

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY

№ 3 (9) 2012 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
The First Sechenov Moscow State Medical University
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
здание Научно-исследовательского центра,
левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции

(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: Г.В. Кондрашов

Выпускающий редактор: И.А. Емелин

Верстка: Е.В. Комарова

Корректор: В.А. Буня

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Формат 60x90 1/8. Печ. л. 8,5.

Печать цифровая. Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии Издательства Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в электронном виде из журнала
«Сеченовский вестник» допускается только
с письменного разрешения учредителя и издателя

Главный редактор
Editor-in-Chief

П.В. Глыбочко *P.V. Glybochko*

Заместитель главного редактора
Deputy Editor-in-Chief

В.Н. Николенко *V.N. Nikolenko*

Ответственный секретарь
Executive Secretary

Ю.В. Несвижский *Yu.V. Nesvizhsky*

Редакционная коллегия
Editorial Collegium

О.И. Адмакин	O.I. Admakin
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva
И.Н. Денисов	I. N. Denisov
Н.Н. Камынина	N.N. Kamynina
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky
В.П. Подзолков	V.P. Podzolkov
Г.В. Раменская	G.V. Ramenskaya
В.А. Решетников	V.A. Reshetnikov
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov
С.В. Смердин	S.V. Smerdin
В.В. Фомин	V.V. Fomin
И.М. Чиж	I.M. Chizh
Е.В. Ших	E.V. Shikh

Редакционный совет
Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev
А.А. Баранов	A.A. Baranov
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin
С.В. Готье	S.V. Gotje
И.И. Дедов	I.I. Dedov
Н.А. Лопаткин	N.A. Lopatkin
Н.А. Мухин	N.A. Mukhin
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov
В.И. Чиссов	V.I. Chissov
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno

ISSN 2218-7332

УРОЛОГИЯ
UROLOGY

-
- | | | |
|--|-----------|--|
| <p><i>П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, М.Е. Чалый, О.А. Усачева</i></p> <p>Персонализированный подход к оценке андрогенного статуса мужчин с варикоцеле</p> | 4 | <p><i>P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, M.E. Chaly, O.A. Usachyova</i></p> <p>Personalized approach to the assessment of the androgenic status of men with ramex</p> |
| <p><i>Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, Л.Г. Спивак</i></p> <p>Новая парадигма лечения хронического простатита как профилактики развития гиперплазии предстательной железы</p> | 7 | <p><i>Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko, L.G. Spivak</i></p> <p>A new paradigm in treatment of chronic prostatitis as prevention of development of prostatic hyperplasia</p> |
| <p><i>Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, Ю.Б. Казиров</i></p> <p>Нейрогенные дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП)</p> | 15 | <p><i>Yu.G. Alyaev, Z.K. Gadzhieva, Yu.B. Kazilov</i></p> <p>Neurogenic dysfunctions of lower urinary tract (NDLUT)</p> |
| <p><i>Ю.Э. Азимова, А.З. Винаров, Г.Р. Табеева</i></p> <p>Головная боль, связанная с сексуальной активностью: описание случая и обзор литературы</p> | 25 | <p><i>Yu.E. Azimova, A.Z. Vinarov, G.R. Tabeeva</i></p> <p>The headache associated with sexual activity: a case report and literature review</p> |

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

-
- | | | |
|---|-----------|---|
| <p><i>И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Ю.И. Кулинич, А.Ю. Савченко</i></p> <p>Изучение кишечной проницаемости в условиях <i>in vitro</i> на монослое эпителиальных клеток CACO-2 (Обзор)</p> | 31 | <p><i>I.E. Shokhin, G.V. Ramenskaya, Yu.I. Kulinich, A.Yu. Savchenko</i></p> <p>The study of intestinal permeability <i>in vitro</i> on a monolayer of epithelial CACO-2 cells (review)</p> |
| <p><i>Н.И. Кузнецова, Г.В. Раменская</i></p> <p>История и современность токсикологической химии. совершенствование преподавания дисциплины «Токсикологическая химия» на кафедре Фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова</p> | 36 | <p><i>N.I. Kuznetsova, G.V. Ramenskaya</i></p> <p>The past and the present of toxicological chemistry. improving of teaching Toxicological chemistry on the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov</p> |
| <p><i>А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес</i></p> <p>Особенности проведения I фазы клинических исследований лекарственных средств</p> | 41 | <p><i>A.Yu. Savchenko, G.V. Ramenskaya, V.G. Kukes</i></p> <p>The specific features of the phase I of clinical investigations of drugs</p> |

Е.С. Мельников, М.В. Белова
Разработка методики лабораторной диагностики острых отравлений гипотензивными лекарственными средствами

46

E.S. Melnikov, M.V. Belova
Development of a method for laboratory diagnostics of acute hypotensive drugs poisoning

О.А. Таширова, В.В. Смирнов, А.М. Власов, М.Р. Хаитов, Г.В. Раменская

50

O.A. Tashirova, V.V. Smirnov, A.M. Vlasov, M.R. Haitov, G.V. Ramenskaya

Разработка и валидация методики количественного определения тиамин в плазме крови методом LC-MS с целью проведения исследования биоэквивалентности

The development and validation of methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma by means of LC-MS method providing studies of bioequivalence

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

CLINICAL PHARMACOLOGY

К.А. Гямджян, М.Л. Максимов

55

K.A. Ghyamdzhyan, M.L. Maksimov

Ингибиторы апф и блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: что выбрать?

Ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the treatment of cardiovascular disease: what to choose?

«ОРГАНИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ В ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЕ» ORGANIZATION OF TEACHING ACTIVITIES IN HIGH MEDICAL SCHOOL

О.М. Коломиец, М.А. Фокина, Е.С. Егорова

61

O.M. Kolomiets, M.A. Fokina, E.S. Egorova

Психолого-педагогические условия повышения уровня подготовки студентов медицинских вузов

Psychological-pedagogical conditions of the improvement of medical students level of knowledge

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

ACADEMIC LIFE

Материалы научно-практической конференции «Особенности оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии»

66

The materials of scientific-practical conference «The peculiarities of assessment of drug safety for pediatrics»

Материалы научного мероприятия «круглый стол «Доклиническая и клиническая оценка безопасности воспроизведенных препаратов (генериков)» (тезисы докладов)

74

Materials of scientific event «Round table «Preclinical and clinical evaluation of safety of generics» (abstracts)

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ
уронефрологии и репродуктивного здоровья человека,
заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

М.Е. Чалый,
д.м.н., профессор кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

О.А. Усачева,
аспирант кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof., rector of the First
MSMU named after I.M. Sechenov

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist
of RF, director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health, head of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.E. Chaly,
MD, prof. of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

O.A. Usachyova,
post-graduate student of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА МУЖЧИН С ВАРИКОЦЕЛЕ PERSONALIZED APPROACH TO THE ASSESSMENT OF THE ANDROGENIC STATUS OF MEN WITH RAMEX

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Геннадьевич Аляев, директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, заведующий кафедрой урологии

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)

Телефон: 8 (499) 248–71–00

E-mail: avinarov@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. Данная статья посвящена проблемам персонализированного подхода к оценке андрогенного статуса мужчин с варикоцеле.

Annotation. The article under consideration deals with the problems of personalized approach to the assessment of the androgenic status of men with ramex.

Ключевые слова. Варикоцеле, андрогенный статус мужчины, сперматогенная функция.

Key words. Ramex, androgenic status of a man, spermatogenic function.

Варикоцеле — расширение вен семенного канатика (гроздевидного сплетения). Варикоцеле возникает у мальчиков в период полового созревания (пубертата) — во время интенсивного роста половых органов (яичек, предстательной железы и др.) и формирования сперматогенеза. Международный код идентификации — ICD Code 456.4.

Профессиональная Ассоциация Андрологов России предлагает «Проект стандартов диагно-

стики и лечения мужского бесплодия» (2000), где определяются основные положения диагностики и лечения варикоцеле (цитируется по первоисточнику):

1. Варикоцеле наблюдается в 15% общей популяции мужчин.

2. Сочетание варикоцеле и первичного бесплодия наблюдается в 35%, вторичного бесплодия и варикоцеле — 80%.

3. В 78% пациентов диагноз варикоцеле 1 степени устанавливается при физикальном обследовании.

4. В 22% для определения диаметра вен и венозного рефлюкса при варикоцеле 1 степени требуется проведение дополнительных ультразвукографических исследований.

5. Сочетание клинически выраженного левостороннего варикоцеле и невыраженного варикоцеле справа, что встречается у 30–50% пациентов, требует выполнения двусторонней операции.

6. Между степенью выраженности варикоцеле и качеством эякулята прямая корреляция отсутствует.

7. Между степенью варикоцеле и степенью снижения фертильности прямая корреляция отсутствует.

8. При сочетании варикоцеле и любых других клинических и лабораторных изменений, за исключением обструктивной симптоматики и эякуляторной дисфункции, первым этапом целесообразно провести лечение варикоцеле.

Учитывая положения, предложенные профессиональной ассоциацией андрологов России, оперативное вмешательство остается «золотым» стандартом лечения варикоцеле. Сдержанный подход к оперативному лечению рекомендуется ВОЗ (1993, 1997). В последние 2 десятилетия нарастает мнение, что в патогенезе варикоцеле существенную роль играет дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В норме экстрагипоталамическая ЦНС регулирует гипоталамическую активность с помощью нейротрансмиттеров. Гипоталамус в пульсовом режиме выделяет гонадотропин — рилизинг гормон (ГнРГ), под влиянием которого гипофиз синтезирует и выделяет лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гонадотропины. ФСГ действует на клетки Сертоли (открыл Enrico Sertoli в 1865 г.), стимулируя синтез протеинов и сперматогенез. ЛГ воздействует на клетки Лейдига, (открыл Franz Leydig в 1850 г.), стимулируя синтез тестостерона. Регуляция синтеза гонадотропинов происходит по механизму обратной связи [1].

Яички являются источником 95% тестостерона, циркулирующего в крови здорового мужчины, внегонадный синтез андрогенов осуществляется в надпочечниках. Различают общий тестостерон, который связан с белками плазмы крови и свободный на долю которого приходится 1–2%. Эффекты тестостерона обусловлены его конверсией в тканях в активные метаболиты — дегидротестостерон и эстрадиол. Уровень общего тестостерона крови является «дирижером» работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и поддерживается периваскулярным пулом клеток Лейдига, перитубулярный пул последних отвечает за сперматогенез путем насыщения семенных канальцев тестостероном. Начиная со второй половины XX века, за рубежом проводится ряд исследований, посвященных проблеме андрогенодефицита мужчин с варикоцеле. F.

Comhare и A. Vermeulen (1975), наблюдая 10 пациентов с варикоцеле и нарушением половой функции, отметили, что после оперативного лечения уровень тестостерона плазмы крови поднимался с низких цифр (346,2 мкг/л) до нормы. Прямое негативное влияние варикоцеле на морфологию яичка и сперматогенную функцию — возможный вариант патогенеза яичковой недостаточности у инфертильных пациентов, сопряженных с варикоцеле. J.J. Sirvent et al. (1990), оценивая результаты тестикулярной биопсии пациентов с бесплодием, гипогонадизмом и варикоцеле обнаружили структурные изменения эндокриноцитов, которые проявлялись увеличением числа и объема ядер клеток Лейдига, уменьшением объема ядер клеток Сертоли. В материалах Европейской Ассоциации Урологов и в работах отечественных авторов варикоцеле определяется в числе нарушений сопровождающихся гипергонадотропным гипогонадизмом. Но это наблюдается не во всех случаях. Исследователи обращают внимание на вариабельность и несопоставимость уровней гонадотропных гормонов, в частности фолликулостимулирующего гормона в крови пациентов с варикоцеле [1–9].

Недостаточная секреция тестостерона у мужчин с варикоцеле вероятно обусловлена хроническим венозным конгестивным патологическим процессом в органах мошонки, последствие которого не всегда ликвидируются оперативным лечением. Гипогонадизм после оперативного вмешательства развивается у лиц с низким гормон-продуцирующим резервом (совокупность периваскулярного и перитубулярного пула клеток Лейдига).

В настоящее время принято считать, что нормальный уровень тестостерона крови находится в диапазоне от 12 до 30 нмоль/л или 3,50–8,50 мкг/л [2–5]. По данным различных авторов пороговый уровень общего тестостерона крови — от 10 до 12 нмоль/л, однако речь идет о мужчинах старшей возрастной группы, для которых данный диапазон колебаний тестостерона является адекватным. Возрастная инволюция гонад является нормальным физиологическим процессом, который начинается у мужчин старше 30 лет и сам по себе не приводит к развитию гипогонадизма.

Для развития гипогонадизма (исключая врожденные нарушения пола и «гипофизарный» гипогонадизм) необходимы следующие условия:

— Базальный уровень общего тестостерона крови ниже 16–17 нмоль/л в возрасте до 30 лет (низкий гормон-продуцирующий резерв).

— Процент потери общего тестостерона выше 1–2% в год.

— Патология органов мошонки, приводящая к одномоментному снижению уровня тестостерона крови ниже базального на несколько нмоль/л, но не обязательно ниже 12 нмоль/л.

Оценивая уровень тестостерона крови необходимо обращать внимание на следующие нюансы:

— Регистрация сниженного уровня тестостерона в крови является лабораторным показателем, а не диагнозом «гипогонадизм».

— Под диагнозом «гипогонадизм» следует понимать клинические и лабораторные проявления потери или недостаточности гормон-продуцирующей функции гонад.

— Диагноз «гипогонадизм» может быть установлен при выполнении следующих условий: соблюдение правил забора крови и подготовки пациента перед исследованием, двух кратное обследование в течение 14 календарных дней, регистрация у пациента сниженного уровня тестостерона в двух образцах крови с учетом персонифицированного подхода или регистрация уровня тестостерона ниже 12 нмоль/л.

— Персонифицированный подход к оценке андрогенного статуса означает расчет уровня общего и свободного тестостерона индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, ежегодного процента снижения и сопоставления с уровнями гипофизарных гормонов.

— У пациентов репродуктивного возраста персонифицированный подход дополнительно включает исследование эякулята с целью косвенной оценки гормональной насыщенности семенных канальцев и придатка яичка.

— Подтверждение диагноза «гипогонадизм» у пациентов с варикоцеле является показанием к оперативному лечению.

Проблема варикоцеле в настоящее время сохраняет свою актуальность по следующим причинам:

1. Отсутствие централизованного диспансерного наблюдения пациентов с варикоцеле до и после оперативного вмешательства в Государственных Учреждениях Здравоохранения России.

2. Лечение пациентов с нарушением сперматогенеза в не государственных медицинских учреждениях заинтересованных в определенных видах диагностических и лечебных манипуляций.

3. Отсутствие единых стандартов обследования пациентов с нарушением сперматогенеза до оперативного лечения варикоцеле.

4. Отсутствие алгоритмов обследования, лечения и наблюдения пациентов с нарушением спермато-

генеза и/или снижением уровня тестостерона крови после оперативного лечения варикоцеле.

5. Отсутствие персонифицированного подхода к оценке андрогенного статуса мужчин репродуктивного возраста.

Трудность установки диагноза «гипогонадизм» у лиц молодого возраста обусловлена стереотипом «гипогонадизм это снижение уровня тестостерона крови ниже 12 нмоль/л». Нужно учитывать, что в гонадах, не претерпевших возрастной инволюции, гипогонадизм может манифестировать на более высоких показателях тестостерона крови. После оперативного вмешательства он в большинстве случаев носит обратимый характер при условии правильно подобранной терапии. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволит своевременно назначить консервативное лечение, которое необходимо как средство реабилитации в условиях новой гемодинамики у мужчин с низким гормон-продуцирующим резервом.

Список литературы

1. *Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В.* Андрология. — СПб.: Медиа-Пресс, 1999. — С. 260–267.
2. *Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Григорян В.А.* Нарушения репродуктивной функции у мужчин // Практическое руководство. — М., 2006.
3. *Артифексов С.Б., Одинцов А.А., Артифексова А.А.* Особенности морфофункциональных характеристик половых клеток у больных варикоцеле // Проблемы репродукции. — 1998. — № 4. — С. 19–22.
4. *Божedomов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Х.* Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Ч. 1–11 // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — № 1. — С. 72–88.
5. *Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Ахведиани Н.Д.* Половые расстройства у мужчин. — М., 2012.
6. *Кондаков В.Т., Пытков М.И.* Варикоцеле. — М.: «ВИДАР-М», 2000. — С. 91.
7. *Лопаткин Н.А.* Руководство по урологии. — М.: Медицина, 1998. — Т. 2. — С. 207–219.
8. *Першуков А.И.* Динамика изменений эякулята после оперативного и консервативного лечения больных варикоцеле и везикулитом // Укр. химиотер. журнал. — 2000. — С. 41.
9. *Тер-Аванесов Г.В.* Андрологические аспекты бесплодного брака // Практическое руководство. — М., 2000.

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ
уронефрологии и репродуктивного здоровья человека,
заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья
человека, профессор кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Ю.Л. Демидко,
д.м.н., заведующий кабинетом уродинамической
диагностики университетской клинической больницы
№ 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Л.Г. Спивак,
младший научный сотрудник научной группы при
кафедре урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist
of RF, director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health, head of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, deputy director for scientific work of the Research
centre of uronephrology and reproductive health,
prof. of the chair of urology of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

Yu.L. Demidko,
MD, head of the cabinet of urodynamic diagnosis
(University Hospital № 2) of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

L.G. Spivak,
minor researcher of scientific group of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

НОВАЯ ПАРАДИГМА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА КАК ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

A NEW PARADIGM IN TREATMENT OF CHRONIC PROSTATITIS AS PREVENTION OF DEVELOPMENT OF PROSTATIC HYPERPLASIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)
Телефон: 8 (499) 248–72–66
E-mail: avinarov@mail.ru
Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В данной статье рассматриваются новые возможности лечения хронического простатита как профилактики развития гиперплазии предстательной железы.

Annotation. New ways of treatment of chronic prostatitis as prevention of development of prostatic hyperplasia are described in this article.

Ключевые слова. Простатит, гиперплазии предстательной железы, терапия.

Key words. Prostatitis, prostatic hyperplasia, therapy.

Актуальность лечения хронического простатита и гиперплазии предстательной железы (ГПЖ) в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения. Подтверждением этому являются ежегодные съезды Европейской Ассоциации Урологов, на которых

одним из наиболее частых обсуждаемых вопросов является терапия симптомов нижних мочевых путей (СНМП). На конгрессе EAU, имевшем место в 2011 г., одной из наиболее широко освещаемых тем, являлась терапия СНМП растительными экстрак-

тами [0]. Это в очередной раз подтверждает постоянно возрастающую популярность фитотерапии во всем мире.

Комплексная терапия хронического простатита и своевременное начало терапии гиперплазии предстательной железы — заболевания, носящего прогрессирующий характер — является ключом к успеху в контроле над симптомами нижних мочевых путей [0–0]. Прогрессирующий характер гиперплазии предстательной железы подтверждается многочисленными исследованиями, в которых число мужчин, отмечающих синдром нижних мочевых путей, колеблется от 40 до 90% в возрастной группе от 50 до 80 лет и старше [0]. Именно прогрессия симптомов, непосредственно связанная с прогрессией пролиферации аденоматозной ткани простаты, побудила нас определить возможный способ профилактики гиперплазии предстательной железы.

Одним из важных аспектов, свидетельствующих об актуальности профилактики рецидивов хронического простатита, является этиологическая взаимосвязь воспалительного процесса в ткани предстательной железы и возникновения гиперплазии в ней [0]. Однако, одной из наиболее сложных задач, которые необходимо решать для достижения успеха в лечении и профилактике гиперплазии, является правильный подбор средства для профилактики. Известные способы профилактики рецидивов хронического простатита, заключающиеся в курсовых назначениях антибактериальных препаратов, альфа-1-адреноблокаторов, сеансах массажа предстательной железы недостаточно эффективны и не влияют на профилактику прогрессирования аденомы простаты [5]. Это связано с тем, что данная терапия не может носить постоянный характер — длительные курсы антибактериальной терапии имеют выраженные нежелательные явления, а терапия альфа-1-адреноблокаторами носит лишь симптоматический характер и не влияет на рост гиперплазии патогенетически. В связи с этим, применение лекарств с целью лечения и профилактики гиперплазии предстательной железы в настоящее время не изучено, существуют только отдельные публикации о предотвращении прогрессии уже развившейся болезни. Основная причина в том, что наиболее распространенные в настоящее время препараты, применяемые для лечения гиперплазии простаты, обладают либо только симптоматическим эффектом, либо, в случае наличия патогенетического механизма действия, небезопасны, влияют на сексуальную функцию и обладают рядом других нежелательных явлений [6]. Это делает обоснованным их применение только при выраженной симптоматике и (или) при наличии достаточного объема гиперплазии простаты. Иными словами — применение этих препаратов для лечения ранних стадий и профилактики гиперплазии простаты не является возможным.

Отдельного внимания заслуживают работы, определившие ряд критериев риска прогрессирования гиперплазии предстательной железы — тех условий, при наличии которых (отдельно или в совокупности) вероятность относительно быстрого наступления клинической симптоматики заболевания достоверно увеличивается по сравнению с теми мужчинами, у которых эти критерии риска отсутствуют.

Основные критерии прогрессии определяются по степени снижения максимальной скорости потока мочи, увеличении объема остаточной мочи и увеличении объема предстательной железы. Дополнительными предикторами прогрессирования заболевания рассматривают частоту возникновения острой задержки мочи или необходимость хирургического лечения. Перспективным критерием в оценке прогрессирования гиперплазии предстательной железы также считается изменение уровня простатического специфического антигена [7].

Наиболее важным признаком прогрессии заболевания с точки зрения субъективной оценки служит изменение балла по шкале IPSS так как именно субъективная оценка больным своего состояния позволяет врачу выбрать наиболее подходящий вариант лечения [8]. Благодаря проведению подобных исследований, появились данные, позволяющие не только доказать прогрессирование заболевания, но и уточнить наиболее вероятные факторы риска развития гиперплазии, такие как, например, возраст, уровень ПСА, объем предстательной железы и другие [9]. Использование данных, полученных в ходе вышеупомянутых исследований, могло бы позволить врачам назначать лечение тогда, когда симптомы заболевания еще не слишком выражены. Наиболее существенными критериями риска прогрессии гиперплазии являются следующие признаки:

1. Возраст старше 45 лет.
2. Оценка симптомов по шкале IPSS не менее 8 баллов.
3. Максимальная скорость мочеиспускания менее 15 мл/с.
4. Объем предстательной железы не менее 30 см³.
5. Простатический специфический антиген более 1,4 нг/мл.
6. Объем остаточной мочи более 50 мл.

Профилактика гиперплазии предстательной железы является актуальным вопросом, так как своевременное постоянное патогенетическое воздействие на данное состояние способно предотвратить его прогрессию.

Как было сказано выше, имеющиеся в арсенале уролога лекарственные средства, применяющиеся для патогенетического лечения ГПЖ, а также методики для профилактики рецидивов хронического

простатита, не могут быть эффективными для профилактики данных заболеваний, за исключением некоторых препаратов, относящихся к группе растительных экстрактов. Им отводится главная роль в решении данного вопроса. Это обусловлено в первую очередь тем, что комплексное действие биологически активных веществ, содержащихся в данных растительных препаратах, применяемых для лечения гиперплазии предстательной железы, является патогенетическим, а, во-вторых, оно обладает высокой безопасностью, низкой токсичностью и низкой аллергенностью. В-третьих, эти препараты все шире применяются для терапии хронического простатита в виду своих противовоспалительных свойств [10–14].

Первые исторические упоминания о применении фитотерапии для лечения симптомов нижних мочевых путей встречаются в 15 в. до н.э. в Египте, а в настоящее время фитотерапия особенно популярна в Европе и ее доля постоянно растет в Западном полушарии. Ежегодные продажи фитотерапевтических препаратов в США составляют более миллиарда долларов [15–17]. В Италии почти в половине случаев при лечении гиперплазии простаты применяют растительные экстракты, а в Германии и Австрии фитотерапевтические препараты — это препараты первой линии при начальных проявлениях симптомов нижних мочевых путей [18,19].

Наиболее изученными фитотерапевтическими агентами в лечении ГПЖ являются экстракты *Serenoa repens* (экстракт плодов североамериканской пальмы ползучей). В связи со сложным составом экстракта *Serenoa repens*, все компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров в фармакокинетических испытаниях. Экстракт *Serenoa repens* обладает максимальным уровнем безопасности, доказанным в проведенных ранее мультицентровых исследованиях. Препарат не влияет на артериальное давление, не ухудшает эректильную функцию, обладает практически абсолютной переносимостью и неограниченной длительностью применения, что важно для любых пациентов, а особенно для тех, кому предстоит принимать терапию многие месяцы и годы [0, 0, 0, 0, 15, 0, 21]. Во-вторых, экстракты *Serenoa repens* обладают комплексным патогенетическим действием, направленным на ингибирование процесса роста гиперплазии простаты и ликвидацию симптомов хронического простатита за счет комплексного противовоспалительного действия. Препарат, к тому же, не снижает уровень ПСА и, соответственно, не маскирует развитие рака простаты, что крайне важно для скрининга данного заболевания [7]. Наиболее широкое распространение среди экстрактов *Serenoa repens* в нашей стране и других странах Восточной Европы на протяжении последних лет приобрел препарат Простамол® Уно [22].

Все известные способы лечения гиперплазии предстательной железы, заключающиеся в назначении лекарственных препаратов, можно разделить на две группы: влияющих на симптомы гиперплазии простаты (симптоматическое лечение) или воздействующих патогенетически на рост ткани предстательной железы (патогенетическое лечение). Иными вариантами терапии являются методики, избавляющие пациента от гиперплазии простаты хирургическим (например, трансуретральная резекция) или малоинвазивным путем (например, термотерапия). К известным способам лечения хронического простатита можно отнести стандартные схемы, заключающиеся в назначении антибактериальной и противовоспалительной терапии и дополняющиеся приемом альфа-1-адреноблокаторов, растительных экстрактов, массажем предстательной железы и физиотерапевтическими методиками.

Однако данные схемы имеют существенный недостаток в виде отсутствия воздействия на предстательную железу в фазе ремиссии с целью максимальной пролонгации последней. Недостатком же известных способов лечения аденомы простаты является отсутствие патогенетического воздействия на прогрессию заболевания на бессимптомных стадиях гиперплазии предстательной железы и отсутствие учета критериев риска прогрессии заболевания, что приводит к назначению лечения в момент, когда клиническая картина влияет на качество жизни больного. Патогенетическая терапия, за исключением определенных растительных препаратов, обладает рядом существенных недостатков: ее применение оправдано лишь при достаточно выраженном объеме гиперплазированной простаты (более 50 см³) и сопровождается зачастую нежелательными явлениями, связанными с нарушениями либидо, эректильной функции и семяизвержения, что было доказано в результате проведения исследования PLESS [23].

Мы поставили перед собой задачу по изучению способа, позволяющего увеличить сроки ремиссии хронического простатита, и при этом профилактически воздействовать на развитие гиперплазии простаты. В связи с доказанной взаимосвязью хронического воспаления в простате и развития гиперплазии в ней, а также ввиду необходимости разработки медикаментозной профилактики рецидивов хронического простатита в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова был проведен ретроспективный анализ эффективности в отношении профилактики рецидивов хронического простатита у пациентов, длительно (более 5 лет) принимавших в этих целях препарат Простамол® Уно в стандартной дозировке (320 мг 1 раз в сутки) в дополнение к традиционной терапии обострений хронического простатита в сравнении с пациентами,

получавшими только традиционную курсовую антибактериальную и противовоспалительную терапию. Выбор стандартной дозировки *Serenoa repens* в 320 мг в сутки является оптимальным согласно данным международных исследований, т.к. при увеличении дозы эффективность не нарастает [23, 24].

