохраняются (к антигенам *Staphylococcus aureus*, *Escherichiae coli*) и даже увеличиваются в 2-6 раз (к антигенам *Proteus vulgaris*, и *Klebsiella pneumoniae*).

Титры антитимоцитарных антител в те же периоды наблюдения были в пределах 1:512 – 1:4096.

Чтобы определить, как долго сохраняются высокие титры антимикробных антител, козы-доноры после четырехлетней ежемесячной иммунизации были разделены на две группы. Одну группу продолжали ежемесячно иммунизировать смесью антигенов, состоящей из взвеси ти-

моцитов, вакцины ВП-4 и стафилококкового анатоксина. Вторую группу прекратили вакцинировать и вводили ей только тимоциты. Контролем служили интактные козы и козы, иммунизированные только тимоцитами. Титры антител определяли методами РПГА и ИФА. Результаты представлены на рис.1. В контрольной группе коз, которую иммунизировали только тимоцитами, титры антибактериальных антител были относительно невелики. Подобные же результаты были получены в группе интактных животных. Отмечено, что у некоторых животных из потомства от вакцинированных коз исходный титр антител к условно патогенным микробам был выше, особенно к клебсиелле и стафилококку (1:160-1:320), чем у потомства от не вакцинированных животных. В остальных группах наблюдались достоверно высокие титры гемагглютининов на протяжении 6 месяцев наблюдения, независимо от того, продолжали вводить животным вакцину или нет.

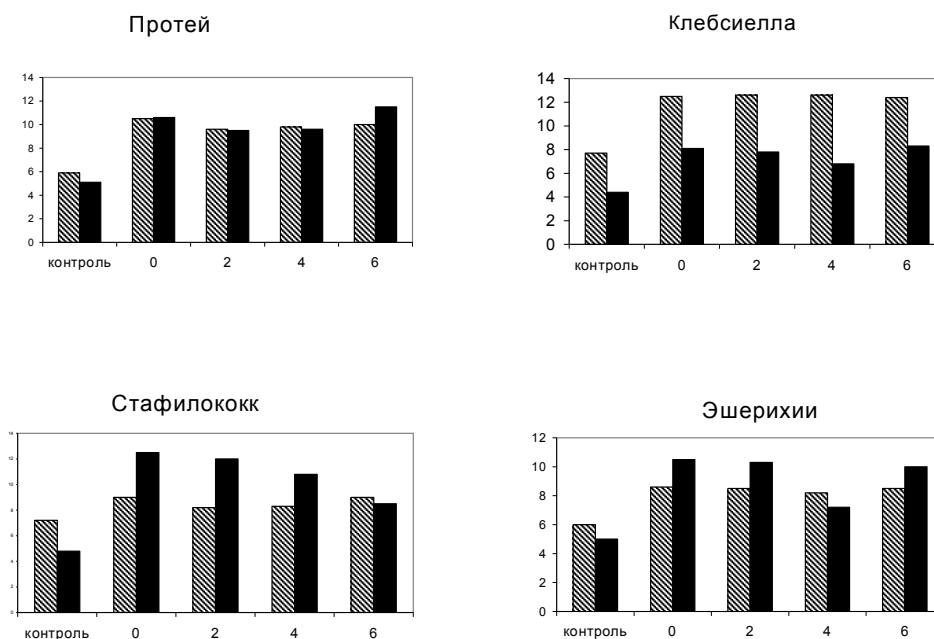


Рис. 1. Уровень антител в плазме крови коз после прекращения иммунизации вакциной ВП-4 (“контроль” - козы, иммунизируемые только тимоцитами);

▨ - РПГА ■ - ИФА

По оси абсцисс – время наблюдения, месяцы.

По оси ординат – титры антител.

Иммунная плазма, заготовленная от этих животных, использовалась при наработке экспериментальных серий Антилимфолина-Кз с антимикробной направленностью.

С целью определения классовой принадлежности антибактериальных антител проведена серия экспериментов по определению титров антител к условно-патогенным бактериям во фракциях, обогащенных IgG и IgM, иммунной плазмы крови коз. Фракционирование плазмы проводилось хроматографически на Сефадексе G-200 в сроки: через 3 месяца

после первой вакцинации коз, через 2 недели после окончания курса первичной иммунизации и спустя 6 месяцев после первичной иммунизации. Анализ результатов эксперимента (табл. 2) показал, что антитела к кишечной палочке, протее, клебсиелле и стафилококку после первичной иммунизации и в дальнейшие сроки наблюдения принадлежат не только к иммуноглобулинам класса G, но и M. При этом наибольшие величины титров антител отмечаются во фракции IgM и в ранние (1: 512 – 1: 1024) и в отдаленные (1:1280 - 1:10240) сроки.