Целью ретроспективного исследования была оценка влияния препарата Простамола® Уно на длительность безрецидивного периода хронического простатита и на предотвращение развития гиперплазии предстательной железы (профилактику ГПЖ).

В ходе ретроспективного анализа оценке и изучению подвергались сроки безрецидивного течения хронического простатита, изменение субъективной симптоматики у пациентов обеих групп при помощи анкет IPSS и QoL (BS) и изменение объективных параметров состояния здоровья пациентов, таких как объем предстательной железы, скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи.

Эффективность назначения препарата оценивалась по количеству дней безрецидивного периода, изменению количества баллов по шкале IPSS и BS (QoL), максимальной скорости потока мочи, объема остаточной мочи, объема предстательной железы в обеих группах. Безопасность оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений, показателям жизненных функций (АД, ЧСС) и лабораторным показателям.

Ретроспективному анализу подвергались пациенты, соответствующие следующим критериям:

1. Возраст от 35 до 45 лет.
2. Отсутствие объективных признаков ГПЖ (объем простаты по данным ТРУЗИ не более 35 см³).
3. Наличие симптомов хронического простатита.
4. Не менее одного рецидива хронического простатита в течение 6 месяцев перед началом ретроспективного анализа.
5. Оценка симптомов по шкале IPSS от 8 до 15 баллов в ходе обострения хронического простатита.
6. Лабораторно подтвержденное воспаление по результатам анализа третьей порции мочи (после массажа предстательной железы).
7. Максимальная скорость мочеиспускания не менее 10 мл/с при объеме мочеиспускания от 125 до 350 мл.
8. Объем остаточной мочи менее 50 мл.
9. ПСА сыворотки крови менее 4 нг/мл.
10. Период наблюдения непрерывного приема Простамола® Уно в суточной дозе 320 мг не менее 5 лет (для основной группы).
11. Период наблюдения при стандартной терапии (для обеих групп) — так же не менее 5 лет.

Суммарно был проведен ретроспективный анализ 40 пациентов в группе «Простамола» (основная группа) и 35 пациентов в группе «контроля».

В ходе анализа изучали следующие параметры: возраст пациентов, срок наблюдения, частота реци-

дивов, исходные и конечные данные субъективных и объективных методов обследования.

Ниже приведены данные, иллюстрирующие изменения, произошедшие за период ретроспективного анализа.

Под наблюдением находились 75 пациентов. Возраст мужчин составил 41 год¹ (36–44).

Основная группа составила 40 человек. Возраст 40 (36–44) лет. Контрольная группа — 35 человек. Возраст 41 (36–44) лет. По возрасту группы не различались ($p > 0,05$).

Исходная симптоматика основной группы по данным шкалы IPSS составила 10 баллов (8–15). В контрольной группе исходная симптоматика группы по данным шкалы IPSS составила 11 баллов (8–15). Значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Качество жизни у основной группы составило 3 балла (2–4). Качество жизни в контрольной группе составило 3 балла (2–4). Значимых различий между группами по исходному качеству жизни не выявлено ($p > 0,05$).

Объем простаты в основной группе составил 28,5 см³ (23–35). Объем простаты в контрольной группе 27 см³ (23–35). Значимых различий между группами по объему простаты не выявлено ($p > 0,05$).

Максимальная скорость мочеиспускания исходно в основной группе составила 14,3 (10,5–18,4) мл/с. Максимальная скорость мочеиспускания в контрольной группе исходно составила 15,1 (10–19,5) мл/с. Значимых различий между показателями максимальной скорости мочеиспускания между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Средняя скорость мочеиспускания исходно в основной группе составила 7,5 (6–9,3) мл/с. В контрольной группе исходно средняя скорость мочеиспускания составила 7,4 (5,0–10,6) мл. Значимых различий между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$).

Объем остаточной мочи исходно в основной группе составил 23 (0–47) мл. В контрольной группе исходно объем остаточной мочи составил 25 (3–50) мл. Значимых различий по количеству остаточной мочи между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В конце исследования сумма баллов у основной группы по шкале IPSS составила 6 баллов (4–9). В контрольной группе по окончании лечения сумма баллов по шкале IPSS составила 7 баллов (5–9) (рис. 1). Отмечены статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$). Из диаграммы следует что выраженность симптоматики достоверно снижалась в обеих группах, однако более значимым это снижение было в группе Простамола.

Качество жизни в конце исследования в основной группе составило 2 балла (1–3). У пациентов

¹ Здесь и далее указана медиана, 5 и 95 перцентиль.

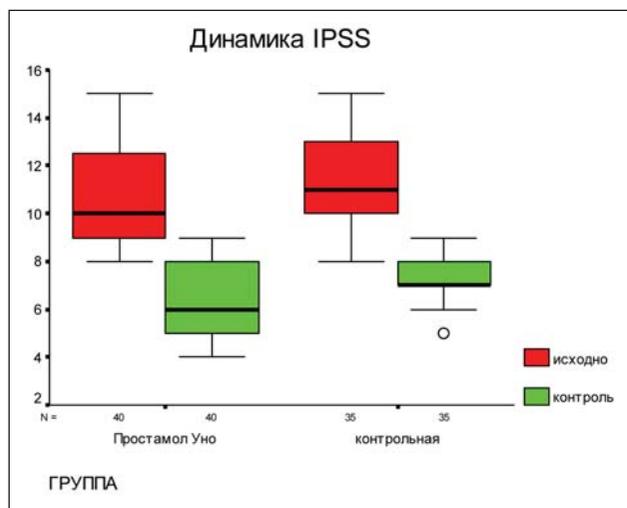


Рис. 1.

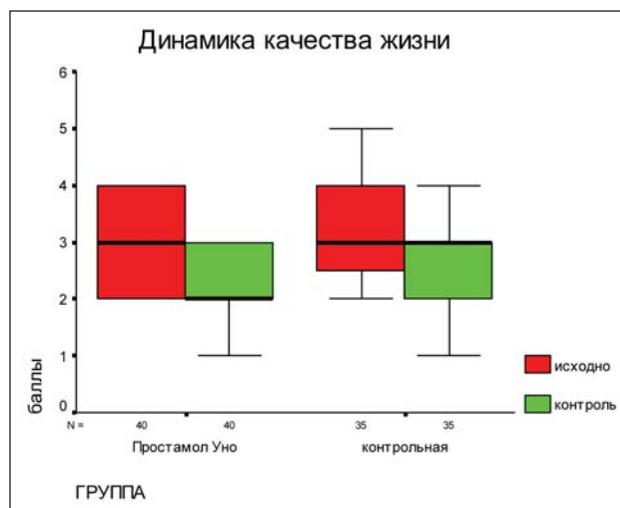


Рис. 2.

контрольной группы в конце исследования качество жизни составило 3 балла (1–4). Из диаграммы также следует что выраженность симптоматики снижалась в обеих группах, однако более выраженным, хотя и недостоверным, это снижение было в группе Простамола ($p > 0,05$) (рис. 2).

За весь период наблюдения в группе, получавшей на протяжении всего времени исследования Простамола® Уно, изменения объема простаты не наступило. Объем простаты у основной группы к концу лечения составил 28,5 (25–35) см³. В контрольной группе за время наблюдения предстательная железа статистически достоверно выросла в объеме и в конце исследования достигла 31 см³ (24–41). Отмечено значимое различие между группами ($p < 0,01$) (рис. 3). 17 пациентам из этой группы был установлен диагноз ГПЖ (т.е. в 48,5% случаев). В группе получивших Простамола® Уно таких пациентов не было на всем сроке наблюдения.

Максимальная скорость мочеиспускания у пациентов основной группы в конце исследования составила 19,4 (13,4–24,7) мл/с. Максимальная скорость мочеиспускания у пациентов контрольной группы в конце исследования составила 16,6 (11,4–24,2) мл/с. По этому показателю отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (рис. 4)

Средняя скорость мочеиспускания в конце исследования у пациентов основной группы составила 9,5 (8,1–10,7) мл/с. Средняя скорость мочеиспускания у пациентов контрольной группы в конце исследования составила 9,1 (5,3–10,6). Отмечены различия по показателю средней скорости мочеиспускания между группами ($p > 0,05$) (рис. 5).

Объем остаточной мочи у пациентов основной группы в конце исследования составил 18 мл (0–31). У пациентов контрольной группы объем остаточной мочи в конце исследования составил 22 мл

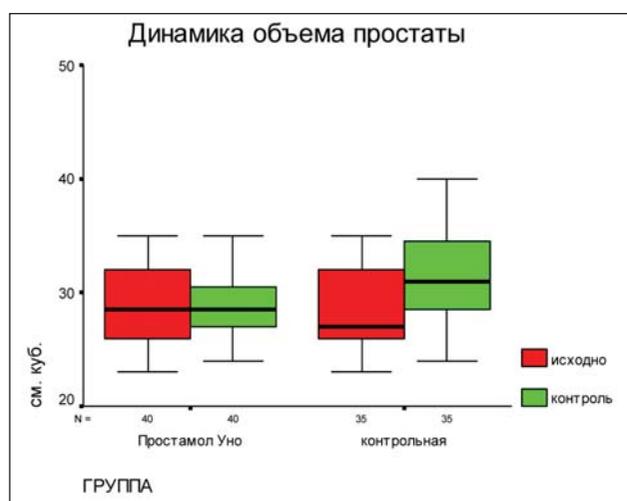


Рис. 3.

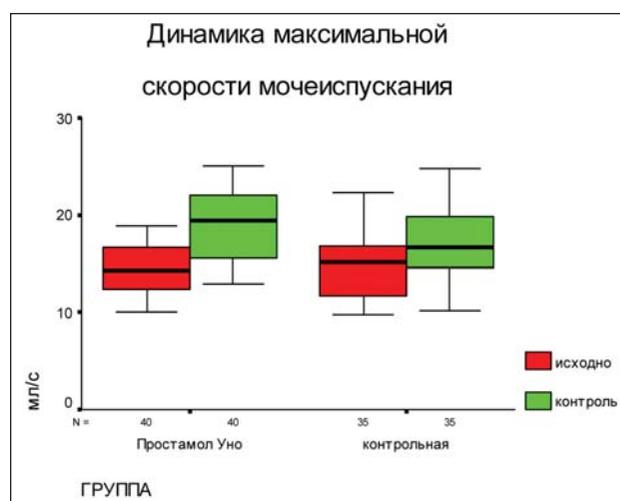


Рис. 4.

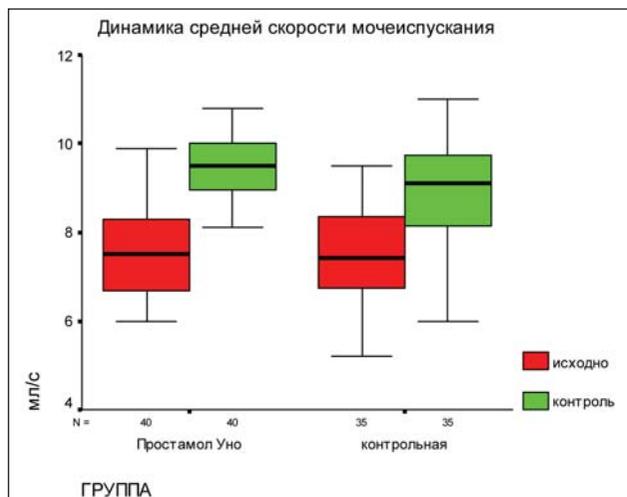


Рис. 5.

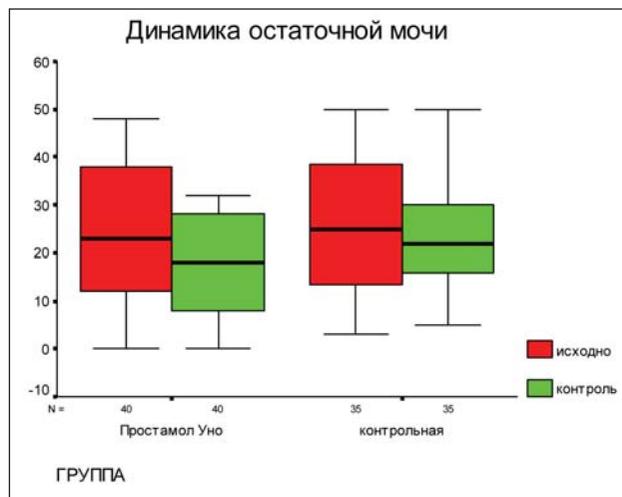


Рис. 6.

(5–50). Отличия между группами по данному параметру были значимыми ($p < 0,05$) (рис. 6).

При сравнении исходных и контрольных данных у пациентов основной группы отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS ($p < 0,001$), улучшение качества жизни ($p < 0,001$). Объем простаты значимо не изменился по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$). Отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания ($p < 0,001$), средней скорости мочеиспускания ($p < 0,001$) и уменьшение остаточной мочи ($p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS ($p < 0,001$), улучшение качества жизни ($p < 0,001$). Объем простаты в контрольной группе увеличился ($p > 0,05$). Отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания ($p < 0,01$), средней скорости мочеиспускания

($p < 0,001$) и незначимое уменьшение остаточной мочи ($p > 0,05$).

Одним из наиболее важных результатов исследования было изучение количества рецидивов в ходе ретроспективного анализа пациентов в обеих группах. В группе, которая получала Простамол® Уно количество рецидивов при отделенном наблюдении было значимо меньше ($p < 0,001$) (рис. 7). Следующий рисунок наглядно демонстрирует процент пациентов в обеих группах с тем или иным количеством рецидивов в ходе наблюдения — минимальных срок которого составил 5 лет. Из рис. 7 следует, что практически треть пациентов из группы Простамол не имела рецидивов в течение всего времени наблюдения. Более трети пациентов (35%) имели лишь один рецидив за весь срок наблюдения, только 28% пациентов имели два рецидива и лишь 5% — три рецидива за сроки наблюдения. В контрольной группе ситуация была противоположной:

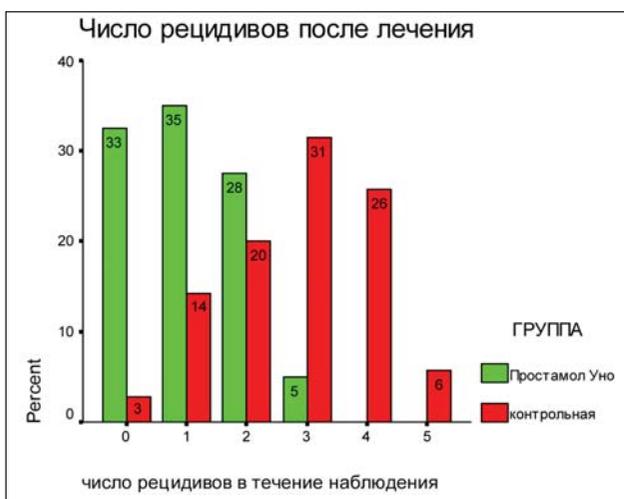


Рис. 7.

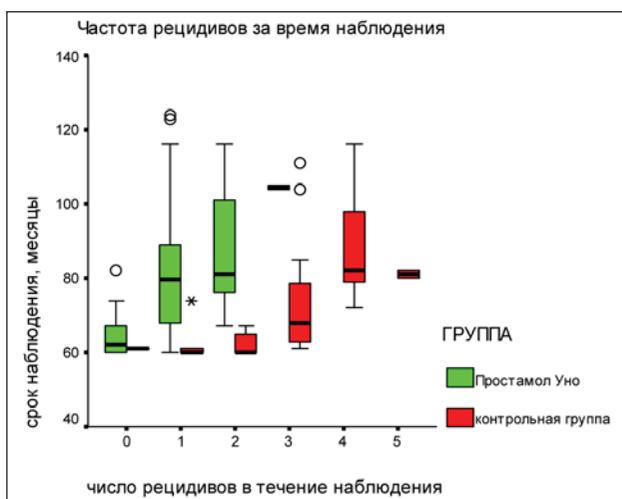


Рис. 8.

только 3% не имели рецидива в течение всего срока наблюдения, 14% имели один рецидив, а 20% имели два рецидива. Не менее трех рецидивов было у 31% пациентов, 4 рецидива — у 26% больных и 5 рецидивов было у оставшихся 6% больных.

На рис. 8 продемонстрированы сроки наблюдения — максимально до 120 месяцев (10 лет), при этом среднее время наблюдения в обеих группах примерно одинаковое и находится между 80 и 100 месяцами. И даже при таком длительном времени ретроспективного анализа картина с количеством рецидивов не меняется: часть пациентов в группе Простамола не имела ни одного рецидива на протяжении 60 месяцев (что составляет 5 лет наблюдения), часть пациентов имела один или два рецидива за период наблюдения 8–10 лет. За тот же период времени у большинства пациентов контрольной группы рецидивов было три и более.

Ретроспективно был проведен анализ нежелательных явлений. За весь период наблюдения в обеих группах ни у одного пациента не было острой задержки мочи. Ряд пациентов за время наблюдения перенес различные респираторные заболевания и ряд других, не связанных с приемом препарата нежелательных явлений.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что экстракт плодов *Serenoa repens* при постоянном применении (в суточной дозе 320 мг) способен являться достоверным инструментом не только профилактики рецидивов обострений хронического простатита, но и профилактики возникновения гиперплазии простаты. За период наблюдения за пациентами группы «Простамола», у них не наблюдался рост объема простаты, а, напротив, у ряда пациентов, происходило незначительное уменьшение ее в объеме по данным ТРУЗИ, связанное с ликвидацией воспалительного процесса, тогда как в группе контроля у пациентов за время наблюдения предстательная железа увеличивалась в объеме. Уровень ПСА в течение срока наблюдения незначительно снизился, что объясняется его исходным повышенным уровнем ввиду выраженности воспалительного процесса в простате.

Как следует из нашего клинического опыта, проведенный нами ретроспективный анализ позволяет утверждать, что применение препаратов на основе растительного экстракта *Serenoa repens* является эффективным и безопасным способом проведения профилактики рецидивов хронического простатита и профилактики возникновения гиперплазии предстательной железы. Это позволяет улучшить состояние здоровья и качества жизни мужчин. Эффективность профилактического назначения экстракта *Serenoa repens* в дозировке 320 мг в сутки каждый день выражалась в отсутствии прогрессирования как субъективной симптоматики по шкалам IPSS, QoL (BS), так и в объективном отсутствии прогрес-

сии заболевания, обычно выражающемся в росте объема гиперплазии простаты, снижении скорости мочеиспускания, увеличении объема остаточной мочи. При этом у пациентов улучшалась эректильная функция (по шкале МИЭФ) и отсутствовали нежелательные явления.

Изученный путем ретроспективного анализа способ, применяется в настоящее время при наблюдении более 50 мужчин с риском развития гиперплазии простаты на базах Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (в том числе клиники, семейные поликлиники). Основным параметром эффективности в терапии пациентов служит оценка качества жизни больного QoL (BS) и шкала симптомов IPSS, оценка эректильной функции по шкале МИЭФ, а также результаты урофлоуметрии, анализа секрета простаты, размеров предстательной железы по данным ТРУЗИ и измерения остаточной мочи.

На основании полученных данных, можно утверждать, что применение данного способа терапии позволяет добиться неразвития гиперплазии предстательной железы (и, соответственно, ее клинической симптоматики), улучшения качества жизни мужчин, страдающих хроническим простатитом, и, опосредовано, улучшения их сексуальной функции. Также стоит отметить отдельно, что при данном способе терапии отмечен высокий профиль безопасности (т.е. отсутствие побочных эффектов от терапии).

Список литературы

1. *Vinarov A.Z.* Long-term treatment of BPH symptoms with *Serenoa Repens* // *Europ. Urol. Today.* — 2011. — Vol. 23. — № 2. — 2011. — P. 9.
2. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З.* Патогенетически обоснованная терапия пациентов с начальными проявлениями гиперплазии простаты и риском прогрессии // *Современные проблемы теоретической и клинической медицины. Сб. трудов XI Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ.* — 2011. — С. 207–219.
3. *Djavan B.* The Correlation between inflammation, BPH and prostate cancer // *Europ. Urol. Suppl.* — 2009. — Vol. 8. — P. 863–864.
4. *Marks L.S.* Treatment of men with minimally symptomatic benign prostatic hyperplasia-pro: the argument in favor // *Urology.* — 2003. — Vol. 62(5). — P. 781–783.
5. *Berry S.L., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L.* The development of human benign prostatic hyperplasia with age // *J. Urol.* — 1984. — Vol. 132. — P. 474–479.
6. *Roehrborn C.G., Boyle P., Bergner D.* Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a fouryear, randomized trial comparing finasteride versus placebo // *Urology.* — 1999. — Vol. 54. — P. 662–669.
7. *Roehrborn C.G., Boyle P., Bergner D. et al.* Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in

- symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo // *Urology*. — 1999. — Vol. 54. — P. 662–669.
8. *Rhodes T., Girman C.J., Jacobsen D.J.* et al. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7 year followup in the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 249.
 9. *Медведев А.А.* Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Дисс... кандидата медицинских наук. — Москва, 2001.
 10. *Krieger J.N.* Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2004. — Vol. 56(2). — P. 99–107.
 11. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г.* Пятилетний опыт лечения Пермиксоном (*Serenoa repens*, «Pierre Fabre Medicament») больных гиперплазией простаты // *Урология*. — 2002. — № 1. — С. 23–25.
 12. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г.* Эффективность и безопасность Простамол® Уно у больных хроническим абактериальным простатитом // *Урология*. — 2006. — № 1. — С. 47–50.
 13. *Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г.* Клинический эффект применения препарата «Простамол Уно» у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом // *Урология*. — 2001. — № 5. — С. 38–41.
 14. *Мазо Е.Б., Попов С.В.* Простамол Уно в длительном и непрерывном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом // *РМЖ*. — 2007. — № 13. Т. 15.
 15. *Wilt. T.J.* Saw Palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — P. 1604–1609.
 16. *Int. Med. World Report* // 1998. — Vol. 13. — № 3. — P. 8.
 17. *Ernst E.* Harmless herbs: a review of the recent literature // *Am. Med. J.* — 1998. — Vol. 104. — P. 170–178.
 18. *Di Silverio F., Flammia G.P., Sciarra A.* et al. Plant extracts in benign prostatic hyperplasia // *Minerva Urol. Nefrol.* — 1993. — Vol. 45. — P. 143–149.
 19. *Buck A.C.* Phytotherapy for the prostate // *B. J. Ur.* — 1996. — Vol. 78. — P. 325–326.
 20. *Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Долгов А.Г.* Применение препарата Простамол Уно в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом // *Врачебное сословие*. — 2007. — № 3. — С. 42–43.
 21. *Разумов С.В., Деревянко И.И., Сивков А.В.* Простамол Уно в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Урология*. — 2001. — № 2. — С. 35–37.
 22. ЦМИ «Фармэксперт» — Мониторинг розничных продаж, госпитальных закупок и поставок по ДЛО. — Россия, 2011.
 23. *Di Silverio F. and Sciarra F.* Esperienza con un nuovo antiestrogeno (*Serenoa repens*) nella terapia dell'ipertrofia Prostatica Benigna // *Khoury S, Chatelain C, Denis L et al., editors. L'ipertrofia Prostatica Benigna*. — Jersey; Scientific Communication International Ltd. — 1993. — P. 184–188.
 24. *Dathe G., Schmid H.* Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit Extractum *Serenoa repens* (Permixon T

Ю.Г. Аляев,

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

З.К. Гаджиева,

д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Б. Казиллов,

аспирант НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.G. Alyaev,

MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist of RF, director of the Research centre of urology and reproductive health, head of the chair of urology of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Z.K. Gadzhieva,

MD, senior researcher of the Research centre of urology and reproductive health of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Yu.B. Kazilov,

post-graduate student of the Research centre of urology and reproductive health of the First MSMU named after I.M. Sechenov

НЕЙРОГЕННЫЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (НДНМП)

NEUROGENIC DISFUNCTIONS OF LOWER URINARY TRACT (NDLUT)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гаджиева Заида Камалудиновна, ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

Телефон: 8 903–150–54–78

E-mail: zaida-gadzhieva@rambler.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В статье дается характеристика нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей.

Annotation. The characteristic features of neurogenic disfunctions of lower urinary tract are analyzed in this article.

Ключевые слова. Нейрогенные дисфункции, нижние мочевые пути, дисфункция мочевого пузыря.

Key words. Neurogenic disfunctions, lower urinary tract, urocyt disfunction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря нельзя рассматривать как самостоятельное заболевание в общепринятом смысле этого слова. Это собирательный синдром, объединяющий состояния, возникающие в связи с врожденными или приобретенными поражениями на различных уровнях нервных путей и центров, иннервирующих мочевой пузырь и обеспечивающих функцию произвольного мочеиспускания. Все формы нейрогенных дисфункций объединяет факт разобщения мочевого

пузыря как рабочей системы с корковыми центрами, обеспечивающими произвольный характер мочеиспускания у человека. Ввиду того, что денервация мочевого пузыря, на каком бы уровне она ни происходила, приводит к резко выраженным трофическим нарушениям, течение болезни часто осложняется интерстициальным циститом, приводящим к склерозированию и сморщиванию мочевого пузыря (микроцист). Это тяжелое осложнение усугубляет опасность для почек и в ряде случаев требует специальных хирургических вмешательств с целью увеличения емкости мочевого пузыря.

Среди нарушений функции тазовых органов ведущее место занимают расстройства функции нижних мочевых путей, наблюдающиеся у от 60% до 80–96% больных. Клинические проявления нарушения функции нижних мочевых путей тягостны для больных, препятствуют их нормальной жизни и трудоспособности, лежат в основе воспалительных заболеваний нижних мочевых путей, почек и развития почечной недостаточности.

Гидронефроз, хроническая почечная недостаточность (ХПН) и уросепсис, являющиеся, как правило, вторичными осложнениями расстройств мочеиспускания при неврологических заболеваниях, относят к числу основных причин смерти больных.

Каждый случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря требует особого подхода, поскольку нарушения индивидуальны даже при одной и той же патологии. Нарушения функции тазовых органов при неврологических заболеваниях проявляются так часто, что, например, при наличии рассеянного склероза предложена своя «триада», достаточная для диагностики данного заболевания у 30-летних мужчин: недержание мочи, запор, импотенция.

В зависимости от уровня поражения центральной нервной системы при рассеянном склерозе развиваются различные нарушения функции нижних мочевых путей. Очаги поражения локализуются на различных уровнях ЦНС, по мере прогрессирования заболевания число их может увеличиваться, что, в свою очередь, может изменять характер уродинамических нарушений. Величина очагов поражения ЦНС может варьировать, в связи, с чем урологические симптомы могут изменяться с появлением новых или уменьшением имеющихся, иногда до полного их исчезновения.

Ситуациями, при которых возникает клиническое подозрение на неврологическую обусловленность дисфункции мочеиспускания, что требует дальнейшего исследования, могут быть:

– внезапное развитие нарушения мочеиспускания, особенно в молодом возрасте;

– любое расстройство мочеиспускания, сопровождающееся болями в спине или шее, особенно при наличии анамнестических данных о поражении поясничной области или шеи;

– дисфункция мочеиспускания в сочетании с симптомами кишечной или сексуальной дисфункции;

– дисфункция при наличии патологических признаков, выявленных при моторном и сенсорном тестировании или специальном электрофизиологическом исследовании, которые соответствуют моторным и сенсорным расстройствам функции нижних мочевых путей;

– дисфункция мочеиспускания, при которой с помощью соответствующего исследования не удается установить этиологический фактор. Это особенно относится к лицам, ранее не страдавшим дисфункцией мочеиспускания.

Основное значение в возникновении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря имеет уровень и распространенность поражения нервной системы. Так, травма, опухоли, воспалительно-дегенеративные заболевания, вызывающие поперечную диссоциацию спинного мозга в области пояснично-крестцовых сегментов, или выше этих сегментов приведут к принципиально одинаковым, хотя и имеющим специфические оттенки, нарушениям мочеиспускания.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Своеобразная «многоэтажность» и сложность иннервации мочевого пузыря, наличие дополнительных и окольных нервных путей, участие в иннервации симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, соматической иннервации, множественность центров делают трактовку различных форм нейрогенных дисфункций делом крайне сложным, тем более, что нарушение



Рис. 1. Уровни локализации поражения нервной системы

иннервации, как правило, бывает многофакторным, смешанным, разноуровневым. И все же, подход к мочеиспусканию как рефлекторной функции, объединяющей адаптацию и опорожнение, зависящие от нормального функционирования всех уровней иннервации мочевого пузыря (корковые центры, центры симпатической и парасимпатической иннервации на спинальном и экстрамедуллярном уровнях), позволяет выделить основные варианты нейрогенных дисфункций мочевого пузыря в зависимости от уровня поражения.

Условно выделяют три уровня локализации поражения нервной системы (рис. 1):

- церебральный (супраспинальный);
- надкрестцовый (супрасакральный)
- крестцовый (сакральный).

Для каждого из этих уровней характерны определенные механизмы развития расстройств мочеиспускания и симптоматика.

Madersbacher H. разработал очень простую классификацию, которая в основном учитывает терапевтические последствия (рис. 2). Ее суть состоит в том, что имеются существенные различия в отношении высокого и низкого давления детрузора в фазу накопления мочи, а также в отношении расслабления и отсутствия адекватного расслабления сфинктера уретры или наличия детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) в фазу опорожнения мочевого пузыря. Отсутствие адекватного расслабления сфинктера уретры или ДСД вызывает высокое детрузорное давление в фазу опорожнения мочевого пузыря. Данная классификационная система является наиболее удобной для использования в клинической практике при диагностике нейрогенных дисфункций нижних

мочевых путей. Классификация Madersbacher официально рекомендована Европейской Ассоциацией Урологов (EAU) для использования в клинической практике (степень рекомендации В).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Церебральные поражения — локализация поражения выше моста мозга (центр мочеиспускания, центр Баррингтона) вызывают снижение или полную утрату произвольного контроля над мочеиспусканием, снижение адаптационной способности детрузора. Координация детрузорно-сфинктерной активности при этом сохранена. Рефлекторная дуга: парасимпатический центр мочеиспускания на уровне S_1-S_3 — центр Баррингтона не нарушена. Типичным проявлением нарушений мочеиспускания при локализации поражений выше центра мочеиспускания, расположенного в мосту головного мозга, является гиперактивность детрузора. Клиническими проявлениями при церебральных поражениях являются: учащенное мочеиспускание (более 8 раз в сутки), urgentные позывы, urgentное недержание мочи, т.е. нейрогенная детрузорная гиперактивность. По классификации International Continence Society (Международное общество по удержанию мочи) нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) — термин, заменивший ранее использовавшийся «гиперрефлексия мочевого пузыря».

Надкрестцовые поражения наблюдаются при локализации патологических очагов в шейном и грудном отделах спинного мозга. При этом происходит нарушение нервной связи между центром мочеиспускания моста мозга и сакральным центром мочеис-

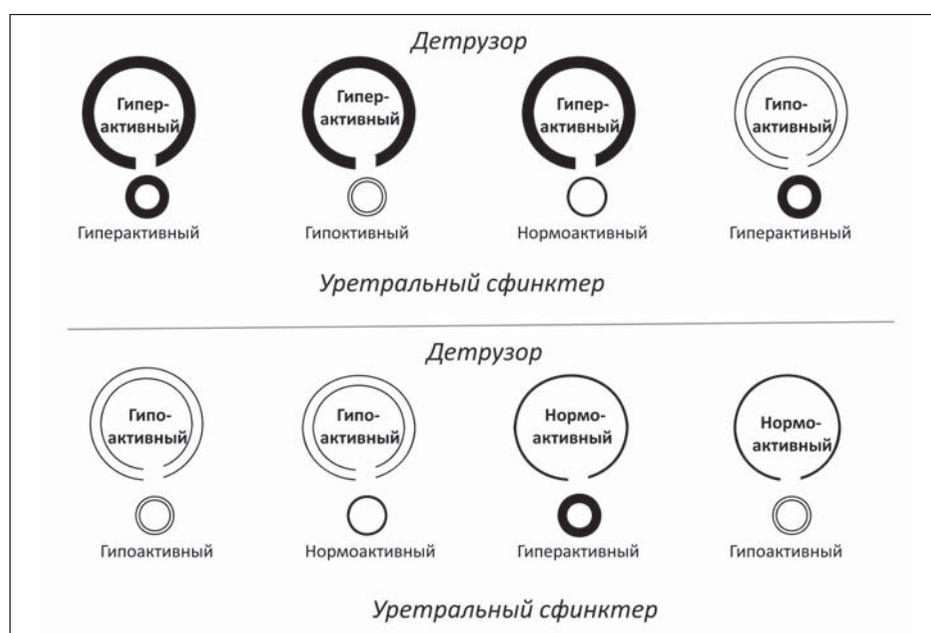


Рис. 2. Классификация дисфункций нижних мочевых путей Н. Madersbacher (EAU 2011)

спускания. При поражении надкрестцовой области большие могут испытывать недостаток супраспинального подавления автономных сокращений мочевого пузыря, что сопровождается гиперактивностью детрузора вплоть до ургентного недержания мочи, как и в случае церебральных нарушений. В то же время, спинальные повреждения имеют и свои характерные особенности в виде поражения ретикуло-спинальных путей, идущих от моста мозга и участвующих в синергической интеграции активности уретрального сфинктера и детрузора. Это патологическое состояние долгое время обозначали общим термином «незаторможенный мочевой пузырь». Помимо произвольных сокращений детрузора, одновременно отмечается сокращение поперечно-полосатого сфинктера уретры, что вызывает задержку мочеиспускания и сопровождается повышением внутрипузырного давления — детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД).

По данным Chancellor M.V. (1990), существуют 3 типа ДСД:

1 тип — по мере наполнения возрастает давление детрузора и активность сфинктера. На пике сокращения детрузора сфинктер внезапно расслабляется, и происходит мочеиспускание.

2 тип — характеризуется спорадическими сокращениями сфинктера уретры во время сокращения детрузора.

3 тип — проявляется обструкцией уретры во время полного сокращения детрузора.

Для ДСД характерно неполное опорожнение мочевого пузыря с появлением остаточной мочи, что повышает возможность развития воспалительных осложнений со стороны мочевого пузыря и верхних мочевых путей, а также уrolитиаза.

Клинические проявления надкрестцового поражения спинного мозга складывается из ирритативных (учащенное, ургентное мочеиспускание, порой до ургентного недержания мочи, в сочетании со странгурией) и обструктивных (прерывание струи мочи, нередко до полной задержки мочеиспускания, что может сопровождаться болью в нижних отделах живота и промежности) симптомов. Ко всему прочему, при данном уровне поражения может отмечаться неполное расслабление поперечно-полосатого сфинктера и его паралич, что проявляется тяжелой формой недержания мочи (сфинктерное недержание).

Крестцовые поражения характерны для локализации патологического процесса в крестцовом отделе спинного мозга — места расположения моторных ядер детрузора, моторных ядер срамного нерва, крестцовых афферентных и эфферентных волокон. Они вызывают снижение сократительной способности детрузора, потерю его рефлекторного сокращения и снижение сократительной способности сфинктера уретры, что приводит к гипорефлекции детрузора, а также снижению его сократительной способности.

Функциональные обструктивные симптомы нижних мочевых путей:

- затрудненное мочеиспускание;
- отсроченное начало затрудненного мочеиспускания;
- вялая прерывистая струя мочи;
- необходимость применять прием Крета;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря;
- отсутствие позывов к мочеиспусканию, что приводит к хронической задержке мочи.

При отсутствии нормального опорожнения мочевого пузыря в дальнейшем у больных развивается недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря. Другим вариантом нарушения мочеиспускания при крестцовых повреждениях является снижение сократительной способности детрузора, что вызывает нарушение опорожнения мочевого пузыря и проявляется затрудненным мочеиспусканием вялой струей с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Все вышеперечисленные симптомы со стороны нижних мочевых путей могут приводить к различным нарушениям со стороны верхних мочевых путей — пузырно-мочеточниковым рефлюксам, расширениям мочеточников и лоханок, пиелонефриту и хронической почечной недостаточности.

Иногда тяжелая дисфункция мочевого пузыря возникает из-за недостаточно развитого в детстве умения контролировать мочеиспускание, возрастных дегенеративных изменений в тканях и нервных окончаниях, воспаления, тревожных расстройств. Любая из этих причин способна нарушить согласованную работу сфинктера мочеиспускательного канала и детрузора, что со временем проявляется расстройствами мочеиспускания. Наличие или отсутствие симптомов со стороны нижних мочевых путей является ненадежным симптомом наличия дисфункции мочевого пузыря. Только 47% пациентов с повышенным количеством остаточной мочи чувствуют неполное опорожнение мочевого пузыря. У 83% больных с жалобами на неполное опорожнение мочевого пузыря объем остаточной мочи может быть больше 100 мл.

ДИАГНОСТИКА

Обследование больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания должно включать:

1. Оценку жалоб — учащение мочеиспускания (более 8 раз в сутки), урежение позывов на мочеиспускание, императивные позывы, трудности при мочеиспускании (задержка перед началом мочеиспускания, слабость струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), эпизоды недержания мочи (см. рис. 3, 4).

2. Ведение пациентом дневника мочеиспусканий (не менее 3 дней).

3. Анализы мочи (с включением бактериологического исследования) для исключения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевых путей.

4. Биохимический анализ крови для исключения ХПН.

5. УЗИ почек и мочевого пузыря с обязательным определением количества остаточной мочи, УЗИ предстательной железы (мужчины).

6. Строго обязательными являются: осмотр и пальпация передней брюшной стенки, ректальное пальцевое исследование предстательной железы и обследование по поводу пролапса органов малого таза.

7. Оценку неврологического статуса больных (с выявлением спинальных рефлексов)

8. Проведение урофлоуметрии с последующим определением остаточной мочи.

9. Уродинамические исследования (видеоуродинамика).

➤ Тщательный сбор общих анамнестических данных является строго обязательным, причем основное внимание следует уделить ранее имевшимся или сохраняющимся симптомам, с оценкой функционального состояния мочевыводящих путей, толстого кишечника, а также сексуальной функции и нервной системы. Кроме того, рекомендуется оценивать системные патологические состояния, которые могут нарушать функции любой из вышеупомянутых систем.

➤ Особое внимание следует уделять выявлению возможных «индикаторных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, лихорадка и др., которые могут указывать на необходимость дальнейшей специфической диагностики.

➤ Настоятельно рекомендуется получить максимально полные сведения по каждой из 4 вышеупомянутых функций.

Рис. 3. Рекомендации EAU по сбору анамнеза

- При планировании диагностического поиска и этапности исследований следует учитывать индивидуальные особенности каждого клинического случая.
- Рекомендуется максимально полно описывать неврологический статус. Следует оценить ощущения и рефлексы в уrogenитальной зоне.
- Рекомендуется внимательно отнестись к оценке функционального состояния анального сфинктера и мышц тазового дна.
- Также целесообразным является выполнение общего анализа мочи, биохимического анализа крови, регистрация дневника мочеиспусканий, определение объема остаточной мочи и параметров урофлоуметрии, числа эпизодов НМ, а также использование методов визуализации органов мочеполовой системы.

Рис. 4. Рекомендации EAU по физикальному обследованию пациента с НДНМП

Согласно рекомендациям европейской ассоциации урологов, мониторинг больных с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей (НДНМП) должен осуществляться следующим образом:

– анализы мочи необходимо выполнять как минимум 1 раз в 6 месяцев,

– УЗИ почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи — каждые 6 месяцев,

– осмотр больного, биохимический анализ крови и бактериологическое исследование мочи — ежегодно,

– (видео-)уродинамическое исследование больным без детрузорной гиперактивности и нормальным комплаенсом детрузора — каждые 2 года,

– (видео-)уродинамическое исследование больным с детрузорной гиперактивностью и/или низким комплаенсом детрузора — как минимум 1 раз в год.

Уродинамические методики становятся связующим звеном в лечебно-диагностическом процессе и могут играть ключевую роль при выборе терапии (рис. 5.)

1. Исследование уродинамики необходимо для того, чтобы документально описать (дис-) функцию НМП (степень рекомендации А).

2. Настоятельно рекомендуется заполнение дневника мочеиспусканий (степень рекомендации В).

3. Неинвазивные исследования должны выполняться до инвазивных уродинамических обследований (степень рекомендации А).

4. На сегодняшний день видеоуродинамика является золотым стандартом инвазивного уродинамического обследования у пациентов с НДНМП. При доступности данного метода, последнее должно включать цистометрию наполнения с последующим исследованием потокового давления (степень рекомендации А).

5. Следует использовать физиологическую скорость наполнения мочевого пузыря и физиологический раствор с температурой, равной температуре тела человека (степень рекомендации А).

6. К избирательным диагностическим методикам относятся специфические уронеурофизиологические исследования (степень рекомендации С).

Рис. 5. Рекомендации EAU по исследованию уродинамики и уронеурофизиологии

СРОКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Максимально ранние диагностика и лечение целесообразны как при врожденных, так и при приобретенных нейрогенных дисфункциях нижних мочевых путей (НДНМП), поскольку в некоторых

случаях могут развиваться необратимые патологические изменения, например у детей с миеломенингоцеле, а также у пациентов с травматическими повреждениями спинного мозга, даже при отсутствии типичной патологической неврологической симптоматики. Также следует помнить о том, что сама по себе ДНМП может служить симптомом неврологической патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение дисфункций мочевого пузыря продолжает оставаться сложной и во многом еще нерешенной задачей. Болезнь затрагивает механизмы взаимоотношений детрузорно-сфинктерных систем, нарушает все три функции пузыря. Назначение симптоматической терапии, основанной на результатах уродинамических исследований, на фоне патогенетической терапии неврологического заболевания имеет несомненные преимущества.

Чрезвычайно важным аспектом является сохранение функции верхних мочевых путей. Стоит отметить, что именно почечная недостаточность является основной причиной смертности больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. В связи с этим, как указано в рекомендациях EAU, было сформулировано золотое правило лечения НДНМП: убедитесь в том, что давление детрузора находится в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря. Благодаря такому подходу клиницистам удалось уменьшить смертность от урологических причин у данной категории пациентов.

Согласно рекомендациям EAU (2011), лечение нарушений мочеиспускания у неврологических пациентов в первую очередь направлено на предотвращение осложнений со стороны верхних мочевых путей. Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются:

1. Защита ВМП.
 2. Лечение НМ.
 3. Восстановление (хотя бы частичное) функций НМП.
 4. Улучшение качества жизни больных.
- Консервативное лечение включает (рис. 6):
- медикаментозный метод;
 - катетеризацию и самокатетеризацию мочевого пузыря (рис. 7);
 - использование внешних устройств сбора мочи;
 - упражнения для мышц тазового дна (с биофидбек);
 - электростимуляция тазового дна;
 - в меньшей степени — приемы вспомогательного опорожнения мочевого пузыря (прием Креде и маневр Вальсальва).

1. Приоритетная цель лечения – защита ВМП.
2. Основной метод лечения больных с детрузорной гиперактивностью – антихолинергическая терапия (уровень доказательности 1, степень рекомендации А).
3. Мероприятия, направленные на реабилитацию НМП могут быть эффективны в отдельно взятых случаях.
4. Катетер с презервативом или прокладки могут быть использованы у больных с НМ для их социальной адаптации.
5. Любой метод ассистируемого опорожнения мочевого пузыря (надавливание на область мочевого пузыря, увеличение внутрибрюшного давления) следует использовать с особой осторожностью (степень рекомендации А).

Рис. 6. Рекомендации EAU по неинвазивному консервативному лечению НДНМП

1. Периодическая катетеризация – стандартный метод лечения больных с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендации А).
2. Следует подробно проинформировать больных о технике и опасностях периодической катетеризации.
3. Методом выбора служит асептическая периодическая катетеризация (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
4. Рекомендуется использовать катетеры диаметром 12–14 Фр (степень рекомендации В).
5. Рекомендуемая частота периодической катетеризации составляет 4–6 раз в день (степень рекомендации В).
6. Объем мочевого пузыря должен составлять менее 400 мл (степень рекомендации В).
7. Постоянное дренирование мочевого пузыря трансуретральным катетером или надлобковым дренажем должно осуществляться исключительно по показаниям и под тщательным контролем; также следует чаще производить смену катетера. Предпочтительно использование силиконовых катетеров; они должны заменяться каждые 2–4 нед., в то время как латексные катетеры — каждые 1–2 нед. (степень рекомендации А).

Рис. 7. Рекомендации EAU по катетеризации

Основным методом лечения нейрогенных дисфункций мочеиспускания является медикаментозный, а именно использование М-холиноблокаторов как препаратов первого выбора. Необходимо помнить, что РС — прогрессирующее заболевание, поэтому клинический результат может отличаться от исходного уровня до конца исследования даже без применения лечения. На сегодняшний день мы имеем в арсенале 5 М-холиноблокаторов: 4 оригинальных препарата — оксибутинин (Дриптан), толтеродин (Детрузитол), троспия хлорид (Спазмекс) и солифенацин (Везикар), а также относительно новый препарат-дженерик толтеродин — уротол. Избирательность действия М-холинолитиков в отношении мочевого пузыря различна, и в данном

Антимускариновые препараты	ID30 (95% доверительный интервал)		Селективность по отношению к мочевому пузырю
	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	
Солифенацин	0,023 (0,010–0,039)	0,15 (0,11–0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008–0,014)	0,024 (0,016–0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015–0,045)	0,030 (0,024–0,038)	1,1

Рис. 8. Избирательность действия М-холиноблокаторов в отношении мочевого пузыря

аспекте солифенацин обладает явным преимуществом с соответствующими клиническими результатами их использования (Ohtake A. Et al., 2004) (рис. 8).

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова и 11 ГКБ выполнено обследование, включавшее клинические, лабораторные, лучевые и уродинамические исследования и результаты симптоматического лечения нарушений функции нижних мочевых путей, у 181 больного рассеянным склерозом (Станкович Е.Ю., 2005). Диагноз рассеянный склероз был поставлен неврологами на основании клинических данных и данных дополнительных методов обследования. Средний возраст больных составил 35–45 лет у мужчин и женщин. Все пациенты наблюдались в Московском Центре рассеянного склероза. У 41, 98% больных выявлена нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) при церебральных нарушениях. Данная группа больных получала терапию толтеродином (Детрузитол) по 2 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев. У 50, 27% больных, выявлено сочетание НДГ с ДСД при надкrestцовых поражениях ЦНС. В данной группе пациентов в терапии нарушений мочеиспускания применялись толтеродин в указанной дозировке и тамсулозин (Омник) по 0,4 мг в день в течение 3 месяцев. Результаты лечения представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1.

Динамика изменений клинических симптомов на фоне лечения М-холиноблокатором толтеродин (n=76) (Станкович Е.Ю., 2005)

Критерии оценки результатов	До лечения	После лечения	Разница %
IPSS, баллы	14,1±0,28	8,0±0,2	43,2
QoL, баллы	4,7±0,1	2,8±0,08	4,04
Число мочеиспусканий в сутки	14,0±0,28	9,1±0,17	-35,0
Число urgentных позывов	7,2±0,12	2,7±0,1	-62,5
Число эпизодов недержания мочи	4,1±0,1	1,7±0,7	-58,5
Объем выделяемой мочи, мл	92±1,1	160±3,1	42,5

Таблица 2.

Динамика показателей цистометрии на фоне лечения М-холиноблокатором толтеродин (n=16) (Станкович Е.Ю., 2005)

Показатели	До лечения	После 12 недель лечения	Разница %
Цистометрическая емкость, мл	134,3±9,2	214,8±10,8	37,5
Объем жидкости, вызывающий нестабильное сокращение, мл	98,51±3,5	174,3±4,4	43,5
Максимальная амплитуда нестабильного сокращения, см H ₂ O	38,0±1,8	19,8±1,4	-47,9
Количество нестабильных сокращений	3,5±0,24	1,1±0,27	-68,5

Необходимо отметить, что сравнивая результаты применения различных М-холиноблокаторов (солифенацин и толтеродин) в разных исследованиях у данной категории больных, солифенацин в большей степени увеличивает цистометрическую емкость мочевого пузыря, а также объем жидкости, вызывающий нестабильное сокращение (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика показателей цистометрии на фоне лечения толтеродином (Станкович Е.Ю., 2005) и солифенацином (Gerard Amarenco et al., 2012)

Показатели	После 12 недель лечения Толтеродин/солифенацин
Цистометрическая емкость, мл	214,8±10,8 +80,0 / +134,2
Объем жидкости, вызывающий нестабильное сокращение, мл	174,3±4,4 +76 / +79,2
Максимальная амплитуда нестабильного сокращения, см H ₂ O	19,8±1,4 -18,2 / 10,5

По результатам работы Станкович Е.Ю. (2005), комбинированное применение М-холиноблокатора и альфа-адреноблокатора у больных с надкrestцо-

выми поражениями ЦНС и сочетанием НДГ и ДСД так же имеет положительные результаты (табл. 4, 5).

Таблица 4.

Динамика изменений клинических симптомов на фоне комбинированного лечения альфа-адреноблокатором и М-холиноблокатором (n=22) (Станкович Е.Ю., 2005)

Критерии оценки результатов	До лечения	После лечения	Разница %
IPSS, баллы	12,1±2,4	5,5±1,3	-4,5
QoL, баллы	4,3±0,4	1,8±0,2	-58,1
Число мочеиспусканий в сутки	1502±2,4	8,31±1,9	-45,3
Число urgentных позывов	2,72±0,6	1,1±0,4	-9,2

Таблица 5.

Динамика изменений показателей уродинамического исследования на фоне комбинированного лечения альфа-адреноблокатором и М-холиноблокатором (Станкович Е.Ю., 2005)

Показатели	До лечения	После 12 недель лечения	Разница %
Цистометрическая емкость, мл	134,3±29,8	208,2±16,1	35,4
Объем жидкости, вызывающий нестабильное сокращение, мл	98,6±21,6	174,5±25,4	3,5
Максимальная амплитуда нестабильного сокращения, см Н2О	38,1±18,7	19,8±8,6	-48,0
Количество нестабильных сокращений	3,2±0,81	1,1±0,62	-65,6
Остаточная моча, мл	74,6±19,4	20,4±7,8	-72,6

Ранее неврологические заболевания у пациентов с ГМП были критерием исключения в исследованиях по изучению эффективности и влияние на качество жизни приема солифенацина. F. van Rey и J. Heesakkers представили интересные данные по использованию солифенацина у данной категории больных (Farida van Rey and John Heesakkers, Clinical Study Solifenacin in Multiple Sclerosis Patients with Overactive Bladder: A Prospective Study, 2011). В исследование вошли 30 пациентов с РС и ГМП (12 мужчин и 18 женщин) (январь-июль 2005 г.). Из них 9 пациентов с «сухим» ГМП и 21 пациент с «мокрым» ГМП. 7 пациентов ранее получали другой М-ХБ без положительного эффекта. Ни один пациент накануне исследования не получал М-ХБ. Пациенты получали солифенацин в дозе 5/10 мг в течение 8 недель: первые 4 недели – все пациенты получали 5 мг солифенацина, а далее по просьбе пациентов проводилось увеличение дозировки до 10 мг. До начала исследования пациенты вели дневники мочеиспусканий в течение 72-х часов, заполнили опросник качества жизни. Также,

пациентам выполнялись урофлоуметрия, определение остаточной мочи, КУДИ (не обязательно). После 8 недель терапии больные вновь вели дневники мочеиспусканий в течение 72-х часов, заполнили опросник качества жизни, а также провели оценку глобального восприятия относительно удовлетворенности и желая продолжать лечение. Результатами этой работы явились следующие данные исследования. 28 (93%) пациентов — без побочных эффектов продолжили участие в исследовании через 4 недели. 11 (39%) пациентов остались на дозе 5 мг в сутки, 17 (61%) больных — увеличили до 10 мг. 22 из 30 (73%) больных продолжили лечение после исследования в связи с благоприятным результатом лечения. 6 (20%) прекратили прием препарата после исследования из-за отсутствия желаемого эффекта. 2 (7%) пациента выбыли из исследования из-за побочных эффектов (ЖКТ, кожная сыпь). Выводами этой работы явилось то, что Солифенацин является эффективным в лечении симптомов ГМП у пациентов с РС, значительно снижает частоту, urgency позывов, увеличивает объем мочеиспусканий и снижает число прокладок, использованных в течение 24 часов.

В докладе на 27 конгрессе EAU Elizabeth Nicholas представила данные работы группы исследователей из Франции (G. Amarengo, MD, et al., Tenon Hospital, Paris, France), в которую вошли 43 пациента с рассеянным склерозом или травмой СМ, которые получали плацебо, и 51 пациент получил солифенацин в дозе 10 мг в течение 4 недель. Выводом этой работы стал факт того, что Солифенацин улучшает уродинамические параметры в сравнении с плацебо в лечении пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (SONIC). По результатам данного исследования отмечалось увеличение максимальной цистометрической емкости на 134,2 мл для группы солифенацина против 5,4 мл в группе плацебо ($p < 0,001$). Более того выявлено увеличение объема мочевого пузыря при первом непроизвольном сокращении на 79,2 мл на фоне солифенацина и на 0,1 мл на фоне плацебо ($p < 0,001$), увеличение объема мочевого пузыря при urgentном недержании мочи на 83,3 мл на фоне солифенацина и на 13,2 мл на фоне плацебо ($p = 0,02$), а также снижение Pdet перед urgentным недержанием мочи на 11,7 см Н2О на фоне солифенацина и на 7,7 см Н2О на фоне плацебо ($p = 0,01$), снижение максимального Pdet на 10,5 см Н2О на фоне солифенацина и на 7,5 см Н2О на фоне плацебо ($p = 0,003$). Больные отметили большую удовлетворенность от лечения солифенацином в сравнении с плацебо.

Ранее считалось, что лишь троспия хлорид (особенно в сравнении с оксибутинином), будучи четвертичным амином, не влияет на когнитивные свойства организма, что так важно для неврологических больных, т.к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, по результатам работы

А. Keith (2009) не выявлено достоверного различия по влиянию на силу внимания, продолжительность внимания и качество рабочей памяти между группой Солифенадина (Везикара) 10мг и плацебо через 6 часов. В результате исследования выявлено существенно худшее влияние оксидбутина 10 мг на перечисленные когнитивные функции по сравнению с плацебо через 2 часа ($p < 0,05$) (Keith A. Wesnes Expert Opin. Drug Saf. 2009. Vol. 8(6). P. 615–626).