Таблица 2

Титры антибактериальных антител (РПГА) сывороток крови коз и в их фракциях (обогащенных IgM и IgG)

Срок взятия крови	Исследуемые фракции	<i>P. vulgaris</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. Coli</i>
После 1-ой вакцинации	Сыворотка*	274±95	200±38	211±79	183±37
	IgM	256-512	256	256	16-64
	IgG	32-128	2	4	4
После курса иммунизации	Сыворотка*	548±40	126±87	297±108	148±52
	IgM	512-1024	256-512	512	512
	IgG	64-128	16-32	4-32	8-128
После ревакцинаций	Пул**	5120	160	2560	1280
	IgM	10240	320	5120	1280
	IgG	640	20	80	640

* Титр сывороток (M ± m) 7 коз;

** пул из образцов от 7 коз.

О Б С У Ж Д Е Н И Е

Исследования специфической активности иммунной плазмы, полученной в результате применения схем иммунизации коз тимоцитами или тимоцитами в смеси с коммерческой поликомпонентной вакциной ВП-4 и очищенным адсорбированным стафилококковым анатоксином, показали эффективность этих схем в формировании у коз-доноров антител с высокой специфической активностью. Долговременное (более 8 лет) наблюдение за животными-донорами иммунного сырья показало, что базовый антитимоцитарный иммунный ответ, получаемый у коз после первичной иммунизации, необходимо поддерживать ежемесячной реиммунизацией взвесью тимоцитов. Допустимо увеличение интервала между реиммунизациями до 2 месяцев не более 1-2 раз в год. Присутствие в стаде более 10% животных с постоянно низкими цифрами (не респондеры) диктует необходимость их выбраковки.

Наблюдение за результатами иммунизации группы коз взвесью тимоцитов в комплексе с вакциной ВП-4 и стафилококковым анатоксином, свидетельствует о том, что нет необходимости ежемесячного введения животным вакцины, поскольку после прекращения ее введения в крови животных обнаруживалась циркуляция специфических антибактериальных антител, по крайней мере, в течение 6 месяцев после последней иммунизации. Это позволило изменить схему иммунизации животных, сократив число ревакцинаций до двух в год. При этом, иммунизация тимоцитами должна проводиться ежемесячно.

Тщательный отбор здоровых животных-доноров, полноценное кормление, контроль состояния коз и периферической крови и своевременная коррекция выявленных нарушений (например, снижение уровня гемоглобина), разработанные схемы первичной и поддерживающей иммунизации животных - необходимые факторы при заготовке высококачественного иммунного сырья, являющегося основой производства эффективного препарата антитимоцитарного иммуноглобулина.

Применение для иммунизации коз в сочетании с тимоцитами вакцины ВП-4 позволяет получать иммунную плазму крови животных с высокими титрами антибактериальных антител, которые представлены, в основном, иммуноглобулинами класса М. Это подтверждается и данными литературы. Использование такого сырья в производстве приводит к получению препарата иммуноглобулинов, эффективного при лечении иммунодефицитных состояний, осложненных инфекцией.

Литература

1. Бодрова Г.В., Хватов В.Б., Кобзева Е.Н. и др. Иммунная антиоксидантная противосинегнойная плазма. Способ получения и опыт клинического использования. В: Т.В.Голосова (ред.). Новое в трансфу-

зиологии, вып 11. Екатеринбург, НКО "Вирус-Тест" ассоциации больных гемофилией, 1995, с.19-26.

2. Киселева И.А., Анастасиев В.В., Савкина М.А. и др. Рациональное использование иммунного потенциала сыворотки при создании технологий получения ареактивных препаратов иммуноглобулинов. В: В.Н. Мигунов (отв. ред.). Препараты крови для лечения и профилактики заболеваний человека. М., ЦНИИВС им. И.И.Мечникова, 1989, с. 51-56.