С учетом данных последних исследований, а также избирательности действия в отношении мочевого пузыря, солифенадин можно считать прерогативным препаратом в отношении больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Однако его использование у данной категории больных пока ограничено, что определяет проведение дальнейших исследований с целью его широкого внедрения с учетом всех указанных преимуществ препарата.

Тщательный подход к каждому конкретному пациенту, использование медикаментозных препаратов с высоким терапевтическим эффектом и минимумом побочных реакций является прерогативой линии поведения врачей в отношении столь тяжелой группы больных.

В последнее время отмечают положительный эффект при применении низкоинтенсивного лазерного облучения (гелий-неоновый лазер) (рис. 9). Радиочастотная стимуляция мочевого пузыря при помощи наружного генератора, передающего высокочастотные импульсы на приемное устройство, вшиваемое под апоневроз прямых мышц живота и на платиновые электроды, пришиваемые к пузырю, дает определенный, хотя и временный эффект при синдроме задержки мочи, однако широкого распространения не получил из-за отсутствия аппаратуры. Более распространена уретральная и ректальная стимуляция шейки мочевого пузыря при синдроме недержания мочи. Надо иметь в виду, что рассчитывать на успех от электростимуляции можно только в тех случаях, когда нет полной гибели иннервационных систем, особенно их интрауральных элементов.

1. Инъекции ботулинического токсина в детрузор являются наиболее эффективным минимально-инвазивным методом лечения для уменьшения выраженности нейрогенной детрузорной гиперактивности (уровень доказательности 1, степень рекомендации А).
2. Сфинктеротомия — стандартный метод лечения ДСД (уровень доказательности 2, степень рекомендации А).
3. Инцизия шейки мочевого пузыря — эффективный метод лечения при фиброзе шейки мочевого пузыря (уровень доказательности 3, степень рекомендации В).

Рис. 9. Рекомендации EAU по минимально-инвазивному лечению НДНМП

1 Детрузор

- Гиперактивность
 - Миэктомия детрузора — приемлемый вариант лечения гиперактивного мочевого пузыря при неэффективности консервативных методик. Она характеризуется умеренной инвазивностью и минимальной частотой побочных эффектов в послеоперационном периоде (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
 - Сакральная ризотомия в сочетании с SARS при полных повреждениях и сакральная нейромодуляция при неполных повреждениях — эффективные методы лечения в отношении некоторых категорий больных (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
 - Аугментация мочевого пузыря — приемлемый вариант лечения для уменьшения давления детрузора при неэффективности других, менее инвазивных процедур. При большой толщине или при фибротических изменениях стенки мочевого пузыря может потребоваться замещение мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
- Гипоактивность
 - SARS в сочетании с ризотомией и сакральная нейромодуляция эффективны в отношении некоторых категорий пациентов (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
 - Восстановление функционального состояния мочевого пузыря путем его укрепления поперечно-полосатыми мышцами на сегодняшний день все еще остается экспериментальной хирургической тактикой (уровень доказательности 4).

2. Уретра

- Гиперактивность (ДСД): минимально-инвазивные манипуляции.
- Гипоактивность
 - Установка уретрального слинга — основной метод лечения (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
 - Весьма эффективным является установка искусственного сфинктера мочевого пузыря (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).
 - Укрепление путем перемещения тонкой мышцы (*m. gracilis*) на сегодняшний день еще остается экспериментальной хирургической тактикой (уровень доказательности 4).

Рис. 10. Рекомендации EAU по оперативному лечению НДНМП

Предложены и применяются операции, имеющие выраженную противосиндромную (симптоматическую) направленность (рис. 10). К таковым относятся:

– при синдроме задержки мочи - резекция или рассечение шейки мочевого пузыря на вскрытом пузыре или резектоскопом трануретрально, эндоу-

ретральное рассечение наружного сфинктера и внепузырное рассечение шейки мочевого пузыря до слизистой оболочки.

— при синдроме недержания мочи и при незаторможенном мочевом пузыре - хирургическое сближение седалищно-пещерисых мышц, сакральная и пудендальная невротомиа, разрушающие спиртовые блокады этих нервов, периуретральные инъекции тefлона, имплантация искусственных сфинктеров; при незаторможенном мочевом пузыре — цистолитис, длительное растяжение и охлаждение мочевого пузыря эндовезикально, блокада крестцовых и половых нервов лидокаином и т.д.

— при рефлкторном пузыре — поллиативно-отливное дренирование мочевого пузыря по Монро.

В качестве крайней меры при далеко зашедшей почечной недостаточности применяют постоянное отведение мочи через надлобковый свищ или пиелостому (при сморщенном мочевом пузыре). При неизлечимом недержании мочи используют отведение мочи в изолированный по Бриккеру сегмент тонкой кишки. Помимо этого применяется также илеовезикопексия (реиннервация мочевого пузыря отрезком тонкой кишки), а также укрепление шейки мочевого пузыря по методу Державина В.М. и рассечение (резекция) шейки в комплексе с реиннервацией, ремускуляризацией мочевого пузыря, илеоцистопластика и др.

Однако, ни медикаментозное лечение и стимуляция, ни симптоматические операции не дают удовлетворительных стойких результатов. Поэтому в последние 20 лет предприняты настойчивые попытки разработки методов лечения, основанных на патогенетических принципах восстановления иннервации мочевого пузыря. Разнообразие форм нейрогенных дисфункций не позволяет успешно решать все вопросы патогенетической терапии с помощью одного метода. Весь комплекс патогенетической терапии необходимо применять как можно раньше, до того, как наступят вторичные осложнения в других органах и системах, а также дегенерация местных нервно-мышечных структур. Не менее важен мониторинг больных с нейрогенными дисфункциями НМП (рис. 11).

Пристального внимания заслуживает методика использования в лечении нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей ботулинического токсина типа А (БТ-А). Механизм действия БТ-А заключается в блокаде освобождения ацетилхолина при связывании легкой цепи токсина с белками переносчи-

1. Диагностика инфекций мочевыводящих путей (проводится при помощи диагностической скрининг-системы dipstick).
2. Общий анализ мочи не реже 1 раза в 2 мес.
3. Раз в полгода — ультразвуковая оценка состояния верхних мочевых путей, определение формы мочевого пузыря и объема остаточной мочи.
4. Ежегодно — физикальное обследование, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.
5. Детальный специализированный диагностический поиск каждые 1–2 года и чаще при наличии соответствующих факторов риска. Характер и объем диагностических мероприятий могут варьировать (в зависимости от особенностей конкретного клинического случая), однако обязательно следует проводить видеоуродинамическое исследование в условиях специализированного нейроурологического центра.
6. Кратность всех вышеуказанных мероприятий диагностического поиска должна быть увеличена, если того требуют неврологические заболевания или состояние больного с нейрогенными дисфункциями нижних мочевых путей.

Рис. 11. Рекомендации EAU по динамическому наблюдению больных с НДНМП

ками, (SNAP 25, синаптобrevин, синтаксин и др.) осуществляющими транспорт везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране. Фармакологическим эффектом этого процесса является хемоденервация и расслабление мышцы. Кроме этого имеются данные о том, что БТ-А снижает афферентную импульсацию от мышечных веретен, тем самым непосредственно подавляя нервную активность, приводящую к спастичности. Клинически такой механизм действия препарата приводит к локальному расслаблению мышечных волокон в зоне введения.

В настоящее время БТ-А открыл новые возможности лечения неврологических больных с нарушением акта мочеиспускания. Это касается как больных с нарушением функции опорожнения, так и с нарушением функции накопления мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НДГ является выраженным, значимо влияющим на качество жизни больных и опасным в отношении осложнений со стороны верхних мочевых путей расстройством мочеиспускания. Лечение и наблюдение за пациентами с НДГ является сложным и требующим особого внимания.

Ю.Э. Азимова,
к.м.н., научный сотрудник лаборатории неврологии и
клинической нейрофизиологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья
человека, профессор кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Г.Р. Табеева,
д.м.н., профессор, заведующая лабораторией
неврологии и клинической нейрофизиологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.E. Azimova,
PhD, researcher of the laboratory of neurology and clinical
neurophysiology of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, deputy director for scientific work of the Research
centre of urology and reproductive health,
prof. of the chair of urology of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

G.R. Tabeeva,
MD, prof., head of the laboratory of neurology and clinical
neurophysiology of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

THE HEADACHE ASSOCIATED WITH SEXUAL ACTIVITY: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)
Телефон: 8 (499) 248–72–66
E-mail: avinarov@mail.ru
Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью (ПГБССА) — одна из форм первичных цефалгий, провоцирующаяся сексуальной активностью при отсутствии внутрисердечной патологии. Выделяется два типа коитальной головной боли: преоргазмическая и оргазмическая. Приводится наблюдение пациентки 44 лет с оргазмической формой ПГБССА. Обсуждаются принципы дифференциальной диагностики оргазмической цефалгии со вторичными цефалгиями, а также вопросы ведения пациентов с ПГБССА.

Annotation. Primary headache associated with sexual activity (PHASA) is a form of primary headaches, precipitated by sexual activity, in the absence of any intracranial disorder. Two types of PHASA are discerned: preorgasmic and orgasmic. A case of 44 years old patient with orgasmic headache is presented. Principles of differential diagnosis of orgasmic headache with secondary headaches and management of patients with PHASA are discussed.

Ключевые слова. Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью, оргазмическая головная боль.

Key words. Primary headache associated with sexual activity, orgasmic headache.

В течение долгого времени коитальные головные боли находились за пределами внимания врачей любых специальностей, хотя первые упоминания о «необузданной страсти как причине развития цефалгии» имеются в трудах Гиппократов [1, 2]. В

70-х гг. XX в. вместе с ростом интереса к изучению различных типов головных болей появились первые научные труды, посвященные коитальным цефалгиям. Первое современное описание головной боли, связанной с сексуальной активностью,

принадлежит Гарольду Вульффу [3]. В последующем Lance J. [2] наблюдал 21 пациента с коитальными головными болями и выделил два типа оргазмической цефалгии: связанной с мышечным напряжением и так называемый "громоподобный" или "эксплозивный" тип. Paulson G.W. [4] был отмечен третий тип головной боли, связанной с сексуальной активностью, который имеет характеристики цефалгии, вызванной низким ликворным давлением.

В настоящее время в соответствии с критериями международной классификации головных болей (МКГБ-2, 2003 г.) [5, 6] выделяется первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью (ПГБССА) (синонимы: доброкачественная головная боль, связанная с сексуальной активностью, коитальная головная боль, доброкачественная сосудистая головная боль, связанная с сексуальной активностью). Таким образом, ПГБССА — цефалгия, провоцирующаяся сексуальной активностью при отсутствии внутричерепной патологии. Как правило, ПГБССА начинается как тупая двусторонняя боль, которая нарастает вместе с сексуальным возбуждением и достигает максимума во время оргазма. Выделяется два типа коитальной головной боли, критерии которых представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Критерии первичной головной боли, связанной с сексуальной активностью (4.4)

4.4.1. Преоргазмическая головная боль

- А. Тупая боль в голове или шее, сочетающаяся с чувством напряжения шейных и/или жевательных мышц и отвечающая критерию Б.
- Б. Боль возникает во время сексуальной активности и нарастает вместе с сексуальным возбуждением
- В. Не связана с другими причинами (нарушениями)

4.4.2. Оргазмическая головная боль

- А. Внезапная интенсивная («взрывоподобная») головная боль, отвечающая критерию Б.
- Б. Боль возникает во время оргазма
- В. Не связана с другими причинами (нарушениями)

Третий тип головной боли, возникающий после полового акта и связанный с постуральной нагрузкой, в МКГБ-2 рассматривается как одна из форм вторичной головной боли, а именно цефалгии, связанной со спонтанным идиопатическим понижением ликворного давления (код 7.2.3 МКГБ-2) [5]. Это диффузная и/или тупая головная боль, которая нарастает в течение 15 минут после перехода из горизонтального в сидячее или вертикальное положение, сопровождающаяся одним и более из следующих симптомов: напряжение мышц шеи, шум в ушах, гипоакузия, светобоязнь, тошнота.

Для верификации диагноза данной формы цефалгии необходимо выявление признаков низкого ликворного давления при помощи МРТ (утолщение мягкой мозговой оболочки) и/или ликвореи, подтвержденной миелографией или КТ-миелографией и/или люмбальной пункции (давление ликвора в положении сидя менее 60 мм.рт.ст) [7]. Необходимо также дифференцировать ПГБССА с головной болью, вызванной приемом ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) — средств для лечения эректильной дисфункции (код 8.1.2 МКГБ-2) [5], критериями которой являются:

1. Головная боль, имеющая, по крайней мере, одну из следующих характеристик
 - двусторонняя
 - лобно-височной локализации
 - пульсирующий характер
 - усиливается при физической активности;
2. Однократный прием ингибитора ФДЭ;
3. Головная боль возникает в течение 5 часов после приема ингибитора ФДЭ;
4. Головная боль прекращается в течение 72 часов.

Силденафил — наиболее изученный препарат группы ингибиторов ФДЭ в отношении развития головной боли. У здоровых добровольцев прием силденафила вызывает головную боль, имеющую признаки головной боли напряжения, а у пациентов с мигренью может спровоцировать мигренозный приступ. Головная боль при приеме ингибиторов ФДЭ является монофазной, то есть при однократном приеме препарата не возникает повторно. Было установлено, что у молодых пациентов с мигренью, особенно женщин, ингибиторы ФДЭ вызывают головную боль практически в 100% случаев, в связи с чем при назначении ингибиторов ФДЭ пациенты с мигренью должны быть проинформированы о возможности развития цефалгии [5]. Необходимо также отметить, что несмотря на то, что многими авторами отмечается характерный для пациентов с коитальными цефалгиями тревожный, мнительный тип личности [8–10], ПГБССА является первичной формой головной боли, и не связана с психическими заболеваниями (соматизированным расстройством или психотическими нарушениями (коды 12.1 и 12.2 МКГБ-2)) [5].

Приводим собственное наблюдение пациентки с ПГБССА. Пациентка Г., 44 года, обратилась с жалобами на приступы головной боли чрезвычайно высокой интенсивности (до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), возникающей остро в момент оргазма. Головная боль двусторонняя, теменно-височной локализации, пульсирующая, сохраняющая свою интенсивность в течение 5–10 мин и затем постепенно регрессирующая в течение 1–2 ч. На высоте головной боли могла возникать тошнота, других сопровождающих симптомов не отмечалось. Прием комбинированных анальгети-

ков (цитрамон, спазмалгон) не купировал головную боль.

Подобная головная боль впервые возникла 3 месяца назад, приступ развивался при каждом оргазме. Другие факторы (физическая нагрузка, изменение положения тела, кашель, натуживание) не провоцировали головную боль. У пациентки также имеется второй тип головной боли — приступы пульсирующей интенсивной (7–8 баллов по ВАШ) цефалгии, локализованной в лобно-височной области, чаще правосторонние, сопровождающиеся тошнотой, свето- и звукобоязнью, усиливающиеся при физической нагрузке. Приступ продолжается 24–48 ч. Головная боль возникает 2–3 раза в месяц на протяжении последних 15–20 лет, не достаточно купируется комбинированными анальгетиками.

Пациентка замужем, имеет двух детей, взаимоотношения в семье теплые. Работает экономистом, профессиональных вредностей не имеет. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), детские инфекции.

Соматический и неврологический статус — без патологии. МРТ головного мозга, МР-ангиография — норма. УЗДГ магистральных артерий головы патологии также не выявила.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки Г. имеется два типа головной боли. Второй тип головной боли, отмечающийся у больной в течение последних 15–20 лет, соответствует критериям мигрени без ауры (МКГБ-2): пульсирующая, интенсивная боль в половине головы сопровождающаяся тошнотой, свето- и звукобоязнью, усиливающаяся при физической нагрузке. Первый же тип головной боли появился у пациентки внезапно, во время сексуальной активности за 3 месяца до обращения. Такой тип головной боли может быть симптомом органической патологии головного мозга (табл. 2). Тем не менее, в соматическом и неврологическом статусе, а также при проведении нейровизуализации и УЗДГ МАГ у пациентки патологии обнаружено не было. Следовательно, этот тип головной боли был расценен как ПГБССА (второй, эксплозивный тип). Пациентке были даны следующие рекомендации:

- пассивная роль при коитусе;
- профилактическая терапия метопрололом (75 мг/сут);
- прием индометацина (50мг) за 30–40 минут до сексуальной активности;
- купирование приступов мигрени без ауры суматриптаном (50 мг);
- ведение дневника головной боли.

Приступы ПГБССА регрессировали в течение 1 месяца. Ведение пациенткой дневника головной боли позволило также выявить снижение частоты

приступов мигрени без ауры до 1 в месяц. Суматриптан эффективно купирует приступ мигрени без ауры.

Таблица 2.

«Сигналы опасности» у пациентов с головной болью

1. Внезапное возникновение новой, необычной для данного пациента, тяжелой головной боли;
2. Прогрессивно нарастающая головная боль;
3. Возникновение головных болей после физического напряжения, сильного кашля или сексуальной активности;
4. Наличие сопровождающих симптомов — изменение в сфере сознания (оглушенность, спутанность сознания или потеря памяти);
5. Присутствие фокальных неврологических знаков или симптомов системного заболевания (лихорадка, артралгии, миалгии);
6. Начало головных болей в возрасте после 50 лет;
7. Любые отклонения при неврологическом или общем обследовании.

Головные боли, возникающие во время коитуса, могут быть симптомами угрожающей внутричерепной патологии, поэтому первые эпизоды цефалгии, вызванной сексуальной активностью, должны быть поводом для незамедлительного направления пациента к неврологу. Причиной головных болей, возникших во время коитуса, могут быть субарахноидальное и/или внутримозговое кровоизлияние, субдуральная гематома, разрыв аневризмы, ишемический инсульт, диссекция каротидных или позвоночных артерий, тромбоз венозных синусов, аномалия Арнольда-Киари, объемные образования задней черепной ямки, повышение или снижение внутричерепного давления [11–15]. Наиболее часто (4–12%) оргазмическая головная боль может быть симптомом нетравматического субарахноидального кровоизлияния [16, 17]. Основной причиной нетравматического субарахноидального кровоизлияния служит разрыв мешотчатой аневризмы. Головная боль при субарахноидальном кровоизлиянии, как правило, двусторонняя, сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением сознания, ригидностью шейных мышц, хотя в ряде случаев цефалгия может быть менее интенсивной и не сопровождается описанными сопутствующими симптомами [5]. Тем не менее, у 50% пациентов с подтвержденным субарахноидальным кровоизлиянием аневризматической природы первым симптомом является внезапно возникшая громкоподобная головная боль. Таким образом, главной характеристикой боли при субарахноидальном кровоизлиянии является ее внезапное начало и высокая интенсивность, поэтому каждый пациент с остро возникшей интенсивной головной болью по типу громкоподобной, как в случае с оргазмической головной болью, должен

быть обследован на предмет субарахноидального кровоизлияния [5].

Распространенность ПГБССА в популяции составляет около 1%, однако не все пациенты активно предъявляют жалобы на расстройства, связанные с сексуальными отношениями. ПГБССА в 3–4 раза чаще развивается у мужчин, дебют заболевания имеет два пика — в 20 лет и в 40 лет [9, 18–22]. Преоргазмическая форма встречается у 22% пациентов с ПГБССА, оргазмическая — у 78% [22]. Указанные два типа ПГБССА не различаются по демографическим показателям и коморбидности.

Для обеих форм (75% пациентов) характерна двусторонняя головная боль теменной локализации с ощущением пульсации [23]. При преоргазмической форме пациенты отмечают тупую боль, захватывающую мышцы головы и шеи по типу кольца или обруча. Сопутствующие симптомы (тошнота, фото- и фонофобия) не характерны для преоргазмической формы. При оргазмической головной боли пациенты предъявляют жалобы на цефалгию высокой интенсивности, пульсирующую локализованную в лобной или затылочной области или генерализованную, что имело место у пациентки Г. Оргазмическая головная боль может сопровождаться тошнотой [24]. В структуре приступа цефалгии период интенсивной головной боли при обоих вариантах составляет около 30 минут, тогда как умеренная боль при преоргазмической форме сохраняется в среднем 4 часа, а при оргазмической — 1 ч. По данным Екушевой Е.В. и Филатовой Е.Г. [8], наибольшая интенсивность коитальной головной боли отмечается в пределах 15 минут (90% пациентов), реже в пределах 1–5 мин (10% пациентов). Затем интенсивность цефалгии уменьшается, хотя боль сохраняется в течение 1 ч более, чем у половины пациентов, в течение 3–7 ч — у 26%, сутки и более — у 16%. У наблюдаемой нами пациентки наибольшая интенсивность головной боли отмечалась 5–10 мин, затем головная боль постепенно регрессировала в течение 1–2 ч. У 58% пациентов интенсивность боли достигает 10 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (нестерпимая боль), как в ситуации с нашей пациенткой, у трети пациентов составляет 8–9 баллов ВАШ (очень высокая интенсивность) [8].

Как видно из критериев МКГБ-2 (см. табл. 1), формы ПГБССА различаются, прежде всего, временем начала цефалгии. Так, если при втором, эксплозивном типе головная боль возникает в среднем за 5 с до наступления оргазма, то при первом типе между развитием головной боли и возникновением оргазма проходит несколько минут. Характерно, что ПГБССА возникает при сексуальной активности с постоянным партнером, как в случае с пациенткой Г., вне зависимости от сексуальных предпочтений пациента, у трети пациентов цефалгия возникает во

время мастурбации или ночной эрекции [25]. У 58% пациентов головная боль возникает при каждом контакте, как и у наблюдаемой нами больной, у 30% пациентов приступы развиваются непредсказуемо [8].

Природа ПГБССА, по-видимому, гетерогенна. Клиническая характеристика преоргазмической формы (первый тип) позволяет предположить связь ее с мышечным напряжением, тогда как в основе развития оргазмической формы цефалгии (второй тип) лежит повышение внутричерепного давления во время оргазма, который является эквивалентом пробы Вальсавы. Хотя Lance J.W., наблюдавший группу пациентов с ПГБССА, не обнаружил ни у одного пациента ангиографических признаков вазоспазма, в последующих исследованиях [26–28] у пациентов с оргазмической головной болью при проведении ангиографии подтверждался сегментарный вазоспазм. Сегментарный вазоспазм преимущественно отмечен у пациентов со вторым (эксплозивным) типом ПГБССА [28]. Существует точка зрения, что ПГБССА коморбидна с мигренью: мигрень отмечается у 30% пациентов с первым типом ПГБССА и у 9% пациентов со вторым типом ПГБССА, хотя эти данные не были подтверждены результатами крупных эпидемиологических исследований [29]. По данным других авторов [9], ПГБССА сочетается с доброкачественной головной болью, связанной с физической нагрузкой (29%) и головной болью напряжения (45%). У наблюдаемой нами пациентки имеется мигрень без ауры. Коморбидность ПГБССА с другими формами первичных головных болей подтверждает ведущую роль нейрогенной дисфункции в генезе оргазмической головной боли. Обсуждается наличие у пациентов с ПГБССА нарушений обмена нейротрансмиттеров и вазоактивных веществ, таких как нейрокинин, серотонин и катехоламины [4, 30, 31]. Более того, средства для лечения мигрени (β -блокаторы, триптаны) эффективны при ПГБССА. Так, у пациентки Г. назначение профилактической терапии метопрололом позволило добиться как ремиссии ПГБССА, так и урежения приступов мигрени без ауры.

В исследовании Frese A. с соавт. [32] проводился анализ зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у пациентов с ПГБССА 2 типа (эксплозивный вариант), мигренью и здоровых лиц. Было показано, что для пациентов с ПГБССА 2 типа, как и для больных мигренью, характерен феномен дисгабитации: при предъявлении повторных стимулов амплитуда ЗВП нарастает, а латенция снижается, тогда как у здоровых лиц при повторных стимулах амплитуда уменьшается, а латенция увеличивается. Таким образом, по-видимому, гипервозбудимость нейронов головного мозга играет важную роль в развитии ПГБССА 2 типа [32]. Было показано, что у пациентов с ПГБССА имеется высокая распространенность хронических болевых синдромов другой

локализации [33]. У больных с эксплозивным вариантом ПГБССА отмечается снижение порога ноцицептивного флексорного рефлекса и коэффициента «порог боли/порог рефлекса» [8], что может свидетельствовать о недостаточности антиноцицептивных систем при данной патологии [34]. У 26% пациентов с первичной органической головной болью отмечаются аномалии развития интракраниальных сосудов — незамкнутый виллизиев круг, гипоплазия позвоночной артерии, гипоплазия передней мозговой артерии, извитость среднемозговой и внутренней сонной артерий [8], хотя грубой органической патологии головного мозга и сосудов не выявляется. Многими исследователями отмечается характерный для пациентов с ПГБССА тревожный, мнительный тип личности [8–10]. Предполагаемая взаимосвязь между ПГБССА и артериальной гипертензией не была подтверждена [9].

Прогноз ПГБССА благоприятный: у большинства пациентов головная боль прекращается при прерывании сексуальной активности, 51% пациентов отмечает значительное уменьшение цефалгии при более пассивной роли во время сексуальной активности [20]. Для ПГБССА характерно чередование фаз обострений продолжительностью несколько недель или месяцев и ремиссий. По данным лонгитудинального клинического наблюдения за пациентами с ПГБССА [35] у 82% больных наступает стойкая ремиссия, у 16% возникает 1 и менее приступов за 2 месяца, у 2% пациентов заболевание приобретает хронический характер. Длительность заболевания составляет в среднем от 1 месяца до 1–2 лет [8].

Важно подчеркнуть, что диагностика ПГБССА возможно только лишь после исключения вторичного характера головной боли, прежде всего, субарахноидального кровоизлияния, диссекции артерий и объемных процессов задней черепной ямки, поэтому первичным пациентам с головной болью, связанной с сексуальной активностью необходимо проведение нейровизуализации, а при подозрении на субарахноидальное кровоизлияние — люмбальной пункции.

В ведении пациентов с ПГБССА чрезвычайно важна беседа с пациентом и его партнером. После проведенного исследования и постановки диагноза необходимо сообщить пациенту о доброкачественном характере его заболевания. Пациенту должно быть рекомендовано избегание активной физической нагрузки, а также пассивная роль при коитусе. Первый тип ПГБССА (преоргазмический) с большей вероятностью купируется прерыванием коитуса. Медикаментозная терапия ПГБССА включает в себя:

— кратковременную профилактику приступа головной боли, которая назначается за 30–60 мин до коитуса;

— длительную профилактику, когда пациенты принимают лекарственное средство ежедневно в течение нескольких месяцев;

— купирование приступа головной боли в случае ее возникновения.

Среди медикаментозных средств для кратковременной профилактики может быть рекомендован прием индометацина (25–100 мг) за 30–60 мин перед сексуальным контактом [94]. Специфические средства для купирования мигренозного приступа триптаны эффективны для кратковременной профилактики у двух из трех пациентов [36]. Имеются данные о высокой эффективности наратриптана (2,5 мг), принимаемого перед коитусом. В литературе также имеются единичные сообщения об эффективности препаратов эрготамина и бензодиазепинов [34]. Длительная профилактика может проводиться индометацином (25 мг — 3 раза в сутки), пропранололом (120–240 мг/сут), метопрололом (100–200 мг/сут), дилтиаземом (180 мг/сут). Имеются данные об эффективности блокады затылочного нерва анестетиком в сочетании со стероидами [38]. Уже возникшая головная боль может быть купирована НПВС. Специфические противомигренозные средства (триптаны) также эффективны для купирования ПГБССА: было показано, что у 50% пациентов с интенсивной головной болью триптаны значительно снижают интенсивность цефалгии в течение двух часов [35]. Наблюдаемой нами пациентке была назначена превентивная терапия метопрололом, а также кратковременная профилактика ПГБССА индометацином, что позволило добиться ремиссии коитальной цефалгии, а также снизить частоту имеющихся у больной мигренозных приступов.

Таким образом, ПГБССА — форма первичных головных болей, имеющая доброкачественный характер и благоприятный прогноз: у большинства пациентов наступает стойкая ремиссия. Однако дебют ПГБССА требует тщательной дифференциальной диагностики со вторичными головными болями, прежде всего связанными с субарахноидальным кровоизлиянием.

Список литературы

1. Окнин В.Ю., Артеменко А.Р. Азбука головной боли. — М.: Эйдос-Медиа. — 2003. — 264 с.
2. Lance J.W. Headaches occurring during sexual intercourse // Proc. Aust. Assoc. Neurol. — 1974. — Vol. 11. — P. 57–60.
3. Paulson G.W., Klawans H.L. Benign orgasmic cephalgia // Headache. — 1974. — Vol. 13. — P. 181–187.
4. Международная классификация головных болей 2-ое издание (полная русскоязычная версия). — 2006. — 380 с.
5. Anand K.S., Dhikav V. Primary headache associated with sexual activity. Singapore Med. J. — 2009. — Vol. 50. — P. 176–177.

6. Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Головная боль, вызванная сексуальной активностью // Журн. неврол. и психиатр. — 2003. — № 10. — С. 22–26.
7. Frese A., Eikermann A., Frese K. et al. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and comorbidity // Neurology. — 2003. — Vol. 23. — P. 796–800.
8. Houle T.T., Dhingra L.K., Remble T.A. et al. Not tonight, I have a headache? // Headache. — 2006. — Vol. 46. — P. 983–990.
9. Delasobera B.E., Osborn S.R., Davis J.E. Thunderclap Headache with Orgasm: A case of Basilar artery dissection associated with sexual intercourse // J. Emerg. Med. — 2009. (In print.)
10. Keyrouz S., Dhar R., Axelrod Y. Call-Fleming syndrome and orgasmic cephalgia // Headache. — 2008. — Vol. 48. — P. 967–971.
11. Rasmussen B.K., Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1225–1231.
12. Selekler M., Kutlu A., Dundar G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade // Headache. — 2009. — Vol. 49. — P. 130–147.
13. Frese A., Rahmann A., Gregor N. et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options // Cephalalgia. — 2007. — Vol. 27. — P. 1265–1270.
14. Locksley H.B. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations // Sahs A.L. et al. — Philadelphia, PA: Lippincott, 1969. — P. 37–57.
15. Chakravarty A. Primary headaches associated with sexual activity — some observations in Indian patients // Cephalalgia. — 2006. — Vol. 26. — P. 202–207.
16. Lundberg P.O., Ostermann P.O. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia // Headache. — 1974. — Vol. 14. — P. 164–165.
17. Alvaro L.C., Iriondo I., Villaverde F.J. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker // Headache. — 2002. — Vol. 42. — P. 224–226.
18. Biran I., Steiner I. Coital headaches induced by amiodarone // Neurology. — 2002. — Vol. 58. — P. 501–502.
19. Evers S., Peikert A., Frese A. Sexual headache in young adolescence: a case report // Headache. — 2009. — Vol. 49. — P. 1234–1235.
20. Pascual J., González-Mandly A., Martín R. et al. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study // J. Headache Pain. — 2008. — Vol. 5. — P. 259–266.
21. Gotkine M., Steiner I., Biran I. Now dear, I have a headache! Immediate improvement of cluster headaches after sexual activity // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77. — P. 1296.
22. Evans R.W., Moore K.L. Sexual intercourse followed by headache and transient monocular visual loss // Headache. — 2008. — Vol. 48. — P. 616–620.
23. Locksley H.B. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations // Sahs A.L. et al. — Philadelphia, PA: Lippincott, 1969. — P. 37–57.
24. Chakravarty A. Primary headaches associated with sexual activity — some observations in Indian patients // Cephalalgia. — 2006. — Vol. 26. — P. 202–207.
25. Kapoor R., Kendall B.E., Harrison M.J.D. Persistent segmental cerebral artery constriction in coital cephalgia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1990. — Vol. 53. — P. 266–270.
26. Newman L.C. Classification and diagnosis of trigeminal autonomic cephalalgias and other primary headaches // Levin M. et al. — N.Y.: Oxford University Press, 2008. — P. 91–112.
27. Frese A., Frese K., Ringelstein E.B. et al. Cognitive processing in headache associated with sexual activity // Cephalalgia. — 2003. — Vol. 23. — P. 545–551.
28. Frese A., Gantenbein A., Marziniak M. et al. Triptans in orgasmic headache // Cephalalgia. — 2006. — Vol. 26. — P. 1458–1461.
29. Levy R.L. Stroke and orgasmic headache // Headache. — 1981. — Vol. 21. — P. 12–13.
30. Akpunonu B.E., Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker // Headache. — 1991. — Vol. 31. — P. 141–145.
31. Martin E.A. Headache during sexual intercourse (coital cephalgia) // Ir. J. Med. Sc. — 1974. — Vol. 143. — P. 342–345.

И.Е. Шохин,

к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Г.В. Раменская,

д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.И. Кулинич,

аспирантка кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.Ю. Савченко,

к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

I.E. Shokhin,

PhD, assistant of the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

G.V. Ramenskaya,

Doctor of pharmacy, prof., head of the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, director of the Research institute of pharmacy of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Yu.I. Kulinich,

post-graduate student of the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.Yu. Savchenko,

PhD, deputy director of innovative development of the Research institute of pharmacy of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ИЗУЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ В УСЛОВИЯХ IN VITRO НА МОНОСЛОЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК CACO-2

(ОБЗОР)

THE STUDY OF INTESTINAL PERMEABILITY IN VITRO ON A MONOLAYER OF EPITHELIAL CACO-2 CELLS

(REVIEW)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор НИИ фармации

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691–13–92

E-mail: ramenskaia@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. Статья посвящена применению монокультуры клеток аденокарциномы толстого кишечника Caco-2 для оценки проницаемости лекарственных веществ *in vitro*. Описаны основные преимущества использования данной биологической модели. Приведены общие принципы, подходы и методология определения проницаемости на культуре клеток Caco-2. Показана корреляция между значениями кишечной проницаемости, определенной в условиях *in vivo*, и результатами *in vitro*.

Annotation. This paper is devoted to the application of epithelial monolayer of human colon adenocarcinoma cells — Caco-2 for *in vitro* permeability evaluation of drugs. Main advantages of this biological model are described. General principles, approaches and methodology of Caco-2 permeability assay are defined. Correlation between human intestinal permeability *in vitro* and apparent permeability coefficient *in vitro* is indicated.

Ключевые слова. Клетки Caco-2, проницаемость, абсорбция.

Key words. Caco-2 cells, permeability, absorption.

Одной из ключевых задач современной фармации и биомедицины является понимание процесса доставки лекарственного вещества (ЛВ) до органа или клеток-мишеней. Для этого необходимо объективно оценить поведение лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для того, чтобы действующее вещество достигло системного кровотока, оно должно пройти через следующие стадии: высвобождение из лекарственной формы, растворение в физиологических средах ЖКТ, абсорбция через кишечную (или желудочную) мембрану [1]. Степень проницаемости ЛВ через стенку кишечника можно достоверно определить в исследованиях *in vivo*, например, определением абсолютной биодоступности, анализом массового баланса, исследованиями методом кишечной перфузии [2]. Подобные данные являются наиболее достоверными, однако такие исследования являются достаточно трудоемкими и дорогостоящими, а также вовлекают в испытание здоровых добровольцев, что вызывает дополнительные этические сложности. Поэтому на протяжении последних 15 лет для исследователей в области биомедицины и биофармации стояла задача разработать метод, позволяющей косвенно, но с достаточной степенью достоверности, надежности и воспроизводимости оценить кишечную проницаемость [3, 4, 5].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Среди методов, позволяющих косвенно оценить степень абсорбции субстанций, можно выделить 3 основные группы: исследования *in situ* (например, на тонком кишечнике крыс) [4], исследования на моделях *in vitro* (например, на монокультурах различных линий клеток) [5], а также исследования на моделях *in silico* (например, путем расчета коэффициентов распределения $\log P$ или $C \log P$) [3]. Также была выявлена корреляция между интенсивностью метаболизма и проницаемостью ЛВ, однако она все еще находится в стадии обсуждения [6]. Данные, полученные *in situ*, обладают высокой достоверностью (для всех 20 изученных модельных субстанций данные *in situ*, полученные на кишечнике крыс и данные *in vivo* качественно совпали), однако эти испытания являются достаточно дорогостоящими, что не позволяет использовать их для рутинных или скрининговых исследований [4]. Математическая оценка проницаемости является наиболее простым способом, но ее надежность недостаточно высока, поскольку не учитывает многие реальные физиологические факторы (например, роль белков-транспортёров). Например, только для 19 модельных ЛВ из 29 качественно совпали данные по проницаемости *in vivo*, определенной методом кишечной перфузии, и косвенно на основании показателей $\log P$ и $C \log P$ (то есть достоверность составила около 70%) [3].

Начиная с 90-х годов, когда впервые была установлена возможность оценить проницаемость, используя клеточные модели *in vitro*, данное направление стало активно развиваться. При анализе активности публикаций в данном направлении было выявлено, что их общее количество в ведущих рецензируемых журналах выросло до 120–140 в год [7]. Среди клеточных моделей (Caco-2, MDCK, HT29-MTX, TC-7) наиболее широко применяемой для данной цели стала культура клеток аденокарциномы толстого кишечника — Caco-2 [8].

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК CACO-2

Данная культура клеток была получена из аденокарциномы толстого кишечника человека. При культивировании клетки Caco-2 начинают дифференцироваться в поляризованные клетки кишечного эпителия с покрытой микроворсинками апикальной частью, мембраной на базолатеральной части и плотными межклеточными контактами [8]. Несмотря на то, что клетки Caco-2 имеют происхождение из толстого кишечника, они проявляют большинство морфологических и функциональных характеристик энтероцитов тонкого кишечника, в том числе выработку ферментов I и II фазы, а также мембранных транспортеров, включая гликопротеин P и белок MRP. В то же время данная культура клеток имеет и ряд отличий от клеток эпителия тонкого кишечника. Клетки Caco-2 обладают более высоким значением трансэпителиального электрического сопротивления по сравнению с энтероцитами (обычно от 3 до 30 раз), они неспособны вырабатывать слизь (которая в тонком кишечнике вырабатывается бокаловидными клетками), у них различается содержание ионов кальция в межклеточном пространстве. Кроме того, уровень экспрессии гликопротеина P у клеток Caco-2 превышает таковой в толстом кишечнике приблизительно на порядок. Все вышеуказанные факторы не могут не вносить свой вклад в проницаемость ЛВ через монослой клеток Caco-2 [7, 9].

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТА ЛВ ЧЕРЕЗ МОНОСЛОЙ КЛЕТОК CACO-2

Транспорт ЛВ через мембрану тонкого кишечника может протекать одним или несколькими из четырех механизмов: пассивная диффузия, пассивный параклеточный транспорт (через плотные контакты), активный транспорт с участием переносчиков и трансцитоз. Исследования проницаемости на культуре клеток Caco-2 проводились для ЛВ со всеми механизмами транспорта [9].

Lennernas с соавт. провели исследование проницаемости ряда ЛВ, всасывающихся пассивной диф-

фузией и параклеточным транспортом на монослое клеток Сасо-2, и сравнили полученные данные с известными коэффициентами кишечной проницаемости, полученными методом кишечной перфузии. Было установлено, что для ЛВ, механизм транспорта которых является простая диффузия, значение коэффициента кишечной проницаемости (P_{eff} *in vivo*) и кажущегося коэффициента проницаемости (apparent permeability, P_{app} *in vitro*) на клетках Сасо-2 различаются не более чем в 2–4 раза, в то время как для субстанций с параклеточным транспортом проницаемость через монослой клеток была в 20–80 раз ниже. Данное явление имеет два основных объяснения: разным количеством пор в плотных контактах и разной площадью абсорбирующей поверхности у клеток Сасо-2 и энтероцитов. Кроме того, такие отличия могут быть связаны с отсутствием центральной иннервации клеток Сасо-2 и отсутствием в них системного кровотока [10].

В то же время, было показано, что подобные различия носят только количественный, но не качественный характер. В исследовании проницаемости полиэтиленгликолей (гидрофильное вещество с параклеточным транспортом) было показано, что она возрастает с молекулярной массой так же, как и кишечная проницаемость *in vivo*, несмотря на различия коэффициентов P_{eff} *in vivo* и P_{app} *in vitro* более чем в 100 раз. Таким образом, моделирование параклеточного транспорта ЛВ на культуре клеток Сасо-2 может быть оценено качественно [7, 9].

Субстанции, абсорбирующиеся через стенку кишечника активным транспортом, также имеют более низкие значения кажущейся кишечной проницаемости, что связано с более низкой степенью экспрессии у клеток Сасо-2 ряда транспортеров, в том числе ионных и пептидных транспортеров. В то же время, гликопротеин Р вырабатывается у них в меньшей степени, чем у энтероцитов, что приводит к занижению результатов [9].

КОРРЕЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ IN VIVO И IN VITRO

Несмотря на значительные различия (до двух порядков) степени проницаемости *in vivo* и *in vitro*, исследователями неоднократно делались попытки выявить корреляцию между абсорбцией в тонком кишечнике и на культуре клеток Сасо-2. Такая корреляция была впервые установлена Artursson с соавт. на 20 модельных субстанциях, кроме того, ими были рекомендованы качественные критерии проницаемости на монослое клеток Сасо-2: для ЛВ, которые полностью абсорбируются в ЖКТ, P_{app} *in vitro* принимает значения свыше 1×10^{-6} см/с; для ЛВ, степень абсорбции которых лежит в интервале от 1% до 100% P_{app} *in vitro* принимает значения от 1×10^{-7}

см/с до 1×10^{-6} см/с; для ЛВ, абсорбирующихся менее чем на 1%, P_{app} *in vitro* принимает значения ниже 1×10^{-7} см/с [11]. Было проведено большое количество исследований проницаемости на культуре клеток Сасо-2, при этом данные по хорошей корреляции с кишечной абсорбцией были установлены неоднократно. В то же время данные, полученные в разных лабораториях, имели значительные (в несколько раз) количественные различия при их близком качественном сходстве [9]. Например, рекомендуемые разными исследователями критерии «высокой» (т.е. более 90%) проницаемости, установленной на клеточном монослое, находятся в интервале от 1×10^{-6} см/с до 1×10^{-5} см/с [12]. Низкая лабораторная воспроизводимость в первую очередь связана с гетерогенностью культуры клеток Сасо-2. Кроме того, свойства монослоя зависят от времени культивирования, числа пассажей, питательной среды [7, 9]. Однако поскольку основной областью применения культуры клеток Сасо-2 является именно качественная оценка кишечной проницаемости, решением проблемы воспроизводимости является использование внутренних стандартов. В качестве внутренних стандартов рекомендуется использовать модельные маркеры проницаемости из перечня, предложенного FDA [13]. В перечне приведены стандарты «низкой» (менее 90%) и «высокой» (90% и более) кишечной проницаемости, а также стандарт для оценки проницаемости ЛВ, транспортируемых гликопротеином Р, и маркер нулевой проницаемости (табл. 1).

Таблица 1.

Модельный перечень субстанций для оценки проницаемости

Субстанция	Проницаемость
антипирин	«высокая» ¹
кофеин	«высокая»
карбамазепин	«высокая»
флувастатин	«высокая»
кетопрофен	«высокая»
метопролол	«высокая» ¹
напроксен	«высокая»
пропранолол	«высокая»
теофиллин	«высокая»
верапамил	«высокая» ²
амоксацилин	«низкая»
атенолол	«низкая»
фуросемид	«низкая»
гидрохлоротиазид	«низкая»
маннитол	«низкая» ¹
α-метилдопа	«низкая»
ПЭГ-400	«низкая»
ПЭГ-1000	«низкая»
ПЭГ-4000	«низкая» ³
ранитидин	«низкая»

Примечания.

- 1 — рекомендуемые внутренние стандарты
- 2 — стандарт для оценки проницаемости ЛВ, транспортируемых гликопротеином Р
- 3 — маркер нулевой проницаемости

В качественно спланированные исследования проницаемости обычно включают несколько (до 10) внутренних стандартов. Такие исследования могут даже позволить количественно оценить проницаемость ЛВ при обработке данных с помощью моделирующих компьютерных программ, например, GastroPlus™ (Simulation Plus Inc) [14].

Именно большое количество данных по надежной корреляции данных, полученных в хорошо валидированных исследованиях по изучению проницаемости *in vitro* на значительном количестве ЛВ с различными свойствами и механизмами транспорта, позволили рекомендовать монослой эпителиальных клеток Caco-2 в качестве «золотого стандарта» для моделирования кишечной абсорбции, оценке биодоступности и биоэквивалентности [14].

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕНИЦАЕМОСТИ *IN VITRO* НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК CACO-2

Процедура определения проницаемости на культуре клеток Caco-2 состоит из следующих этапов [8]:

1. Культивирование клеток.
2. Инкубирование клеток на микропористом фильтре.
3. Тест пригодности системы (измерение трансэпителиального электрического сопротивления или тест с маркерами проницаемости).
4. Определение проницаемости испытуемой субстанции (с внутренним стандартом).
5. Количественное определение.

Культивирование клеток проводят на питательной среде (например, DMEM), в состав которой входят заменимые аминокислоты (1%), глюкоза (25 мм), глутамин (2 мм) с прибавлением сыворотки крови эмбриональной телячьей (15–20%) и антибиотика (например, 100 мкг/мл гентамицина). Клетки культивируют в инкубаторе при 37°C в атмосфере с содержанием 5–10% CO₂ и 90–95% O₂ и относительной влажности 95%, среду заменяют каждые 2–3 дня. Для проведения исследований



Рис. Схематическое изображение монослоя клеток Caco-2 на микропористом фильтре

проницаемости используют клетки после 25–100 пассажей [8, 9, 14].

Клетки Caco-2 переносят на микропористые фильтры в количестве приблизительно от 25 000 до 40 000 клеток/см² (см. рис.) и инкубируют в течение около 20 дней при вышеуказанных условиях с заменой питательной среды каждые 2–3 дня [8, 9, 14].

Определение проницаемости на культуре клеток Caco-2 недопустимо проводить до тех пор, пока не будет установлена целостность и функциональность монослоя. Для определения пригодности системы проводят одно из нижеописанных испытаний: определение трансэпителиального электрического сопротивления или тест с маркерами низкой проницаемости (например, люциферовым желтым, родамином, маннитолом или ПЭГ-400). Монослой клеток Caco-2 считается пригодным для определения проницаемости, если значение трансэпителиального электрического сопротивления выходит на плато и принимает значения от 260 Ом/см² до 400 Ом/см², либо степень проницаемости маркеров не превышает предельного допустимого значения. Рекомендуется проводить оба испытания, однако одно из них будет достаточно [7, 8, 9].

Проницаемость ЛВ изучают в двух направлениях: от апикальной стороны к базолатеральной, и наоборот. Значение pH в донорном (апикальном) и акцепторном (базолатеральном) отсеке обычно составляет 7,4. После внесения пробы и внутренних стандартов в донорный отсек их отбирают спустя установленные интервалы времени из акцепторного отсека и проводят количественное определение методом ВЭЖХ с УФ или МС-детектором. Коэффициент кажущейся кишечной проницаемости рассчитывают по следующей формуле [8]:

$$P_{app \text{ in vitro}} = \frac{dC}{dT} \times \frac{V}{A \times C_0}, \text{ где}$$

$P_{app \text{ in vitro}}$ — кажущийся коэффициент кишечной проницаемости, см/с

V — объем пробы, мл;

A — площадь поверхности клеточного монослоя, см²;

C_0 — исходная концентрация исследуемого ЛВ в донорном отсеке, М;

dC/dT — скорость изменения концентрации исследуемого ЛВ в акцепторном отсеке, М/с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на некоторые недостатки, которые присущи каждому биологическим моделям, культура клеток Caco-2 была признана надежным и относительно несложным инструментом для прогнозирования кишечной проницаемости ЛВ (табл. 2). Данная модель в настоящее время широко применяется для скрининговых целей при изучении транспорта

и абсорбции ЛВ, влияния вспомогательных веществ и лекарственного взаимодействия на процессы всасывания, а также при оценке взаимозаменяемости воспроизведенных ЛВ *in vitro* (процедура «биовейвер») [9, 12]. В связи с вышеуказанным, следует начать развивать данное направление и в России.

Таблица 2.

Основные достоинства и недостатки моделирования кишечной проницаемости на культуре клеток Caco-2

Достоинства	Недостатки
Высокий уровень корреляции с данными <i>in vivo</i> , полученный в значительном количестве исследований	Не учитываются некоторые физиологические факторы (слизь, желчные кислоты, площадь поверхности всасывания)
Быстрый и относительно несложный метод	Клетки имеют опухолевое происхождение
Моделирование проводится на клетках человека	Применим преимущественно для качественной оценки проницаемости, поскольку метод обладает невысокой межлабораторной воспроизводимостью

Список литературы

1. Amidon G.L., Lennerlas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // *Pharmaceutical Research*. — 1995. — № 12. — P. 413–420.
2. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, № 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. — World Health Organization (WHO), 2006.
3. Kasim N.A., Whitehouse M., Ramachandran C. et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutic classification // *Molecular Pharmaceutics*. — 2004. — Vol. 1. — № 1. — P. 85–96.
4. Kim J.-S., Mitchell S., Kijek P. et al. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS Class I biowaiver requests // *Molecular Pharmaceutics*. — 2004. — Vol. 1. — № 1. — P. 85–96.
5. Yee S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man — Fact or myth // *Pharmaceutical Research*. — 1997. — Vol. 14. — № 6. — P. 763–766.
6. Wu C.-Y., Benet L. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport / absorption / elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system // *Pharmaceutical Research*. — 2005. — Vol. 22. — № 1. — P. 11–23.
7. Artursson P., Palm K., Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2001. — Vol. 46. — P. 27–43.
8. Le Ferrec E., Chesne C., Artursson P. et al. *In vitro* models of the intestinal barrier. The report and recommendations of ECVAM workshop 46 // *ATLA*. — 2001. — Vol. 29. — P. 649–668.
9. Shah P., Jogani V., Bagchi T., Misra A. Role of Caco-2 cell monolayers in prediction of intestinal drug absorption // *Biotechnology Progress*. — 2006. — Vol. 22. — № 1. — P. 186–198.
10. Lennernas H., Palm K., Fagerholm U., Artursson P. Comparison between active and passive drug transport in human intestinal epithelial (Caco-2) cells: In vitro and human jejunum in vivo // *International Journal of Pharmaceutics*. — 1996. — Vol. 127. — № 1. — P. 103–107.
11. Artursson P., Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1991. — Vol. 175. — № 3. — P. 880–885.
12. Dahan A., Miller J.M., Amidon G.L. Prediction of solubility and permeability class membership: Provisional BCS classification of the world's top oral drugs // *AAPS J.* — 2009. — Vol. 11. — № 6. — P. 740–746.
13. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. — U.S., Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (HHS-FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2000.
14. Соловьев А.И., Резников А.Г., Тарасенко Л.В., Маргутич В.М. Первый в Украине успешный опыт применения биовейвера для экспертной оценки лекарственного средства (Летромара) // *Журнал АМН Украины*. — 2006. — Т. 12. — № 4. — С. 781–794.

Н.И. Кузнецова,
к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической
и токсикологической химии, Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической и токсикологической химии,
директор НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

N.I. Kuznetsova,
PhD, associate professor of the chair of pharmaceutical
and toxicological chemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical and toxicological chemistry,
director of the Research institute of pharmacy of the First
MSMU named after I.M. Sechenov

ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» НА КАФЕДРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

THE PAST AND THE PRESENT OF TOXICOLOGICAL CHEMISTRY. IMPROVING OF TEACHING TOXICOLOGICAL CHEMISTRY ON THE CHAIR OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY OF THE FIRST MSMU NAMED AFTER I.M. SECHENOV

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор НИИ фармации
Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13
Телефон: 8 (495) 691–13–92
E-mail: ramenskaia@mail.ru
Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В данной статье дается краткий очерк истории возникновения и преподавания дисциплины «Токсикологическая химия» на кафедре фармацевтической и токсикологической химии первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Annotation. This article provides a brief outline of the history and teaching of the discipline "Toxicological Chemistry" on the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after M.I. Sechenov

Ключевые слова. Токсикологическая химия, фармацевтика, проблемы преподавания.

Key words. Toxicological chemistry, pharmaceutics, problems of teaching.

Токсикологическая химия, ранее судебная химия, существует как фармацевтическая дисциплина немногим более 60 лет. Этому предшествовал довольно длительный период отдельных в современном понимании судебно-химических экспертиз.

Они производились сначала в Аптекарском приказе, а затем в аптеках и сводились к определению запаха, вкуса, цвета вещества, формы лекарства, иногда к исследованиям действия лекарства на животный организм.

Когда в 1714 г. Петр I указал на необходимость судебно-медицинского вскрытия трупов лиц, погибших насильственной смертью, стали проводить и судебно-медицинские исследования, а в 1797 г. была введена должность штатного фармацевта, в обязанность которому вменялись химические исследования и открытие ядов, так как фармацевты были людьми, которым лучше всего известны свойства ядовитых веществ и методы их химического доказательства. Специальных судебно-химических лабораторий в Древней Руси не было.

В становлении судебной химии большая роль принадлежала медицинскому факультету Московского университета (позже I Московскому медицинскому институту), где была создана московская школа фармацевтов, из среды которой вышел профессор А.В. Степанов, впоследствии ведущий ученый в области отечественной судебной химии. А.В. Степанов является основоположником отечественной судебной химии.

С момента открытия в 1936 г. Московского фармацевтического института профессор А.В. Степанов принимает деятельное участие в организации кафедр органической химии и судебной химии.

До 1917 г. научные вопросы судебной химии разрабатывались на кафедрах фармации высших медицинских учебных заведений, но достаточных условий для научной работы в области судебной химии не было. Самостоятельные кафедры судебной химии появились в нашей стране только после революции.

Развитие отдельных положений судебной химии нашло свое место в диссертациях на соискание ученой степени магистра фармации. За период с 1845 по 1917 гг. было защищено не менее 65 диссертаций на судебно-химические темы. Диссертации фармацевтов на соискание ученой степени магистра фармации и доктора медицины (докторской степени по фармации в России до революции не существовало) затрагивали довольно большой круг вопросов: изолирование и обнаружение солей тяжелых металлов (ртуть, висмут, сурьма, свинец, медь) и мышьяка, алкалоидов и некоторых лекарственных веществ, имеющих токсикологическое значение. Отдельные диссертации были посвящены синильной кислоте, хлоралгидрату, фенолу и другим ядовитым веществам в судебно-химическом отношении. В ряде работ ставился вопрос о необходимости качественного обнаружения тех или иных веществ сопровождать количественным определением. Некоторые из диссертаций не потеряли своего значения до настоящего времени.