3. Лапук В.А., Алешкин В.А., Черкасов И.А. Разработка подходов к производственному получению иммуноглобулин М-содержащих внутривенных препаратов. В: Т.В.Голосова (ред.). Новое в трансфузиологии, вып 21. М., НКО "Вирус-Тест" ассоциации больных гемофилией, 1998, с.77-80.

4. Мансурова Н.Л., Чуприна Р.П. и др. Антигенспецифическая активность поликомпонентной вакцины при оральном и подкожном введении. Журн. микробиол. 1995, № 1: 37-40.

5. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. Журн. пульмонологии. 1995, № 2: 55-61.

6. Шабалин В.Н. Иммуноглобулины антилимфоцитарного действия. Докт. дисс., Л., 1974, с. 159-254.

РЕЗЮМЕ

В клинической практике особое место занимают антитимоцитарные иммуноглобулины, обладающие иммуносупрессивным действием и получаемые из иммунной крови животных-доноров: кроликов, коз, лошадей. К числу таких препаратов относится выпускаемый в Российском НИИ геронтологии Антилимфолин козий. Препарат используется в гематологии и трансплантологии.

В настоящее время обрабатывается технология производства Антилимфолина с антимикробной активностью, сочетающего в себе иммуносупрессивное и антимикробное действие. Применение в клинической практике такого препарата может стать эффективным средством выбора, поскольку иммуносупрессивная терапия повышает риск возникновения у больного вторичных инфекций.

В технологическом процессе получения специфических иммуноглобулинов из плазмы крови животных одной из важнейших стадий, определяющей эффективность препарата, является получение иммунного сырья с высокими титрами специфических антител. Авторами разработана эффективная схема иммунизации животных тимоцитами (для производства Антилимфолина козьего) и тимоцитами в сочетании с коммерческой поликомпонентной вакциной (ВП-4) из антигенов *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, и очищенным адсорбированным стафилококковым анаток-

сином (для производства Антилимфолина козьего с антимикробной активностью). Эта схема позволяет получать иммунное сырье, отвечающее определенным требованиям и имеющее высокие титры антитимоцитарных и антибактериальных антител.

Ключевые слова: ксеногенный иммуноглобулин, Антилимфолин, козы, иммунное сырье.

RESUME

In clinical practice the special place is taken by antythymocyte immunoglobulins with immunosuppressive activity obtained from the immune blood of the animal-donors: rabbits, goats, horses. One of such preparations is the Antilympholin-goat produced by the Russian gerontology research institute. This preparation is applied in gematology and transplantology.

The "know-how" of an Antilympholin with immunosuppressive and antimicrobial activity is developed now. The applying in clinical practice of such drug can

become an effective means of choice, as the immunosuppressive therapy followed by the risk of appearance in patients of secondary taints.

In a process of manufacturing of particular immunoglobulins from an animal blood plasma one of the most important stages determining efficiency of a drug is the obtaining of immune raw with high content of specific antibodies. The authors have developed the effective scheme of goat immunization by thymocytes (for production of an Antilympholin-goat) and thymocytes with a commercial multicomponent vaccine (VP-4), which consists of antigens from *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, and furnished adsorbed staphylococcal anatoxin (for production of an Antilympholin-goat with antimicrobial activity). These scheme permits to obtain the immune raw adequate the definite demands and having high content of antythymocyte and antibacterial antibodies.

Key words: a xenogenic immunoglobulin, Antilympholin, goats, immune raw.

ПОДГОТОВКА ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТА «ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ»

А. В. Буран

Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России, г. Москва

В настоящее время идет становление современной нормативной базы в сфере производства лекарственных средств и медицинской техники на основе Правил производства лекарственных средств Европейского Союза (GMP ЕС). Идет освоение этих правил предприятиями-изготовителями фармацевтической продукции, проектными и научными организациями. Принят ряд решений, в которых поставлена задача внедрения Правил GMP в Российской Федерации.

Этот процесс идет в русле общего реформирования системы стандартизации и сертификации в России с учетом Федерального Закона «О техническом регулировании» №184-ФЗ от 27.12.. 2002 г. и подготовки к вступлению России во Всемирную Торговую Организацию (ВТО).

Основным требованием к разрабатываемым стандартам и правилам является их направленность на обеспечение конкурентоспособности продукции и ее соответствия мировому уровню. Средства решения этой задачи - прямое введение международных норм и гармонизация с ними отечественных стандартов.