В период 1908–1916 гг. время от времени публиковались работы, имеющие значение для химико-токсикологического анализа. Работы были выполнены на кафедрах фармации Петербургской медико-хирургической, позднее Военно-медицин-

ской академии, а также на кафедре, руководимой профессором Г. Драгендорфом.

После победы Великой Октябрьской социалистической революции была организована судебно-медицинская экспертиза, включенная в систему здравоохранения и на всей территории Советского Союза, началось создание судебно-медицинских лабораторий, в состав которых входили судебно-химические отделения. Лаборатории постепенно оснащались соответствующим оборудованием, укомплектовывались специалистами.

Для повышения качества экспертиз потребовались квалифицированные фармацевты. Подготовка фармацевтов в области химико-токсикологического анализа была начата на химико-фармацевтическом факультете II Московского государственного университета.

Одной из новых кафедр была кафедра судебной химии и открытия профессиональных ядов. Создателем кафедры являлся магистр химии, позднее доктор биологических наук, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Александр Васильевич Степанов.

Во II Московском университете кафедра судебной химии и открытия профессиональных ядов вела два курса судебной химии: общий курс для студентов аналитического отделения и специальный курс для студентов, готовящихся к работе в области судебной химии. Читались лекции и выполнялись практические занятия.

В 1929 г. профессор А.В. Степанов написал руководство по судебной химии, выдержавшее несколько изданий.

Развитию работ в области судебной химии в большой степени способствовало создание в 1932 г. в системе здравоохранения Научно-исследовательского института судебной медицины на базе Центральной судебно-медицинской лаборатории, открытой в Москве в 1924 г. Профессор А.В. Степанов был приглашен в институт на должность заведующего судебно-химическим отделом.

В 1936 г. был открыт Московский фармацевтический институт. Профессор А.В. Степанов был первым заведующим кафедрой органической химии. Должность исполняющего обязанности заведующего кафедрой судебной химии с сентября 1937 г. заняла ученица А.В. Степанова М.Д. Швайкова.

М.Д. Швайковой был написан учебник «Судебная химия», выдержавший 3 издания (последнее издание — под названием «Токсикологическая химия», 1975 г.) и переведенный на иностранные языки.

Особое внимание в своей деятельности М.Д. Швайкова отводила подготовке кадров для экспертной и педагогической работы. По ее убеждению, *«весь исторический опыт не только нашей страны, но и зарубежных стран показал, что должность*

судебных химиков могут занимать только лица, имеющие высшее фармацевтическое образование и обладающие специальной подготовкой по судебной химии».

М.Д. Швайковой вместе с ее многочисленными учениками выполнено более 300 научных исследований. Под ее руководством защищено 39 кандидатских и 6 докторских диссертаций в области судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

М.Д. Швайкова принимала активное участие в проведении специализации судебных химиков-экспертов.

С 1976 г. заведовал кафедрой токсикологической химии ММА им. И.М. Сеченова ученик профессора Швайковой М.Д. — профессор Изотов Б.Н.

В настоящее время дисциплина токсикологическая химия преподается на фармацевтическом факультете Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова на кафедре фармацевтической и токсикологической химии (заведующая кафедрой — профессор Г.В. Раменская) для студентов очной, очно-заочной и заочной форм обучения.

Студенты готовятся для последующей работы по нескольким направлениям химико-токсикологического анализа: для работы в судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы с целью посмертной диагностики отравлений и оказания помощи следственным органам; для работы в центрах по лечению острых отравлений с целью проведения аналитической диагностики острых отравлений и оказания помощи врачам-токсикологам при выборе рационального метода дезинтоксикационной терапии в зависимости от вида токсического вещества; для работы в наркологических диспансерах с целью осуществления аналитической диагностики наркоманий, токсикоманий и алкогольного опьянения.

Проблема острых отравлений и наркоманий поставила перед органами здравоохранения ряд весьма сложных задач, среди которых основные — диагностика и лечение «химических болезней» и наркоманий, что потребовало специальной подготовки медицинского персонала различных специальностей и в частности, врача-лаборанта аналитической диагностики, основной задачей которого является разработка и практическое использование экспресс-методов химико-токсикологического анализа биологических жидкостей с целью диагностики отравлений и коррекции методов их лечения, а также диагностики наркоманий и алкогольного опьянения.

Для изучения дисциплины токсикологическая химия необходимы знания, умения и навыки, формируемые предшествующими дисциплинами, которые изучаются на фармацевтическом факультете: общая и неорганическая химия, физическая и кол-

лоидная химия, аналитическая химия, органическая химия, биологическая химия, фармакология, фармакогнозия, фармацевтическая химия.

С 2011 г. преподавание на фармацевтическом факультете проводится по основной образовательной программе (ООП), разработанной в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования (ФГОС ВПО) по специальности 060301 «Фармация».

Дисциплину токсикологическая химия студенты будут изучать на 4-м курсе в течение 2-х семестров — 7-го и 8-го с последующей сдачей экзамена.

По сравнению с примерной программой дисциплины токсикологическая химия, изданной в 2003 г. Министерством образования Российской Федерации, в основной образовательной программе общая трудоемкость дисциплины сопоставима и составляет 216 часов (219 часов ранее).

В то же время, за счет уменьшения часов аудиторной работы — 120 часов (ранее — 144 часа) и самостоятельной работы — 60 часов (ранее — 73 часа) отведено время для сдачи промежуточного контроля экзамена — 36 часов. Экзамен осуществляется в три этапа: на первом этапе — студенты сдают практические навыки, на втором этапе — компьютерное итоговое тестирование, на третьем — решают ситуационную задачу, по которой проводится собеседование с преподавателем.

Токсикологическая химия относится к профессиональному циклу и является одной из фармацевтических дисциплин, занимающихся изучением свойств ядовитых и сильнодействующих веществ, поведением их в организме человека и трупе, разработкой способов выделения и методов определения токсических соединений и метаболитов в биологических объектах.

Видами профессиональной деятельности, которые лежат в основе преподавания данной дисциплины, являются:

1. Производство судебно-химической экспертизы.
2. Проведение аналитической диагностики острых отравлений.
3. Проведение аналитической диагностики наркологических и алкогольных опьянений.

Изучение данной учебной дисциплины направлено на формирование у обучающихся определенных профессиональных компетенций.

Компетенции — обеспечивают интегральный подход в обучении студентов. В компетенциях выражены требования к результатам освоения ООП.

Содержанием профессиональной компетенции при изучении дисциплины токсикологическая химия является способность и готовность к участию в проведении химико-токсикологического исследования с целью диагностики острых отравлений, наркотических и алкогольных опьянений.

В результате изучения учебной дисциплины обучающиеся должны:

– Знать:

1. Основные направления развития химико-токсикологического анализа и деятельности химико-токсикологических лабораторий, центров по лечению отравлений, бюро судебно-медицинской экспертизы, наркологических диспансеров.

2. Принципы обеспечения качества аналитической диагностики и судебной экспертизы.

3. Основные закономерности распределения и превращения токсических веществ в организме человека (токсикокинетика, токсикодинамика), общую характеристику токсического действия.

4. Классификацию наркотических средств, психотропных и других токсических веществ и их физико-химические характеристики.

– Уметь:

1. Самостоятельно проводить судебно-химические исследования вещественных доказательств на различные токсические вещества, применяя знания биохимической и аналитической токсикологии, используя комплекс современных биологических, физико-химических и химических методов анализа.

2. Осуществлять аналитическую диагностику острых интоксикаций с учетом особенностей химико-токсикологического анализа в условиях оказания неотложной медицинской помощи больным с острыми отравлениями.

3. Проводить аналитическую диагностику наркотических средств, психотропных и других токсических веществ в биологических средах организма человека.

4. Интерпретировать результаты химико-технологического анализа с учетом процессов биотрансформации токсических веществ и возможностей аналитических методов исследования.

5. Документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, оформлять экспертное заключение.

– Владеть:

1. Навыками использования химических, биологических, инструментальных методов анализа для идентификации и определения токсических, наркотических веществ и их метаболитов.

2. Навыками использования экспрессных методов анализа для проведения аналитической диагностики наркомании, токсикомании, острых отравлений.

3. Основными принципами документирования химико-токсикологических исследований.

Оценка качества освоения ООП по дисциплине токсикологическая химия включает текущий контроль успеваемости и промежуточную аттестацию (экзамен) обучающихся.

Для входного контроля используется письменное тестирование, для текущего контроля при прове-

дении контрольных работ — компьютерное тестирование и собеседование по ситуационной задаче. Промежуточный контроль (экзамен) проводится в три этапа. Вначале студенты сдают практические навыки, затем проводится итоговое тестирование и на третьем этапе — собеседование по ситуационной задаче.

Реализация комплексного подхода осуществляется при широком использовании в учебном процессе активных и интерактивных форм проведения занятий (компьютерных симуляций, деловых и ролевых игр, разбор конкретных ситуаций, решение ситуационных задач).

Лекционный курс включает проблемные лекции по всем темам модулей, которые изучают студенты.

Большое значение в процессе изучения токсикологической химии придается практической подготовке студентов с целью выработать у них умение применять теоретические знания на практике. Практические занятия включают лабораторный практикум, проводятся в виде дискуссии, демонстрации отдельных видов практических навыков, решения ситуационных задач, ответов на тестовые задания.

Студенты проводят подробный анализ «металлических» ядов, решают контрольную задачу по поиску неизвестного яда из группы лекарственных и наркотических веществ, используя программу скрининга на основе метода тонкослойной хроматографии.

Самостоятельная работа студентов включает написание рефератов, подготовку к практическому занятию, решение ситуационных задач, подготовку к текущему контролю, подготовку к промежуточной аттестации (экзамену).

При написании реферата у студентов формируются навыки поиска информации о современных токсикантах, их токсикологическом значении, методов и анализа токсикантов.

Работа с учебной литературой рассматривается как вид учебной работы по дисциплине токсикологическая химия и выполняется в пределах часов, отводимых на самостоятельную работу.

Каждый обучающийся обеспечен доступом к электронно-библиотечной системе, содержащей издания основной учебной литературы по дисциплине и дополнительной литературой.

Особое значение в процессе обучения придается решению ситуационных задач, которые разработаны для каждого модуля курса. При составлении задач использованы материалы, взятые из практики проведения судебно-химической экспертизы, аналитической диагностики острых отравлений наркоманий.

При решении задач студент показывает умение составлять план проведения экспертизы, умение правильно выбрать объект исследования и способ изолирования различных токсических веществ из

биологических объектов, умение выбрать методы предварительного и подтверждающего исследования, а также методы количественного применения. Завершается решение ситуационной задачи составлением экспертного заключения.

В процессе решения задач студент самостоятельно работает с учебной, научной, справочной литературой. Он должен обладать способностью и готовностью применять основные методы, способы и средства получения, хранения, переработки научной и профессиональной информации для решения конкретных задач, получать информацию из различных источников, в том числе с использованием современных компьютерных средств, сетевых технологий, баз данных и знаний.

Такая форма работы является особенно важной, так как на современном этапе проведения экспертных исследований, учитывая разнообразие токсикологических ситуаций, носит научно-практический характер.

По наиболее важным разделам токсикологической химии изданы методические рекомендации:

— учебно-методическая разработка для студентов по токсикологической химии: Кузнецова Н.И., Шохин И.Е. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых минерализацией. «Металлические яды» / Под ред. академика РАМН, проф. Арзамасцева А.П., проф. Раменской Г.В. — М., ММА им. И.М. Сеченова, 2008. — 59 с.;

— учебное пособие для практической работы студентов: Раменская Г.В., Родионова Г.М., Кузнецова Н.И., Петухов А.Е. ТСХ-скрининг токсикологически значимых соединений, изолируемых экстракцией и сорбцией. / Под ред. академика РАМН, профессора Арзамасцева А.П. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2008. — 4 с.;

— Раменская Г.В., Родионова Г.М., Кузнецова Н.И., Петухов А.Е. ТСХ-скрининг токсикологически значимых соединений, изолируемых экстракцией и сорбцией. Учебное пособие / Под ред. ака-

демика РАМН, профессора Арзамасцева А.П. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2010. — 239 с.

В комплексе материально-технического обеспечения дисциплины: мультимедийный комплекс (ноутбук, проектор, экран), телевизор, слайдоскоп, видеомагнитофон, ПК, мониторы. Имеются наборы слайдов, таблиц/мультимедийных наглядных материалов по различным разделам дисциплины, видеофильмы, ситуационные задачи, тестовые задания по изучаемым темам.

К образовательному процессу по дисциплине токсикологическая химия привлечены преподаватели, имеющие базовое образование по специальности «Фармация». 85% из числа преподавателей имеют ученую степень. Привлечены преподаватели из числа действующих руководителей и работников профильных организаций.

Студенты, проявившие интерес к изучению дисциплины токсикологическая химия выполняют дипломные работы, работают в студенческом научном кружке, участвуют в научных конференциях с докладами о результатах работы.

При разработке программы научно-исследовательской работы высшее учебное заведение предоставляет возможность обучающимся: изучать специальную литературу и другую научно-техническую информацию о достижениях отечественной и зарубежной науки и техники; участвовать в проведении научных исследований; осуществлять сбор, обработку, анализ и систематизацию научно-технической информации по теме задания; составлять отчеты по теме или ее разделу (этапу, заданию); выступать с докладом на конференции.

В процессе выполнения научно-исследовательской работы и оценки ее результатов проводится широкое обсуждение в учебных структурах вуза с привлечением работодателей, позволяющее оценить уровень компетенций, сформированных у обучающегося.

А.Ю. Савченко,
к.м.н., заместитель директора по инновационному
развитию НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической и токсикологической химии,
директор НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

В.Г. Кукес,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

A.Yu. Savchenko,
PhD, deputy director of innovative development of the
Research institute of pharmacy of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical and toxicological chemistry,
director of the Research institute of pharmacy of the First
MSMU named after I.M. Sechenov

V.G. Kukes,
MD, prof., head of the chair of clinical pharmacology
and internal medicine propaedeutics of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

THE SPECIFIC FEATURES OF THE PHASE I OF CLINICAL INVESTIGATIONS OF DRUGS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор
НИИ фармации

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691-13-92

E-mail: ramenskaia@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В данной статье рассматриваются возможности клинических исследований лекарственных средств, выявляются особенности проведения I фазы клинических испытаний.

Annotation. This article discusses the possibility of clinical research of drugs, identifies the specific features of the phase I of clinical investigations.

Ключевые слова. Лекарственные средства, клинические исследования I фазы.

Key words. Drugs, phase I clinical researches.

Одним из важных результатов реализации стратегии развития фармацевтической промышленности является разработка потенциальных препаратов, которые будут находить применение в виде новых лекарственных средств. Одним из ключевых этапов разработки является исследования I фазы. Первая фаза — это связующее звено между научными исследованиями и клинической практикой. Исследования I фазы можно отнести к экспериментальным исследованиям, связанным с клинической практикой. Только после тщательного изучения потенциального лекарственного средства на животных и получения

перспективных и безопасных результатов, приступают к исследованиям I фазы. Большинство исследований этой фазы проводится с участием здоровых добровольцев. В некоторых исследованиях по соображениям безопасности участвуют только пациенты с заболеванием, для которого разрабатывается препарат. Эти исследования требуют всесторонних знаний, результат исследования зависит от правильно поставленных целей и задач и качества исследования. Задачи в исследованиях I фазы включают: оценку безопасности и переносимости препарата, исследование фармакокинетики, расчет начальной дозы при

последующем изучении лекарственного средства в клинических исследованиях. Вместе с тем, безопасность и благополучие субъектов исследования — как здоровых добровольцев, так и пациентов — должны всегда быть на первом месте.

В настоящее время основополагающими документами регулирования проведения клинических исследований, в том числе I фазы, в РФ являются:

- Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г. (статья № 21) «Никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам»;

- Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств";

- Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТР 52379–2005 "Надлежащая клиническая практика";

- Приказ Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации»;

- Приказ Минздравсоцразвития России от 03.09.2010 г. № 683 «Об утверждении правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения»;

- Приказ Минздравсоцразвития от 13.09.2010 г. № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственных препаратов»;

- Приказ Минздравсоцразвития от 29.09.2010 г. № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации».

В успешных случаях исследования I–III фаз могут проводиться до 10 лет, однако многие продукты изымаются из разработки — главным образом, по следующим причинам:

- плохая переносимость или недостаточная безопасность препаратов для людей;

- неудовлетворительный фармакокинетический или фармакодинамический профиль;

- неэффективность или недостаточная эффективность для лечения целевого заболевания.

Десятилетний анализ исследований новых лекарственных средств показал, что только в 60% случаев исследования I фазы переходили во II и лишь 11% лекарственных средств попадали в продажу [1]. Исследования I фазы позволяют выявить лекарственные средства с потенциалом на успех, а также отсеять неэффективные препараты без вовлечения большой выборки пациентов.

Как правило, в первом исследовании I фазы исследуются однократные дозы с возрастанием

с целью оценки переносимости, безопасности, фармакокинетики и, если возможно, фармакодинамики исследуемого лекарственного средства, а также сравнение результатов с выводами доклинических исследований. Последующие исследования I фазы — это исследования многократных возрастающих доз. К другим видам исследований этой фазы относятся исследования по оценке:

- воздействия потенциальных факторов влияния, таких как: пища, пол субъекта, возрастные и генетические различия, на активность препарата;

- зависимость ответной реакции от дозы или концентрации препарата (например, с помощью исследования биомаркеров [2] или введения стимулирующих препаратов (аллергены, серотонин, гистамин и т.п.);

- возможного взаимодействия препарата с зарегистрированными препаратами;

- всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата, меченных радиоактивным изотопом;

- биодоступности или биоэквивалентности препарата [3];

- влияния исследуемого продукта на интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) [4].

Возможно совмещение в одном исследовании эффектов однократного введения препарата и многократных доз. В случае необходимости включают исследования влияния пищи или возраста.

До начала какого-либо исследования I фазы, помимо оценки рисков и обоснования такой оценки, необходимо выработать стратегию, гарантирующую минимальный риск на протяжении всего испытания. Выбор начальной дозы, является важнейшим аспектом управления рисками в исследовании.

В методике расчета безопасной начальной дозы, предлагаемой FDA [5], используется поэтапный подход:

- сначала доза, при которой не наблюдаются нежелательные эффекты, полученная из токсикологических исследований (NOAEL) [1], переводится в эквивалентную человеческую дозу (HED) исходя из площади поверхности тела;

- затем HED выбирается от наиболее подходящих особей;

- после этого для получения максимальной рекомендуемой начальной дозы (МРНД) применяется коэффициент безопасности (10-кратный);

- МРНД корректируется с учетом предполагаемого фармакологического действия препарата.

Данная методика отличается простотой и подтверждается обширным предшествующим опытом применения. Однако упор делается не на выборе дозы с минимальным фармакологическим эффектом у людей, а на дозе с минимальным риском токсичности с учетом NOAEL. Кроме того, целью является доза, а не воздействие препарата [6]. Та-

ким образом, дополняющим методом определения безопасной начальной дозы может быть расчет на основе ожидаемой дозы, при которой наблюдается минимальный биологический эффект. В этом методе учитываются все имеющие значение данные и принимаются во внимание: новизна, активность, механизм действия, степень видоспецифичности, данные о зависимости дозы и об ответной реакции в клетках человека и животных *in vitro*, данные о зависимости дозы/концентрации и ответной реакции у животных *in vivo*, результаты фармакокинетического и фармакодинамического моделирования, рассчитанная вовлеченность мишени в зависимости от концентрации и концентрация мишени или клеток-мишени у людей *in vivo*. Если по разным методам получаются разные расчеты, берется минимальное значение и в фактической начальной дозе необходимо заложить предел безопасности. Если есть вероятность, что доклинические данные будут служить ненадежным ориентиром ответной реакции у людей, рассчитанная начальная доза уменьшается и повышается с небольшим шагом, чтобы кривая «доза/ответная реакция» не была крутой.

В исследованиях I фазы с повышением доз доза, как правило, с каждым приращением удваивается, и эта практика подтверждается логарифмически-линейной кривой «доза/ответная реакция». Однако увеличение дозы должно осуществляться только после тщательного анализа всех имеющихся данных об опыте применения предыдущих доз. Последовательные измерения содержания лекарственного средства в крови во время исследования позволяют повышать дозу исходя из воздействия лекарственного средства [6]. Исследователи (врачи, клинические фармакологи, аналитики) должны рассмотреть все имеющиеся данные, в том числе из доклинических исследований, прежде чем принимать решение о повышении дозы. В случае опасений о переносимости и безопасности лекарственного средства или превышения дозы, при которой не наблюдаются нежелательные эффекты, необходимо использовать промежуточную дозу при условии, что это предусмотрено протоколом. Основания для всех решений о повышении дозы должны регистрироваться в документах.

Также важнейшими аспектами управления рисками в исследованиях I фазы является количество пациентов, получающих препарат в определенный момент времени, промежуток времени между приемами отдельными субъектами, состав групп, которые зависят от лекарственного средства, способа приема и типа исследования. Так, при самом первом назначении средства повышенного риска препарат назначается только одному субъекту, а если способ введения — внутривенный, лекарство вводится медленной инфузией в течение нескольких часов, а не в виде быстрой инъекции, если основа-

ния для применения для второго метода нет. И наоборот, если изучаемые средства — пониженного риска и применяются внутрь, то группы субъектов могут получать препарат одновременно и с короткими промежутками, например, через каждые 5–10 мин. Также надо принимать во внимание возможность оказания экстренной медицинской помощи в случае необходимости.

Считается, что исследования лекарственных средств с первым включением людей сопряжены с более высоким риском, чем более поздние исследования I фазы. Однако риск на этапе перехода от доклинических исследований к исследованию с первым включением людей может быть не выше, чем в других случаях. Например, при переходе от однократной дозы к многократным, при смене молодых на пожилых добровольцев, при переключении с монотерапии на сочетанное применение с зарегистрированными препаратами во время исследований лекарственного взаимодействия. Надо отметить, что анализ результатов исследований I фазы свидетельствует о хороших показателях безопасности [7, 8]. В целом, частота развития серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым лекарственным средством составляла около 0,02%. Риски оценивает команда исследователей путем изучения протокола, брошюры исследователя, досье испытуемого препарата, соотносят предсказуемые риски и неудобство с ожидаемой пользой для отдельно взятого субъекта и для будущих пациентов с соответствующим заболеванием. Каждый пациент получает разъяснения в информационном листке пациента. Разрешение на проведение исследования выдает уполномоченный федеральный орган на основании государственной научной, этической и правовой экспертизы, всесторонне оценивающей обоснованность и безопасность предстоящего клинического исследования I фазы.

Не менее важно уделять особое внимание к требованиям, предъявляемым к клиническим центрам, участвующим в исследованиях I фазы: «Все нетерапевтические исследования лекарственных средств — с участием здоровых добровольцев или пациентов — называются исследованиями I фазы, и к ним предъявляются особые требования» [4]. Для проведения исследований с целью установления безопасности лекарственных препаратов и/или переносимости их здоровыми добровольцами, обязательным условием является наличие стационара и реанимационного отделения или отделения интенсивной терапии.

Целесообразно при проведении исследований учитывать значительный мировой опыт, так как соответствие международным требованиям к отделению I фазы позволит проводить качественные клинические исследования. К таким требованиям относятся, например:

- соответствие требованиям по планировке, доступность для служб спасения;

- наличие отделения неотложной помощи (блок интенсивной терапии или реанимационное отделение), а также возможность оказания адекватной медицинской помощи в экстренных случаях;

- достаточно широкие дверные проемы, коридоры и лифты для свободного перемещения человека на каталке;

- подключение к необходимым коммунальным службам, в том числе аварийному источнику освещения и питания, а также наличие сборника опасных и медицинских отходов.

Клиническое, фармацевтическое, административное отделения, лаборатория, туалеты и столовые должны быть изолированы друг от друга. Кроме того, должны быть выделены специальные лабораторные зоны, например, дальние кабинеты, где проводится работа с биообразцами, химическими соединениями и биологически опасными материалами, и чистые зоны, максимально свободные от таких материалов.

Оснащение клинической базы для проведения I фазы должно соответствовать для того вида исследования, которое в нем проводится.

В большинстве исследований требуются:

- реанимационное оборудование;
- инструменты для проведения медицинского обследования;
- аппаратура для наблюдения за основными функциональными показателями;
- электрокардиографы;
- оборудование для обработки биологических образцов;

- холодильные и морозильные установки для хранения биологических образцов;

- центральная система наблюдения для непрерывного мониторинга таких показателей, как ЧСС, артериальное давление, ЭКГ, температура и пульсовая оксиметрия;

- сигнализация, уведомляющая персонал даже в нерабочие часы помещений об отклонении от допустимых пределов температуры холодильных, морозильных установок или камер хранения материалов клинического исследования;

- синхронизированные часы, по которым согласованы процедуры во всем отделении;

- во многих исследованиях требуется специальная техника для мониторинга таких показателей, как 24-часовая ЭКГ в амбулаторных условиях, функции легких и когнитивные функции.

В целом, чем лучше оборудовано отделение для проведения исследований, тем более широкий спектр работ может быть проведен.

Койки для субъектов исследования должны отвечать следующим требованиям:

- они должны быть на роликах, предусматривать настройку по высоте и наклону и быть индивиду-

ально пронумерованы для каждого субъекта исследования;

- между ними должно оставаться достаточное пространство для беспрепятственного перемещения медицинской аппаратуры;

- они должны иметь шторы или ширму, защищающие субъекта от внимания посторонних;

- иметь запирающиеся ящики/тумбочки для вещей субъектов;

- иметь надкроватные столики или подносы для пациентов, прикованных к постели.

В отделении, где проводится исследование, необходимо предусмотреть реанимационную каталку с оборудованием и медикаментами, которые можно быстро переместить к субъекту в случае экстренной ситуации. Перед каждым исследованием и после каждого применения, необходимо проводить проверку оборудования и расходных материалов с регистрацией результатов проверки. Основные принадлежности на каталке должны включать:

- дефибрилятор с ЭКГ-монитором (с питанием, как от электросети, так и от батарей);

- аспиратор;

- кислородный баллон с расходомером кислорода;

- ротоглоточный воздуховод и дыхательную маску;

- саморасправляющийся дыхательный мешок;

- ларингоскоп и эндотрахеальные трубки или ларингеальную маску, либо другой инструмент, вводимый через рот для устранения нарушения дыхания;

- расходные материалы, такие как внутривенные канюли и наборы для инфузии жидкостей;

- препараты для неотложной терапии.

Персонал, участвующий в исследовании, должен иметь возможность:

- обращаться к врачам медицинского учреждения в ходе всего исследования;

- позвонить в любое время «дежурному» врачу по больнице;

- позвонить в любое время медицинскому монитору спонсора;

- направить отчет о серьезных нежелательных явлениях;

- воспользоваться кодом рандомизации в случае развития у субъекта тяжелого нежелательного явления;

- в экстренной ситуации у субъекта вызвать помощь посредством системы оповещения;

- непрерывно наблюдать за такими функциональными показателями, как ЭКГ и пульсовая оксиметрия;

- иметь четкий инструктаж и/или процедуру действий в случае наиболее распространенных неотложных ситуаций, например глубокого обморока, гипотонии, анафилактического и кардиопульмонального шока.

Сотрудник, проводящий исследования, должен всегда видеть субъекта, лежащего в постели, сидящего на койке или находящегося рядом с ней. В большинстве исследований I фазы субъекты изучаются не индивидуально, а в группах. Точки обзора группы пациентов должны быть сокращены до минимума.

Добровольцы, находящиеся в стационаре, должны иметь доступ к местам отдыха, в которых есть удобные сидячие места, телевизор, видеоплеер, доступ к интернету, настольные игры, газеты, журналы, книги. Все места отдыха должны быть в поле зрения сотрудников исследования или под их наблюдением.

Один из трудоемких этапов проведения исследования I фазы — набор добровольцев. Отбор субъектов исследования (добровольцев), заинтересованных в участии в исследованиях I фазы, возможен только при условии, что имеется разрешение на проведение исследования уполномоченного федерального органа, одобрение локального этического комитета.

Чаще в исследованиях I фазы участвуют мужчины, но участие женщин также разрешено, при условии выполнения некоторых требований:

- исследования репродуктивной токсичности завершены, и результаты не препятствуют проведению клинических исследований [3], либо существует веская причина не проводить исследования репродуктивной токсичности;
- менструальный цикл и тесты на беременность показывают отсутствие беременности;
- нет риска возникновения беременности во время исследования и в течение определенного времени после его завершения;
- женщина предупреждена о возможных рисках для развития ребенка в случае беременности;
- с необходимой частотой во время исследования проводятся тесты на беременность.

Пока не исключена возможность влияния исследуемого препарата, женщины, применяющие гормональные контрацептивы, должны использовать альтернативный метод контрацепции.

Исследования I фазы могут проводиться с участием пациентов, например:

- пациентам, чувствующим себя хорошо, но имеющим хроническое, стабильное заболевание, такое как астма, сенная лихорадка, диабет II типа или гипертония, можно назначать однократные дозы или короткие курсы исследуемого препарата, от которых они не получают терапевтической пользы. Такие исследования, особенно если в них используется стимулирующий препарат, могут помочь решить, начинать ли исследования с более широким охватом пациентов с целевым заболеванием;
- чтобы оценить фармакокинетику цитотоксичных препаратов для лечения злокачественных опухолей;
- как правило, исследования фармакокинетики препарата с пациентами с разной степенью по-

ражения почек или нарушения функции печени проводятся при необходимости рекомендовать пересмотр дозы для таких пациентов. Такие исследования затруднены из-за медленного набора пациентов и этических опасений. По этой причине они обычно проводятся на позднем этапе разработки препаратов.

В мировой практике исследователи могут в любое время набирать и выполнять отбор субъектов в общую группу добровольцев, заинтересованных в участии в исследованиях I фазы, при условии, что независимый (локальный) этический комитет выдал письменное одобрение общего протокола и субъекты подписали письменное согласие в так называемый «Банк добровольцев». При этом исследователи не могут начать отбор в отдельное исследование, не получив письменного разрешения Федерального уполномоченного органа и локального этического комитета. Если исследователь получил такое одобрение независимого (локального) этического комитета на общий набор, то отбор в конкретное исследование он может провести только при условии, что есть разрешение Федерального уполномоченного органа на проведение данного клинического исследования и одобрение независимого этического комитета. Пока субъекты не переведены в конкретное исследование, исследователи не могут выполнять процедуры, не предусмотренные протоколом общего набора и отбора.

Соблюдение международных и локальных требований при проведении клинических исследований I фазы, и не только, позволит получать достоверный результат исследования, максимально обеспечить безопасность участников исследования, а также повысить рейтинг России среди стран-участников клинических исследований и стать привлекательным партнером при их проведении.

Список литературы

1. *Kola I, Landis J.* Can the industry reduce attrition rates? // *Nature Rev. Drug Disc.* — 2004. — Vol. 3. — 711 p.
2. *Lesko L, Atkinson A.* Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2001. — Vol. 41. — P. 347–366.
3. *Bioavailability and bioequivalence* // CPMP/EWP/QWP. — 1998. — 1401 p.
4. *Shah R.* QT interval in drug development // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 188–202.
5. *Estimating the safe starting dose for healthy volunteers.* — FDA, 2005.
6. *Toxicokinetics and exposure in toxicology studies* // CPMP/ICH. — 1995. — 384 p.
7. *Declaration of Helsinki.* — World Medical Association, 1996.
8. *Sibille M et al.* Is phase 1 still safe? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62. — P. 502–503.

Е.С. Мельников,
аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.В. Белова,
к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

E.S. Melnikov,
post-graduate student of the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.V. Belova,
PhD, associate professor of the chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГИПОТЕНЗИВНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR LABORATORY DIAGNOSTICS OF ACUTE HYPOTENSIVE DRUGS POISONING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мария Владимировна Белова, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691–13–92

E-mail: pharma@bk.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. Разработана методика экспрессного определения гипотензивных лекарственных средств (атенолол, пропранолол, нифедипин, эналаприл, верапамил) в образцах мочи больных с острыми отравлениями. Подобраны условия для групповой идентификации гипотензивных лекарственных средств методом ТСХ. Анализ с помощью ГХ-МС позволяет обнаружить как нативные вещества, так и их метаболиты. Разработанная методика анализа гипотензивных лекарственных веществ может быть использована для диагностики острых отравлений ими.

Annotation. The method of express detection of hypotensive drugs (atenolol, propranolol, nifedipine, enalapril and verapamil) in urine samples of patients with acute poisonings was developed. The optimum conditions of group identification of hypotensive drugs using TLC were found. Analysis by GC-MS allows to detect both the native substances and their metabolites. The developed method of analysis of antihypertensive drugs can be used for the diagnosis of acute poisoning.

Ключевые слова. Лекарственные средства, острые отравления, лабораторная диагностика.

Key words. Drugs, acute poisoning, laboratory diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

По статистике отравления гипотензивными препаратами составляют 5% от всех острых отравлений и 11% от отравлений лекарственными средствами [1]. При этом наибольшее токсикологическое значение имеют атенолол, пропранолол, бисопролол, метопролол, нифедипин, эналаприл и верапамил.

Острые отравления указанными препаратами имеют сходные симптомы, но требуют разных подходов к лечению, поэтому необходима методика точного и экспрессного обнаружения токсикантов в моче больных. Исследуемые вещества сильно различаются по своим физико-химическим свойствам, что вызывает трудности при аналитическом скрининге [2]. Среди современных методов обнаружения

большинство исследователей отдает предпочтение хроматографическим методам (ТСХ, ГХ, ВЭЖХ) [3–11]. В практике химико-токсикологических лабораторий широко используется ТСХ как скрининговый метод. Достоинствами ТСХ являются доступность, экспрессность, однако метод не всегда обладает достаточной селективностью. ГХ-МС используется как подтверждающий метод анализа благодаря высокой чувствительности и селективности. Целью исследования было создание методики аналитического обнаружения гипотензивных лекарственных средств для диагностики острых отравлений.

ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Macherey–Nagel POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ (Германия) со слоем сорбента silica gel UV₂₅₄ 0,25 mm в качестве неподвижной фазы. Для приготовления подвижных фаз использовали толуол (хч), изопропанол (чда), хлороформ (хч), этанол 96%, этилацетат (хч), ацетон (хч), концентрированный раствор аммиака (осч), ледяную уксусную кислоту (хч). Проявление пластин проводили с помощью реактива Драгендорфа (модифицированный) [12], реактива Либермана [13] и смесью концентрированных серной и азотной (хч) кислот в соотношении 1:1. Анализ методом ГХ-МС проводили на приборе Thermo Trace GC Ultra с масс-спектрометрическим детектором DSQ II (США). Колонка TR-5MS, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм. Газ-носитель — гелий. Использовалась скрининговая температурная программа от 50 до 280°C. Детектирование проводилось по полному ионному току в диапазоне m/z 45–650, ионизация электронным ударом с энергией 70 эВ. Для идентификации веществ использовалась компьютерная библиотека масс-спектров Pflieger, Maurer & Weber Library for Drugs and Pesticides. Стандартные растворы лекарственных веществ в этилацетате готовили из субстанций методом серийных разведений. Пробоподготовка образцов мочи про-

изводилась путем жидкость-жидкостной экстракции с использованием готовых экстракционных систем Toxi-tube A и Toxi-tube B (Varian, США).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для анализа методом ТСХ для веществ нейтрального и основного характера (атенолол, пропранолол, верапамил, нифедипин) были выбраны следующие подвижные фазы: толуол — изопропанол — конц. раствор аммиака (5:4:1), хлороформ — этанол (9:1), этилацетат — этанол — конц. раствор аммиака (10:30:1). Для эналаприла как вещества слабокислого характера были выбраны следующие подвижные фазы: ацетон — ледяная уксусная кислота (20:1), хлороформ — ацетон — ледяная уксусная кислота (10:2:2). Перед проведением анализа хроматографическая камера насыщалась парами подвижной фазы в течение 15 мин. На линию старта пластинки наносили по 5 мкл стандартных растворов лекарственных веществ в концентрации 500 мкг/мл. Пластинки помещались в хроматографическую камеру, и проводилось разделение методом восходящего хроматографирования. Детектирование веществ осуществляли по гашению флюоресценции в УФ-свете; окрашиванию после обработки модифицированным реактивом Драгендорфа, реактивом Либермана, смесью концентрированных серной и азотной кислот (1:1). При пробоподготовке в Toxi-tube помещали 3 мл мочи больного. Проводили экстракцию на шейкере с частотой 100 об./мин в течение 3 мин. Далее фазы разделяли центрифугирование в течение 5 мин со скоростью 3200 об./мин. Отбирали органическую фазу (верхний слой), упаривали досуха. Сухой остаток перерастворяли в 200 мкл этилацетата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значения коэффициентов подвижности (R_f) для гипотензивных лекарственных веществ в различных системах растворителей, установленные в ходе эксперимента с использованием ТСХ, приведены в табл. 1.

Таблица 1.

R_f исследуемых гипотензивных веществ в различных системах растворителей

Подвижная фаза	Атенолол	Пропранолол	Верапамил	Нифедипин	Эналаприл
толуол — изопропанол — конц. раствор аммиака (5:4:1)	0,30	0,51	1	1	—
хлороформ — этанол (9:1)	0,02	0,23	0,51	0,83	—
этилацетат — этанол — конц. раствор аммиака (10:30:1)	0,27	0,43	0,61	0,94	—
ацетон — ледяная уксусная кислота (20:1)	—	—	—	—	0,79
хлороформ — ацетон — ледяная уксусная кислота (10:2:2)	—	—	—	—	0,54

Таблица 2.

Окрашивание пятен гипотензивных лекарственных веществ с различными проявляющими реактивами

Вещество \ Реактив	Реактив Драгендорфа	Реактив Либермана	H ₂ SO ₄ – HNO ₃ (1:1)
Атенолол	Оранжевый	Светло-кирпичный, переходящий в бесцветный	Серо-коричневый, слабый
Пропранолол	Оранжевый	Сине-зеленый, переходящий в зеленый	Светло-оранжевый, переходящий в желто-зеленый
Верапамил	Желто-оранжевый	Серо-коричневый, кирпично-красная кайма при нагревании	Малиновый, переходящий в серо-коричневый
Нифедипин	Желтый	Желтый с коричневатой каймой	Ярко-желтый
Эналаприл	Желто-оранжевый	Оранжевый, переходящий в бурый	Коричневато-желтый

Среди опробованных подвижных фаз наиболее полного разделения веществ удается добиться в системе хлороформ — этанол (9:1). Однако, эта система не подходит для элюирования эналаприла. Поскольку пятна близких по физико-химическим свойствам гипотензивных лекарственных веществ находятся в одной зоне, для их разделения необходимо элюирование и повторное разделение в частной системе растворителей или использование более селективного аналитического метода (ГХ, ВЭЖХ). При рассмотрении пластины в УФ-свете пятна всех веществ выглядят как зоны гашения флуоресценции. В табл. 2 указаны результаты проведения цветных реакций исследуемых лекарственных веществ с проявляющими реактивами.

Реактив Драгендорфа селективен в отношении азотистых оснований. Все исследуемые вещества имеют основной атом азота, поэтому реактив Драгендорфа не специфичен по отношению ни к какому из веществ. Реактив Либермана достаточно специфичен в отношении пропранолола, однако с остальными веществами он дает окраски, которые похожи между собой. Смесь концентрированных серной и азотной кислот также дает с разными веществами во многом схожие окрашивания. В целом, идентификация гипотензивных лекарственных веществ по реакциям окрашивания носит субъективный характер.

Разработанная методика ТСХ была применена для обнаружения гипотензивных лекарственных средств в моче больных с острыми отравлениями этими препаратами. В зонах, соответствующих гипотензивным лекарственным веществам, наблюдалось перекрытие пятен, поэтому было произведено элюирование этих зон этилацетатом для последующего анализа методом ГХ-МС. Времена удерживания и важнейшие ионы масс-спектров приведены в табл. 3. Также были идентифицированы некоторые метаболиты исследуемых лекарственных веществ, которые, вероятно, создавали помехи при идентификации методом ТСХ.

Таблица 3.

Времена удерживания, характеристические ионы гипотензивных лекарственных веществ

tR, мин.	Вещество	m/z
10,65	Пропранолол	72; 115; 144
13,92	Атенолол	72; 107; 222
14,56	Нифедипин	329; 284; 224
16,37	Эналаприл	254; 208; 358
24,88	Верапамил	303; 304; 150

Таким образом, предложенная методика ТСХ может быть использована как экспрессный предварительный метод групповой идентификации гипотензивных лекарственных веществ для целей клинической токсикологии. Для достижения большей селективности необходимо сочетание ТСХ с ГХ-МС. ТСХ может служить методом дополнительной пробоподготовки образца перед ГХ-МС исследованием, поскольку обеспечивает очистку экстракта биологической пробы от соэкстрактивных веществ.

Список литературы

1. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Лужникова Е.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
2. Фланаган Р.Дж. и др. Основы аналитической токсикологии. — Женева, 1997. — 363 с.
3. Sathe S.R., Bari S.B. Acta chromatographica. — 2007. — Vol. 19. — P. 270–278.
4. Vandana B.P., Vinod B.N., Subhash P.G. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. — 2000. — Vol. 23(4). — P. 623–627.
5. Pujos E., Cren-Olivé C., Paisse O. et al. // Journal of Chromatography B. — 2009. — Vol. 877. — P. 4007–4014.

6. *Czerwińska K., Wyszomirska E., Kaniewska T.* Acta Poloniae Pharmaceutica: Drug Research. — 2001. — Vol. 58(5). — P. 331–338.
7. *Gonzalez O., Iriarte G., Ricoa E.* et al. Journal of Chromatography B. — 2010. — Vol. 878. — P. 2685–2692.
8. *Kristoffersen L., Øiestad E.L., Opdal M.S.* et al. Journal of Chromatography B. — 2007. — Vol. 850. — P. 147–160.
9. *Gonzalez O., Alonso R.M., Ferreiros N.* et al. Journal of Chromatography B. — 2011. — Vol. 879. P. 243–252.
10. *Gu Q., Chena X., Zhong D.* et al. Journal of Chromatography B. — 2004. — Vol. 813. — P. 337–342.
11. *Wang D., Jiang K., Yang S.* et al. Journal of Chromatography B. — 2011. — Vol. 879. — P. 1827–1832.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. — М., 2008. — Ч. 1. — 359 с.
13. *Brittain H.G., McLeish M.J.* Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. — 1998. — Vol. 25. — P. 106.

О.А. Таширова,
*к.фарм.н., научный сотрудник Института
иммунологии ФМБА РФ*

В.В. Смирнов,
*к.фарм.н., старший преподаватель кафедры
фармацевтической и токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

А.М. Власов,
*к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической
и токсикологической химии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова*

М.Р. Хаитов,
*к.фарм.н., научный сотрудник Института
иммунологии ФМБА РФ*

Г.В. Раменская,
*д.фарм.н., профессор, заведующая кафедрой
фармацевтической и токсикологической химии,
директор НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова*

O.A. Tashirova,
*PhD, researcher of the Institute of immunology
of FMBA of RF*

V.V. Smirnov,
*PhD, senior lecturer of the chair of pharmaceutical
and toxicological chemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov*

A.M. Vlasov,
*PhD, associate prof. of the chair of pharmaceutical
and toxicological chemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov*

M.R. Haitov,
*PhD, researcher of the Institute of immunology
of FMBA of RF*

G.V. Ramenskaya,
*Doctor of pharmacy, prof., head of the chair of phar-
maceutical and toxicological chemistry, director of the
Research institute of pharmacy of the First MSMU named
after I.M. Sechenov*

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИАМИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ LC-MS С ЦЕЛЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF THIAMINE IN BLOOD PLASMA BY MEANS OF LC-MS METHOD PROVIDING STUDIES OF BIOEQUIVALENCE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, директор НИИ фармации

Адрес: 119019, г. Москва, ул. Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691–13–92

E-mail: ramenskaia@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В статье разрабатывается методика количественного определения тиамина в плазме крови методом LC-MS с целью проведения исследования биоэквивалентности.

Annotation. The methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma by means of LC-MS method providing studies of bioequivalence are developed in this paper.

Ключевые слова. Плазма крови, тиамин, исследование биоэквивалентности.

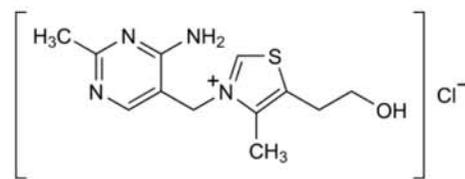
Key words. Blood plasma, Thiamine, investigation of bioequivalence.

ВВЕДЕНИЕ

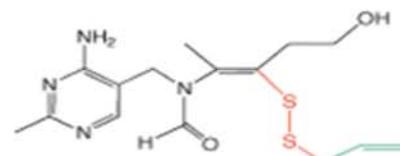
Витамин В1 (тиамин) — это эссенциальный микронутриент, который является кофактором целого ряда ферментов, необходимых для обеспечения нормального метаболизма углеводов (пируватдекарбоксилазный и α -кетоглутаратдекарбоксилазный комплексы, транскетолаза). Фармакологическое действие тиамин заключается в том, что, всасываясь из кишечника, тиамин фосфорилируется и превращается в тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат) — активную форму тиамин, являющуюся коферментом пируватдекарбоксилазного и α -кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов, а также транскетолазы. Первые два фермента участвуют в метаболизме углеводов, транскетолаза функционирует в пентозофосфатном пути, участвуя в переносе гликоальдегидного радикала между кето- и альдосахарами, а также участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты в цикле Кребса. Тиаминпирофосфат синтезируется ферментом тиаминпирофосфокиназой, преимущественно в печени и в ткани мозга. При дефиците тиаминдифосфата развиваются дегенеративные изменения нервной ткани с сопутствующими нарушениями сердечно-сосудистой регуляции, функций желудочно-кишечного тракта, водно-солевого обмена, а также развитием мышечной атрофии и других нарушений [1]. Помимо развития нейропатий различного генеза, дефицит витамина В1 приводит к развитию других функциональных расстройств организма, начиная от заболеваний пищеварительной (различные диспепсические явления, увеличение печени) и сердечно-сосудистой систем (снижение сократительной способности миокарда, сердечная недостаточность, сердечные аритмии, артериальная гипотония, острая сердечно-сосудистая недостаточность), вплоть до таких серьезных заболеваний, как Бери-Бери и синдром Вернике-Корсакова. При гиповитаминозе тиамин у кормящих женщин в молоке появляется кардиотоксический метаболит гамма-окси-альфа-кетоглутарат, нарушающий у новорожденного деятельность сердца, вплоть до его остановки.

На сегодняшний день на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрировано большое количество лекарственных препаратов для лечения нейропатий, основными из которых являются средства, содержащие витамины группы В и их производные. В свою очередь, наиболее назначаемыми являются препараты витамина В1, по причине их доказанной терапевтической эффективности.

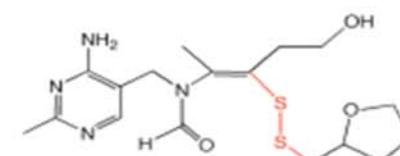
Витамин В1 принадлежит к группе водорастворимых витаминов, однако в фармакотерапии применяют как водорастворимые, так и жирорастворимые формы. К водорастворимым формам относятся



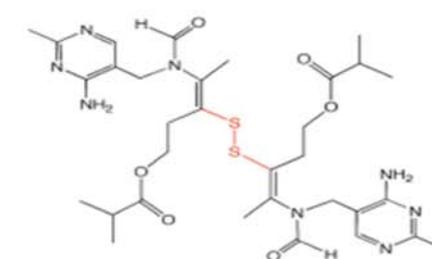
Тиамин



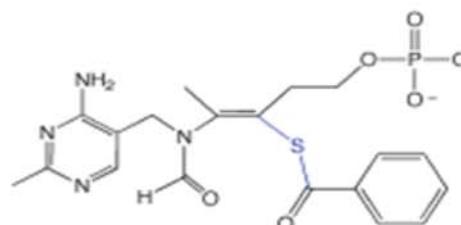
Аллилтиамин (Тиамин аллил дисульфид)



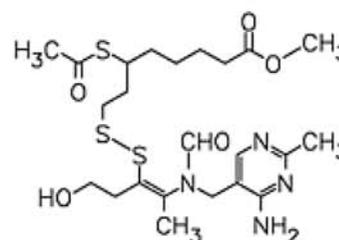
Фурсултиамин (Тиамин тетрагидрофурил дисульфид)



Сулбутиамин (О-изобутирилтиамин дисульфид)



Бенфотиамин (S-бензоилтиамин О-монофосфат)



Октотиамин

Рис. 1. Тиамин и его жирорастворимые формы

соли тиамин — тиамин гидрохлорид, тиамин бромид и тиамин мононитрат [2].

В настоящее время препараты, содержащие водорастворимые соли тиамин, все реже используются в терапии, так как данным препаратам присущи определенные недостатки: низкая биодоступность, не превышающая 10% от принятой дозы; плохая проницаемость через слизистую оболочку кишечника; быстрый метаболизм в желудочно-кишечном тракте; высокая степень метаболизма в печени и тканях [3–5].

Для решения этой проблемы в 60-е годы были синтезированы жирорастворимые формы тиамин: бенфотиамин (S-бензоил-тиамин-O-монофосфат), фурсультиамин (тиамин тетрагидрофурфурил дисульфид), октотиамин (тиамин дисульфид), S-ацилтиамин, O,S-диацетилтиамин, циклотиамин, просультиамин, салбутиамин и другие (рис. 1) [5, 6–9]. При абсорбции из желудочно-кишечного тракта жирорастворимые формы тиамин достаточно быстро и полно проникают в эпителиальные клетки кишечника, где превращаются в обычный тиамин [10].

Поскольку все формы тиамин в результате биотрансформации переходят в тиамин различных степеней фосфорелирования, находящихся в крови в химическом равновесии со свободным тиамин, то для изучения сравнительной фармакокинетики водорастворимых и жирорастворимых форм тиамин нами была поставлена задача разработки быстрой и простой методики количественного определения тиамин в плазме крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы

Тиамин гидрохлорид (чистота 99,92%, Supelco, Германия, кат.№ 47858), трифторуксусная кислота, ацетонитрил (MERK KGaA Darmstadt, Германия), вода деионизированная и очищенная с использованием Milli-Q system MP-650, IWAKI Millipore, Япония.

ОБОРУДОВАНИЕ

Определение тиамин в плазме крови проводилось на приборе Agilent 1200 LC/MS, оснащенном дегазатором, градиентным насосом, колоночным термостатом, автосамплером, УФ-детектором и масс-спектрометрическим квадрупольным детектором Agilent 6120 с ионизацией электроспреем при атмосферном давлении. В качестве неподвижной фазы использовалась хроматографическая колонка Agilent «ZORBAX SB C18 5мкм, 150*2,1мм» с предколонкой ZORBAX SB C18 5мкм, 35*2,1мм.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СТАНДАРТНОГО И РАБОЧИХ РАСТВОРОВ

Стандартный раствор был приготовлен растворением точной навески тиамин гидрохлорида в воде до получения концентрации 36 мкг/мл (в пересчете на тиамин). Исходный стандартный раствор хранили при температуре -40°C. Срок годности исходного стандартного раствора 1 месяц. Рабочие стандартные растворы тиамин (7 нг/мл, 92 нг/мл, 368 нг/мл, 736 нг/мл, 3,6 мкг/мл) были приготовлены из исходного стандартного раствора разведением водой. При каждой калибровке готовились свежие рабочие растворы.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ КАЛИБРОВКИ

Для калибровки прибора и валидации метода использовалась плазма здоровых лиц не принимающих лекарственные средства минимум в течение 2-х недель. Образцы для калибровки были приготовлены добавлением к 1 мл плазмы рабочих стандартных растворов до получения финальных концентраций 10, 50, 100, 1000, 10000 нг/мл плазмы. Калибровочные кривые получали ежедневно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аналитический метод

Пробоподготовка. 500 мкл плазмы помещали в пробирки эппендорф, добавляли 50 мкл насыщенного раствора сульфата меди, встряхивали на шейкере в течение 5 мин при скорости 2500 об/мин, после чего центрифугировали 30 мин при 16100 об/мин. 200 мкл центрифугата отбирали во флакон на 2,5 мл для хроматографирования и помещали в автосамплер. Аликвоту 20 мкл вводили в хроматограф.

Условия хроматографирования. Анализ проводили на жидкостном хроматографе с масс-спектрометрическим детектором, колонка: Agilent XDB-C18 150×2,1 мм, 5 мкм при температуре 30°C. Объем вводимой пробы составлял 20 мкл. В качестве подвижной фазы была выбрана смесь ацетонитрила и 0,05% раствора трихлоруксусной кислоты в воде деионизированной (pH=2,6) в соотношении 2:98. Скорость потока подвижной фазы — 0,8 мл/мин. Масс-детектор работал в SIM режиме в позитивной полярности при значении m/z=265,1. Тип ионизации: MM-ES. Напряжение на капилляре 4000 В. Температура осушающего газа составляла 230°C. Скорость осушающего газа 13 л/мин.

В качестве метода количественного определения был выбран метод абсолютной калибровки.

Валидация

Разработанная методика была валидирована по показателям линейности, специфичности, точности и воспроизводимости.

Линейность была доказана в диапазоне от 10 нг/мл до 10000 нг/мл. Уравнение прямой имело вид $y=1,6736 \times x - 0,0263$, коэффициент корреляции $R=0,99699$.

Фактор асимметрии пика тиамин 1,15. Эффективность колонки для исследуемого вещества была около 10800 теоретических тарелок, что говорит о высокой эффективности хроматографической системы.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Хроматограмма образца чистой плазмы показана на рис. 2А в сравнении с хроматограммами плазмы с добавлением тиамин в количестве 1 мкг/мл (см. рис. 2Б) и хроматограммой плазмы через 3 часа после приема 1600 мг бенфотиамин (см. рис. 2В). Из рисунка видно, что методика достаточно селективна, что подтверждается отсутствием пиков интерферирующих эндогенных соединений в месте элюирования тиамин.

Предел количественного определения рассчитывался как наименьшая концентрация анализируемого вещества при которой отношение сигнал:шум составляло 10:1. Чувствительность метода для масс-

спектрометрического детектирования составила 10 нг/мл, этого было достаточно для определения содержания тиамин в плазме добровольцев в течение 24 часов после однократного применения.

СТЕПЕНЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТРИКСА

Степень извлечения тиамин из плазмы рассчитывалась сравнением площадей пиков чистого стандарта приготовленного из рабочего раствора, введенного в хроматографическую колонку, и площади пика экстракта, полученного из плазмы крови с добавлением аналогичного количества тиамин (n=5 для каждой концентрации). Степень извлечения составила 74,4%, 81,6%, 87,0% для концентраций тиамин 1 нг/мл, 50 нг/мл и 100 нг/мл соответственно.