В этом плане естественным этапом развития процесса внедрения Правил GMP в России является переход от отраслевого стандарта по GMP - ОСТ 42-510-98 к прямому введению в России Правил GMP Европейского Союза.

Со времени принятия ОСТа 42-510-98 прошло четыре года. Он обозначил, в целом, верное направление. В фармацевтической промышленности начато освоение Правил GMP. Ряд предприятий уже вышел на этот рубеж, накоплен определенный опыт работы, формируется комплекс организаций, обеспечивающих внедрение Правил GMP (обучение, проектирование, комплектование, валидацию и пр).

В этих условиях целесообразно сделать следующий шаг: принять Правила производства лекарственных средств Европейского Союза (GMP ЕС) в качестве технического регламента. Работы в этом направлении уже начаты: сформирован Межотраслевой координационный совет по разработке стандартов в области производства и обеспечения качества лекарственных средств, подготовлен Проект программы разработки и внедрения Правил GMP ЕС, рабочая группа в рамках Совета подготовила перевод на русский язык Правил GMP ЕС издания 2002 г. с целью его широкого обсуждения.

В связи с вышеизложенным в статье рассматриваются следующие вопросы:

❖ Организация обеспечения качества лекарственных средств в России;

❖ Требования, выдвигаемые Законом о техническом регулировании к техническим регламентам и соответствие Правил GMP ЕС этим требованиям.

Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России в рамках возложенных на него задач осуществляет экспертизу, стандартизацию, регистрацию, государственный контроль и сертификацию лекарственных средств как отечественного, так и зарубежного производства.

Приказом Минздрава России от 30.11.2001 г. № 425 утверждена новая структура Департамента.

Основными задачами Департамента в сфере обращения лекарственных средств являются:

1. Организация работы по контролю качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, в том числе диагностических, дезинфекционных средств, иммунобиологических препаратов, производимых и ввозимых на территорию России;

2. Проведение государственной регистрации лекарственных средств и составление государственного реестра;

3. Рассмотрение нормативной документации по контролю и медицинскому применению лекарственных средств;

4. Составление и издание государственной Фармакопеи РФ;

5. Координация работы по сбору и обобщению данных о применении, побочных действиях и об особенностях взаимодействия лекарственных средств;

6. Разработка государственного стандарта качества лекарственных средств и государственного информационного стандарта;

7. Разработка правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, правил доклинического и клинического изучения лекарственных средств и осуществление контроля за их соблюдением;

8. Участие в работе по составлению перечней лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача, а также перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств;

9. Выдача заключений о соответствии организации производства лекарственных средств требованиям Федерального закона «О лекарственных средствах» при лицензировании производства лекарственных средств;

10. Участие в работе по государственной регистрации отпускных цен производителей на лекарственные средства, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств;

11. Организация работы по предотвращению поступления к потребителю фальсифицированных лекарственных средств.

Государственная регистрация является одним из важнейших этапов в системе допуска лекарственных средств на фармацевтический рынок с целью обеспечения потребителя качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами. Она включает экспертизу, доклинические и клиниче-

ские исследования, утверждение нормативной документации на лекарственные средства.

Количество зарегистрированных и разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации лекарственных средств составляло на 1.10.2002 г. 16500, и по сравнению с 1997 годом возросло на 22%.

В соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» Минздравом России разработаны и утверждены «Правила государственной регистрации лекарственных средств», ОСТ №91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», Положение о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств, пересмотрены положения о Фармакологическом и Фармакопейном комитетах Минздрава России.

Утверждение перечисленных документов позволило перейти к регистрации отечественных лекарственных средств на предприятие-производитель, ввести единые требования при регистрации отечественных и зарубежных лекарств, упорядочить систему утверждения нормативных документов на отечественные лекарственные средства и усилить контроль за качеством и безопасностью лекарств, выпускаемых на отечественных предприятиях.

В соответствии с установленным порядком экспертиза проводится в Научном Центре экспертизы средств медицинского применения (НЦ ЭСМП) Минздрава России.

Научный Центр экспертизы привлекает к проведению экспертизы экспертов и членов Фармакопейного и Фармакологического комитетов. Экспертизу и испытания медицинских иммунобиологических препаратов проводят ГИСК им. Л. А. Тарасевича и Комитет медицинских иммунобиологических препаратов.

Более десяти лет сфера обращения лекарственных средств развивается в условиях рыночной экономики. Этот период характеризуется резким ростом количества участников фармацевтического рынка, как на этапе производства лекарственных средств, так и на этапе их реализации.

Многие предприятия, получившие лицензию на производство лекарственных средств, впервые приступили к этой работе, не имеют достаточного опыта и профессиональных кадров. Часть из них не имеет собственного отдела обеспечения качества выпускаемой продукции, а работает на основании договоров с другими организациями, что не может полностью гарантировать выпуск высококачественных и безопасных лекарств.

В настоящее время схема лицензирования фармацевтических производителей и аттестации отделов контроля качества включает в себя совместное участие Министерства Здравоохранения, Минпромнауки, а также подведомственных им учреждений.

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 11.02.2002 г. №135 «О лицензировании отдельных видов деятельности»

функции по лицензированию производства лекарственных средств возложены на Минпромнауки России, в то же время за Минздравом России сохраняется проведение инспекционных проверок предприятий-производителей лекарственных средств и выдача, в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», заключений о соответствии организации производства и контроля качества лекарственных средств ОСТу 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".

Учитывая жесткие сроки внедрения правил GMP, а также прямую зависимость качества лекарственных средств от соблюдения данных правил, Минздрав России обращает особое внимание на выполнение предприятиями планов по переходу на стандарт GMP, в том числе на наличие на предприятиях внутрипроизводственной системы контроля качества лекарственных средств, включающей лаборатории по контролю качества выпускаемой продукции.

Увеличение лабораторий ОКК, аккредитованных Минздравом России в установленном порядке, положительно отразилось на уменьшении распространения на фармацевтическом рынке продукции ненадлежащего качества.

По сравнению с 2000 годом количество забракованных в 2001 году лекарственных средств уменьшилось на 24%, в том числе: по отечественным лекарственным средствам на 24%; по лекарственным средствам, поставляемым в Россию из государств СНГ и Балтии на 25%; по зарубежным лекарственным средствам на 23%.

В конце XX столетия мировое сообщество столкнулось с очень серьезной и сложной проблемой - проникновением на фармацевтический рынок фальсифицированных лекарственных средств.

По определению ВОЗ: фальсифицированным является тот медикамент, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или источника. Фальсификация может относиться как к фирменным, так и к воспроизведенным препаратам и фальсифицированная продукция может включать в себя изделия с надлежащими ингредиентами, без активных ингредиентов, с недостаточным количеством активного ингредиента или с поддельной упаковкой.

Применение таких препаратов может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья человека, так как фальсифицированная продукция не проходит предусмотренный для легальной продукции контроль при ее производстве и реализации.

В настоящее время Россия столкнулась с проблемой появления на фармацевтическом рынке фальсифицированных лекарственных средств.

Динамика выявления фальсифицированных лекарств по годам представлена в таблице.

В сложившихся условиях особое значение приобретает организация производства и контроля качества лекарственных средств, выпускаемых предприятиями-производителями в соответствии с отрас-

левым стандартом GMP, утвержденным Минздравом России в 1998 году.

Подписан совместный приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Министерства экономики Российской Федерации «О введении в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», который предусматривает поэтапный переход российских предприятий на GMP в полном объеме до 31 марта 2005 года, а для предприятий, производящих субстанции - до 2008 года.

Минздрав России поручил Органам по сертификации лекарственных средств в субъектах Российской Федерации взять на контроль работу предприятий, расположенных на курируемой ими территории, по разработке планов мероприятий по поэтапному внедрению ОСТа.

По состоянию на 10 марта 2002 года планы мероприятий представили более 200 предприятий (около 30 % от общего количества предприятий).

В связи с предстоящим введением Федерального закона «О техническом регулировании» и общего реформирования системы стандартизации и сертификации в России встает вопрос о замене ОСТа 42-510-98, регламентирующего правила производства лекарственных средств, срок действия которого истекает в конце будущего года, на другой документ, полностью соответствующий нормам нового закона.

Согласно положениям Закона о техническом регулировании к техническим регламентам предъявляются следующие требования:

❖ Технические регламенты с учетом степени риска причинения вреда устанавливают **минимально необходимые требования**, обеспечивающие безопасность в отношении продукции, процессов производства, эксплуатации и утилизации (Ст. 8 пп.1-2).

❖ Технический регламент содержит требования к характеристикам продукции, процессам производства, эксплуатации, утилизации, а **не к конструкции и исполнению**, за исключением случаев, при которых не обеспечивается достижение целей разработки технического регламента, указанных в п. 1 статьи 6 настоящего Федерального Закона (Ст. 8 п.3).

❖ Технический регламент может включать самостоятельные разделы, содержащие требования к характеристикам продукции, а также разделы, содержащие требования к процессам производства, эксплуатации и утилизации (ст. 8 п.3).

❖ Обязательные требования к техническим характеристикам продукции, процессам (методам) производства, эксплуатации и утилизации, формам и схемам оценки соответствия, содержащиеся в технических регламентах, являются исчерпывающими, имеют прямое действие на всей территории РФ и не могут быть изменены иначе, как путем внесения изменений и дополнений в соответствующий технический регламент (Ст. 8 п.3).

❖ При наличии соответствующих Международных стандартов они используются полностью или

частично в качестве основы для разработки проектов технических регламентов (Ст. 8 п.4).

Таким образом, технический регламент является документом прямого действия, устанавливающим минимально необходимые требования к осуществлению процесса производства и качеству продукции и опирающимся на существующие международные нормативные документы и стандарты. При этом, исходя из положений данного закона, устанавливается, что технические регламенты не должны содержать излишне детализированные требования или технические характеристики, которые могут ограничивать пути достижения производителями целей, определенных в данном регламенте.

На первом организационном заседании Межотраслевого координационного совета, состоявшемся в ноябре 2002 года в рамках Департамента при участии представителей Госстандарта, Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений, заводоизготовителей и других заинтересованных сторон было проведено обсуждение принципов, на которые следует опираться при разработке проекта технического регламента по правилам производства лекарственных средств. В результате состоявшейся дискуссии было решено взять за основу проекта регламента правила GMP ЕС, как наиболее полно отражающие все аспекты производства и контроля качества лекарственных средств.

Требования Федерального закона РФ «Об основах технического регулирования в Российской Федерации» к техническому регламенту

1. Ст.8 пп.1-2.

Технические регламенты с учетом степени риска причинения вреда устанавливают **минимально необходимые** требования, обеспечивающие безопасность в отношении продукции, процессов производства, эксплуатации и утилизации.

2. Ст.8 п.3.

Технический регламент содержит требования к характеристикам продукции, процессам производства, эксплуатации и утилизации, **а не к конструкции и исполнению**, за исключением случаев, при которых не обеспечивается достижение целей разработки технического регламента, указанных в п.1 статьи 6 настоящего ФЗ.

3. Ст. 8 п.3.

Технический регламент может включать самостоятельные разделы, содержащие требования к

Правила GMP ЕС определяют в самой общей форме требования к производителям средств медицинского применения, устанавливая идеологию производства и обеспечения качества лекарственных средств. В существующих 17 приложениях определяются требования и нормы для отдельных категорий лекарственных средств, осуществления специальных процессов производства и конкретные правила осуществления деятельности по обеспечению качества продукции.

В заключении хочется еще раз подчеркнуть, что введение правил GMP ЕС в качестве технического регламента, подкрепленного соответствующими стандартами Международной организации по стандартизации (ИСО), и замена им существующего ОСТа 42-510-98 идут в русле общемировой тенденции гармонизации требований к фармацевтическим продуктам: регистрационных, фармакопейных, правил GMP и т.п.

Внедрение технического регламента на основе GMP ЕС продвинет Россию в направлении предоставления ей механизмов взаимного признания результатов контроля качества лекарственных средств в целях совершенствования схемы обеспечения качества лекарственных средств и содействия международной торговле ими.

характеристикам продукции, а также разделы, содержащие требования к процессам производства, эксплуатации и утилизации.

4. Ст.8 п.3.

Обязательные требования к техническим характеристикам продукции, процессам (методам) производства, эксплуатации и утилизации, формам и схемам оценки соответствия, содержащиеся в технических регламентах, являются исчерпывающими, имеют прямое действие на всей территории РФ и не могут быть изменены иначе, как путем внесения изменений и дополнений в соотв. ТР.

5. Ст.8 п.4.

При наличии соответствующих Международных стандартов они используются полностью или частично в качестве основы для разработки проектов технических регламентов.