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

Для оценки воспроизводимости проводили количественное определение с применением масс-спектрометрического детектора модельных смесей тиамин гидрохлорида и плазмы для различных концентраций. Для образцов измеренных в течение дня относительное стандартное отклонение составило 8,4%, 7,2%, 9,5% для модельных смесей содержащих 10 нг/мл, 50 нг/мл и 100 нг/мл, тиамин соответственно. Для измерений в течение недели относительное стандартное отклонение составило 13,5%, 11,4% и

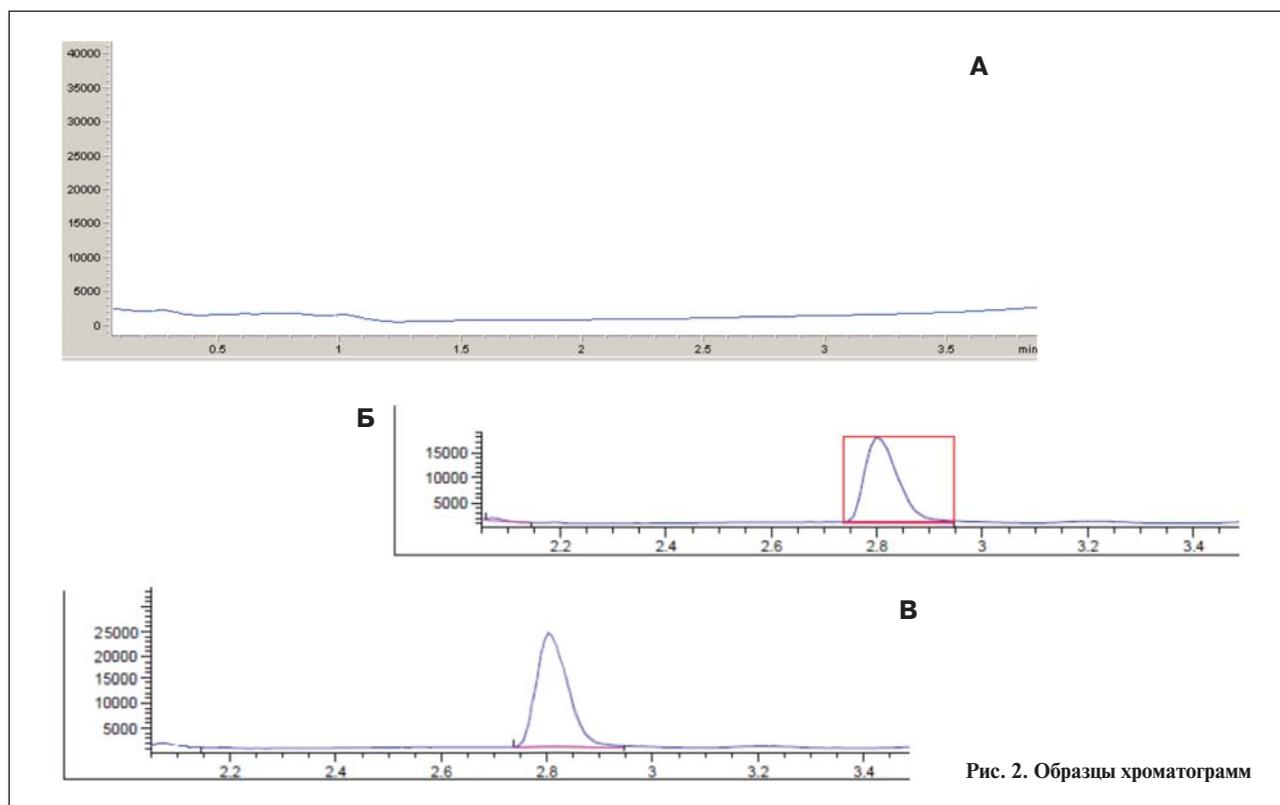


Рис. 2. Образцы хроматограмм

14,2% для модельных смесей содержащих 10 нг/мл, 50 нг/мл и 100 нг/мл, тиамин соответственно.

С помощью разработанной методики было проведено исследование сравнительной фармакокинетики препаратов, содержащих липофильный тиамин (тестовый препарат) и гидрофильный тиамин (референтный препарат). Было показано различие полноты всасывания тиамин. Относительная биодоступность тиамин у здоровых лиц из препарата, содержащего жирорастворимую форму тиамин, составила 239% по сравнению с водорастворимой.

ВЫВОДЫ

По результатам проделанной работы были сделаны следующие выводы:

— Разработан чувствительный метод определения тиамин в плазме крови с помощью жидкостной хроматографии с масс-детектором.

— Проведена валидация данного метода. Метод обладает высокой чувствительностью и селективностью, благодаря сочетанию жидкостной хроматографии с масс-детектором и может быть использован для определения концентрации тиамин в крови в фармакокинетических исследованиях.

Список литературы

1. *Singleton C.K., Martin P.R.* Molecular mechanisms of thiamine utilization // *Curr. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 1. — № 2. — P. 197–207.
2. *Спиричев В.Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов. — М., 2005. — 239 с.
3. *Конь И.Я., Тоболева М.А., Димитриева С.А.* Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // *Вопр. современной педиатрии.* — 2002. — Т. 1. — № 2. — С. 62–66.
4. *Ярош А.К.* Сравнительная фармакокинетика препаратов витамина В₁ (тиамин) и их фармакодинамическая (лечебная) эффективность // *Ліки України: Науковий журнал.* — 2009. — № 7(133). — С. 71–76.
5. *Volvert M.L., Seyen S., Piette M.* et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives // *Posted.* — 2008. — Vol. 11. — P. 19.
6. *Wada T., Takagi H., Minakami H.* et al. A new thiamine derivative, S-benzoylthiamine O-monophosphate // *Scien.* — 1961. — Vol. 134. — P. 195–196.
7. *Fujiwara M., Watanabe H., Matsui K.* Allithiamine a newly found derivative of vitamin B1. I. Discovery of Allithiamine // *J. Biochem.* — 1954. — Vol. 41. — P. 29–39.
8. *Baker H., Frank O.* Absorption, utilization and clinical effectiveness of allithiamines compared to water-soluble thiamines // *J. Nutr. Sc. Vitaminol.* — 1976. — Vol. 22. — P. 63–68.
9. *Geissler C., Powers H.* Human Nutrition. — Edinburgh, 2006. — 763 p.
10. *Davis R.E.* Clinical chemistry of thiamine // *Adv. Clin. Chem.* — 1983. — Vol. 23. — P. 93–140.

К.А. Гямджян,
аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

М.Л. Максимов,
д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

K.A. Ghyamdzhyan,
post-graduate student of the chair of clinical pharmacology
and propaedeutics of medical diseases of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

M.L. Maksimov,
MD, prof. of the chair of clinical pharmacology
and propaedeutics of medical diseases of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ИНГИБИТОРЫ АПФ И БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЧТО ВЫБРАТЬ?

ACE INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE: WHAT TO CHOOSE?

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Максим Леонидович Максимов, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 609–14–00

E-mail: dovuz@mma.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В статье рассматриваются актуальные вопросы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сопоставляется эффективность и безопасность двух основных классов препаратов для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний — блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ — приводятся данные клинических исследований обоих классов препаратов.

Annotation. This article deals with current issues of pharmacotherapy of cardiovascular diseases which are based on disfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system. As compared with the efficacy and safety of two major classes of drugs for the pharmacotherapy of cardiovascular diseases — angiotensin II receptor blockers and ACE inhibitors — are given data from clinical trials of both classes of drugs.

Ключевые слова. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сартаны, ингибиторы АПФ, фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.

Key words. Renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers II, Sartana, ACE inhibitors, pharmacotherapy of cardiovascular disease.

В 1898 г. два профессора стокгольмского Каролинского университета Robert Tigerstedt и его ученик Per Gunnar Bergman выделили из почек вещество, названное ими ренином, что послужило началом интереснейшего периода в истории физиологии. Это открытие привело к пониманию многих механизмов регуляции АД, процессов компенсации

и декомпенсации в сердечно-сосудистой системе (ССС). После открытия в 1965 г. S. Perreira ингибирующего фактора в составе яда южноамериканской змеи Bothrops jaraguа истории разработки ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (БРА) шли параллельными путями [1]. Первым был получен препарат класса

БРА — саралазин, однако, непредсказуемость его эффектов при клиническом применении притормозила процесс изучения БРА (сартанов), и первыми нашли свое место в практической кардиологии ИАПФ. В 1971 г. был синтезирован первый ИАПФ — тепротид. В 1975 г. в лабораториях компании Squibb появился первый ИАПФ для перорального приема — каптоприл. В 1978 г. в журнале «New England Journal of Medicine» опубликована первая работа по применению каптоприла у больных артериальной гипертензией [2]. Создание и активное клиническое применение новых классов лекарственных препаратов в последней четверти XX в. позволили изменить течение и прогноз тяжелых заболеваний ССС.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности и многих других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Помимо этого, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (А II) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела.

Для эффективного противодействия негативным влияниям РААС врачи имеют в своем арсенале несколько классов гипотензивных средств: бета-адреноблокаторы (БАБ), ИАПФ, БРА и антагонисты альдостерона. Совсем недавно был синтезирован первый прямой ингибитор ренина — алискирен.

Устранить все негативные эффекты А II в настоящий момент можно двумя способами: снижением активности А II и блокадой рецепторов I-ого типа к нему, без нарушения синтеза А II. Первая цель достигается назначением ИАПФ, которые почти за 30 лет изучения и успешного клинического применения стали «золотым стандартом» лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), препаратами первого ряда в лечении АГ, в том числе и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета [4–6]. Вторая задача успешно решается с помощью БРА. История применения сартанов более сложна: препараты находятся в тени своих более изученных «коллег» — ИАПФ [1]. И каждый раз возникает неизбежный вопрос, что лучше применить в конкретной клинической ситуации — ИАПФ или БРА? В этой связи особо показательны попытки сравнения двух самых мощных по влиянию на РААС классов препаратов — блокаторов рецепторов к А II (БРА II, сартанов) и ингибиторов А II.

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы (табл. 1). Уникальность ИАПФ состоит в

том, что они дают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессивное воздействие А II (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Однако, именно брадикининовый механизм действия ИАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (5–7% пациентов, длительно получающих ИАПФ), что иногда является причиной вынужденного прекращения лечения [4–7].

Главной отличительной чертой БРА является высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловными преимуществами сартанов в сравнении с ИАПФ [6, 8–10].

Казалось, что еще может скомпрометировать доброе, проверенное временем имя ИАПФ? Им оказался пресловутый «эффект ускользания» действия ИАПФ, а значит снижение их эффективности с течением времени. Действительно, в норме около 75% А II образуется при помощи химаза и некоторых других ферментов. При кратковременной терапии ИАПФ блокирует А II-зависимый путь образования А II и, следовательно, его эффекты, направленные на вазоконстрикцию, патологическое ремоделирование органов и синтез альдостерона [8–10]. Вместе с тем, при длительном применении ИАПФ (месяцы и годы) постепенно начинает активироваться не-А II-зависимый путь синтеза А II с частичным восстановлением его эффектов. Указанный механизм может приводить к «ускользанию» части нейрогуморальных эффектов ИАПФ при длительном лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При продолжительной терапии ИАПФ не способны стабильно контролировать концентрацию альдостерона, который вызывает развитие фиброза в миокарде и сосудах, что лежит в основе их ремоделирования. Этот эффект получил название феномен выскальзывания блокады альдостерона ИАПФ [5, 6].

Но, несмотря на это, на протяжении долгого времени ингибиторы А II владели «пальмой первенства», найдя любовь и популярность в среде врачей. Вся история, по сути, началась в 1987 г., когда в Скандинавии было проведено исследование CONSENSUS. В нем впервые больным с тяжелой ХСН был назначен ингибитор А II — эналаприл, который снизил, в сравнении с плацебо, риск смерти больных через 6 и 12 месяцев [11]. С этого момента ИАПФ стали считаться препаратами, которые могут улучшить выживаемость больных с ХСН.

Таблица 1.

Фармакологические отличия БРА от ИАПФ

БРА	ИАПФ
Максимально полное блокирование негативного действия АП [7]	Неполная блокада синтеза АП
Стимуляция защитных эффектов через рецепторы АТ2	Одновременное снижение защитных эффектов АП (через АТ2)
Отсутствие влияния на брадикинин-калликреин-кининовую систему [7]	Нарушение деградации брадикинина (повышение синтеза простаглицина и оксида азота)
Малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо	В 5–7% случаев кашель [4–6]
Одинаковое число показаний к назначению	
Отсутствие эффекта «ускользания» нейрогормонального действия	«Эффект ускользания» нейрогормонального действия

Тем не менее, после более чем 20-летнего затишья в отечественных и зарубежных изданиях вновь возрос интерес к применению сартанов, обладающих длительным эффектом, применяемых перорально и имеющих фармакологические отличия от ингибиторов АПФ. Вторым после саралазина в группе сартанов появился лозартан, который был синтезирован лишь в 1995 г. С его открытием начался новый эпизод в поединке двух лидеров терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Уже через 4 года после регистрации лозартана БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных консенсусах по лечению АГ, а в 2005 г. были включены в рекомендации по лечению хронической сер-

дечной недостаточности. Безусловно, отдельные сартаны имеют свои особенности — фармакокинетические (биодоступность, распределение, период полувыведения) и фармакодинамические (средство к ангиотензиновым рецепторам первого и второго типа, обратимость и конкурентность их связывания), а некоторые представители класса обладают дополнительными свойствами: агонизм к PPAR-γ рецепторам, ответственным за чувствительность периферических тканей к инсулину, урикозурический эффект или способность угнетать симпатическую нервную систему. В ряде клинических исследований были выявлены дополнительные органопротективные эффекты сартанов — это кардиопротекция (LIFE, JIKEI-HEART), нефропротекция (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DROP), нейропротекция (MOSES, LIFE), улучшение гликемического профиля (LIFE, VALUE, NAVIGATOR) [12–21].

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ всероссийского научного общества кардиологов (2010) отмечены ситуации, в которых назначение сартанов и ИАПФ особенно целесообразно [22]. (См. табл. 2.)

При прямом сравнении БРА с ИАПФ получена схожая способность контролировать АД при лучшей переносимости сартанов у пациентов с симптомной ХСН (ELITE II) и инфарктом миокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [23–25]. Зато сартаны оказались оптимальным решением для пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН в исследованиях Val-HeFT и CHARM-Alternative [26, 27]. В нескольких крупных мета-анализах, посвященных сравнению эффективности и безопасности сартанов и ИАПФ у пациентов с АГ, ИБС, протеинурией не было получено ни одного вразумительного от-

Таблица 2.

Ситуации, при которых приоритетно назначение БРА и ИАПФ и противопоказания к их назначению

БРА	ИАПФ
<ul style="list-style-type: none"> – Сердечная недостаточность – Период после ИМ – Протеинурия/ микроальбуминурия – Диабетическая нефропатия; – Недиабетическая нефропатия – Гипертрофия левого желудочка; – Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – Сахарный диабет – Метаболический синдром – Непереносимость ИАПФ – Дисфункция левого желудочка – Пожилой возраст 	<ul style="list-style-type: none"> – Сердечная недостаточность – Дисфункция левого желудочка – Период после ИМ – Протеинурия/ микроальбуминурия – Диабетическая нефропатия – Недиабетическая нефропатия – Гипертрофия левого желудочка – Атеросклероз сонных артерий – Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – Сахарный диабет – Метаболический синдром
Противопоказания	
<ul style="list-style-type: none"> – Беременность – Гиперкалиемия – Двусторонний стеноз почечных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> – Беременность – Гиперкалиемия – Двусторонний стеноз почечных артерий – Непереносимость ИАПФ

вета на вопросы классовых преимуществ БРА или ИАПФ [28–30]. При сравнимом антигипертензивном эффекте, влиянии на выраженность протеинурии, а также снижении риска общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска развития сердечно-сосудистых событий, ИАПФ уступали БРА по частоте возникновения нежелательных явлений, среди которых преобладал кашель. Применение комбинации ИАПФ и сартанов повышало частоту случаев развития гипотензии и ухудшения функции почек.

Одним из ярких примеров отсутствия преимуществ одной из групп препаратов является исследование ONTARGET, спланированное специально для окончательного прояснения ситуации с соперничеством БРА II и ИАПФ. Одна из задач ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) состояла в оценке дополнительных преимуществ совместного назначения БРА телмисартана в дозе 80 мг/сут и ингибитора АПФ рамиприла в дозе 10 мг/сут по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, риска развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов высокого риска. Кроме того, в цели исследования входило подтверждение гипотезы о том, что телмисартан в дозе 80 мг/сут так же эффективен в плане влияния на прогноз, как и рамиприл в дозе 10 мг/сут [31].

По влиянию на АД телмисартан оказался несколько эффективнее, чем рамиприл. Исходя из предпосылки, что выраженность органопротективных эффектов гипотензивных средств в основном зависит от степени снижения АД, естественно было бы ожидать столь же значительных различий между исследуемыми стратегиями блокады РААС по влиянию на конечные точки, однако таких различий в ONTARGET получено не было. Кривые кумулятивного риска наступления первичных исходов (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, мозгового инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности) за все четыре года наблюдения для телмисартана и рамиприла выстроились почти параллельно, так же как и кривые для рамиприла и комбинированной терапии. При дополнительном анализе с учетом первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) были получены схожие результаты [31].

Схожие результаты были получены в исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), целью которого являлось сравнение способности ИАПФ и сартанов профилактировать повторные сердечно-сосудистые события. Исследователи группы, проводившей испытание VALIANT, выполнили ретроспективный анализ вторичных

конечных точек, включавших сердечно-сосудистую смертность и ее сочетание с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями: инфарктом миокарда, госпитализациями в связи со стенокардией, инсультом, процедурами реваскуляризации. В испытание было включено 14 703 пациентов, которые между 12 часами — 10 сутками от начала ИМ при наличии систолической дисфункции ЛЖ и/или признаков СН (кроме шока, гипотензии и клинической нестабильности) были рандомизированы на получение каптоприла, валсартана или их комбинацию. Число установленных фатальных и нефатальных ИМ за последующее наблюдение в группах оказалось сопоставимым: для первого события 559, 587 и 554 случаев ($p>0,05$), для суммы событий 798, 796 и 756 случаев ($p>0,05$) соответственно в группах ИАПФ, БРА и их комбинации с недостоверным трендом в пользу сочетанной терапии. Схожая картина получена при анализе частоты реваскуляризаций, инсультов, госпитализаций по поводу стенокардии, а также сочетания сердечно-сосудистой смерти с этими сосудистыми событиями [25].

Эндотелиальной дисфункции придается исключительная роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Выраженная дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности обусловлена гиперактивацией РААС. Следовательно, фармакологическая блокада рецепторов 1-го типа к А II может сопровождаться коррекцией нарушений функции эндотелиоцитов, что в свою очередь должно обуславливать дальнейшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В сравнительном исследовании, посвященном оценке влияния ИАПФ рамиприла ($n=99$) и БРА ирбесартана ($n=25$) на эндотелиальную функцию пациентов с сахарным диабетом II типа и атеросклерозом преимуществ какого-либо из классов препаратов выявлено не было. В группе ИАПФ через три месяца терапии показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии изменились с начального ($3,55\pm 2,8$) до ($05,62\pm 4,18$), тогда как показатели эндотелий-независимой дилатации — с начального ($12,62\pm 7,48$) до ($12,8\pm 7,04$) ($p>0,05$). В группе БРА изменения показателей функции эндотелия носили следующий характер: показатели эндотелий-зависимой дилатации повысились с ($4,42\pm 2,95$) в начале терапии до ($6,28\pm 3,26$) $p<0,05$, однако показатели эндотелий-независимой дилатации снизились с ($10,69\pm 5,85$) до ($9,54\pm 4,78$) $p>0,05$, однако эти изменения являются статистически недостоверными [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ИАПФ и БРА оказывают практически одинаковое влияние на функцию эндотелия пациентов с сахарным диабетом II типа и атеросклерозом. Однако в данном и в ряде других исследований не проводились за-

меры маркеров дисфункции эндотелия, таких как эндотелин-1, оксид азота и асимметричный диметиларгинин. Определение данных маркеров у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволит сделать новые выводы о влиянии фармакотерапии ИАПФ и БРА на функцию эндотелия больных с сердечно-сосудистой патологией.

За период времени, прошедший с момента издания последней версии Европейских рекомендаций по лечению и диагностике АГ, показания к назначению БРА значительно расширились. К ранее имевшимся показаниям (АГ, нефропатия при сахарном диабете II типа и непереносимость ИАПФ) добавились такие заболевания как ХСН, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий, метаболический синдром и сахарный диабет. Поэтому сложившиеся ранее представления врачей о сартанах, как о препаратах назначаемых лишь при непереносимости ИАПФ уходят в историю. Сдадут ли свои позиции ИАПФ или наоборот докажут свои неоспоримые преимущества над БРА, покажут практика и новые специально спланированные рандомизированные клинические исследования.

Список литературы

1. *Davis J.O.* The second Volhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system // *Clin. Sc. Mol. Med. Suppl.* — 1975. — Vol. 2. — P. 3–14.
2. *Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A.* et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 298(18). — P. 991–995.
3. *Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R.* et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trila evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114(25). — P. 2850–2870.
4. *Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н.* Хроническая сердечная недостаточность. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.
5. *Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н.* Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН // *Сердце.* — 2008. — № 5. — 275–283.
6. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.* Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006.
7. *Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К.* Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему // *РМЖ.* — 2008. — № 11.
8. *Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Шукина Г.Н., Шорикова Е.Г.* Антагонисты рецепторов к ангиотензину II в 2010: что нового? // *Системные гипертензии.* — № 1. — 2011.
9. *Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К.* Антагонисты АТ1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2010. — № 9(2). — С. 115–124.
10. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Мусеев В.С.* Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the North Scandinavian Survival Study (CONSENSUS) // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 1429–1435.
12. *Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B.* et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359(9311). — P. 1004–1010.
13. *Mochizuki S., Dahlof B., Taniguchi I.* et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. — *Lancet*, 2007. — Vol. 369. — P. 1431–1439.
14. *Parving H.H., Lenhart H.* et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(12). — P. 870–878.
15. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R.* et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
16. *Viberti G., Wheeldom N.M.* Microalbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106(6). — P. 672–678.
17. *Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw de D.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(12). — P. 851–860.
18. *Schrader J.* et al. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36(2). — P. 1218–1226.
19. *Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M.* et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363(9426). — P. 2022–2031.
20. The navigator study group. effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1477–1490.

21. *Hollenberg N.K.* et al. The Diovan reduction of Proteinuria drop study: albuminuria response to high doses of Valsartan in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 11–61.
22. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ВНОК. — 4-й пересмотр, 2010 г.
23. *Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R.* et al. Effect of Losartan compared to Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial. — *Lancet*. — 2000. — Vol. 355(9215). — P. 1582–1587.
24. *Dickstein K., Kjekshus J.* OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. — *Lancet*. — 2002. — Vol. 360(9335). — P. 752–760.
25. *Pfeffer M.A.* et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
26. *Cohn J.N., Tognoni G.* Valsartan heart failure trial investigator. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(23). — P. 1667–1675.
27. *Granger C.B., McMurray J.V.* et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // *The Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 772–776.
28. *Baker W.L., Coleman C.I.* et al. Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for ischemic heart disease // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 861–871.
29. *Matchar D.B., McCorry D.C.* et al Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for treating essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 16–29.
30. *Kunz R., Friedrich C.* et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the Renin-Angiotensin system on Proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 30–48.
31. *Yusuf S., Teo K.K., Pogue J.* et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358(15). — P. 1547–1559.
32. *Wang L., Huang X.-S.* et al. Effects of angiotensin blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function in type 2 diabetic patients with atherosclerosis: a comparative study // *J. First Mil. Med. Univ.* — 2005. — Vol. 25(8).

О.М. Коломиец,
к.п.н., доцент кафедры теории и технологии
обучения в высшей школе, почетный работник
системы образования, ведущий научный сотрудник
лаборатории по изучению проблем высшего
и послевузовского образования Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова

М.А. Фокина,
к.м.н., доцент кафедры патологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.С. Егорова,
ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

O.M. Kolomiets,
PhD, associate prof. of the chair of theory
and technology of instruction in higher school,
the honoured teacher of education system,
senior researcher of the laboratory of study of higher
and postgraduate education of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

M.A. Fokina,
PhD, associate prof. of the chair of pathology of the First
MSMU named after I.M. Sechenov

E.S. Egorova,
assistant of the chair of obstetrics and gynecology № 1
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

PSYCHOLOGICAL-PEDAGOGICAL CONDITIONS OF THE IMPROVEMENT OF MEDICAL STUDENTS LEVEL OF KNOWLEDGE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ольга Михайловна Коломиец, доцент кафедры теории и технологии обучения в высшей школе факультета управления и экономики здравоохранения

Адрес: г. Москва, ул. Череповецкая, д. 10, кв. 25

Телефон: 8 (910) 454–56–04

E-mail: kolom-olga@mail.ru

Статья принята к печати: 28.11.2012

Аннотация. В статье рассматривается проблема повышения уровня профессиональной подготовки студентов медицинских вузов. Раскрываются психолого-педагогические условия организации их учебной деятельности на основе идей деятельностного и системного подходов к обучению. Описывается новое дидактическое средство — «схема ориентировки», в которой все дидактические единицы разных дисциплин могут быть объединены в единую концептуальную систему с внутренними системообразующими связями. Раскрыта организация учебной деятельности студентов на основе «схемы ориентировки» системного типа, в которой формируется клиническое (системное) мышление.

Annotation. The article covers the problem of students' professional activity training in the Higher Medical School and psycho-pedagogical conditions of their learning activity on the basis of the systems and activity approach. The article describes a new pedagogical means — “the activity reference scheme”, presenting the material of all theoretical and practical disciplines as the integral system with its structure and contents. The article tells about students' professional activity training, organized on the basis of “the activity reference scheme” of system type, that develops clinic (system) thinking.

Ключевые слова. Психолого-педагогические условия, профессиональная подготовка студентов, системный и деятельностный подходы к обучению, схема ориентировочной основы деятельности, метод системного анализа, психологическая структура и содержание учебной деятельности, клиническое (системное) мышление.

Key words. Psycho-pedagogical conditions, students' professional activity training, the systems and activity approach in education, the activity reference scheme, system analysis method, psychological structure and contents of learning activity, clinic (system) thinking.

Уровень подготовки студентов на клинических кафедрах напрямую зависит от знаний и умений, сформированных у будущих врачей на теоретических кафедрах. Однако преподаватели клинических кафедр отмечают в ряде случаев недостаточно высокий уровень фундаментальной медико-биологической подготовки студентов. С одной стороны, на изучение новых дисциплин по учебному плану выделяется строго определенное количество часов, в рамках которых необходимо так организовать учебный процесс, чтобы студенты не только усвоили теоретические знания на клинических кафедрах, но и овладели практическими умениями успешно решать клинические задачи. С другой стороны, по наблюдениям преподавателей, входное тестирование на сохранность знаний, полученных на теоретических кафедрах, показывает недостаточно высокий уровень усвоения студентами знаний и умений.

Причинами этого педагоги обычно называют низкий уровень мотивации, плохую память студентов, лень, слабую подготовку к занятиям. Сами обучаемые считают, что усвоение учебного материала вызывает трудности в связи с большим объемом получаемой на занятиях информации и дефицитом времени на его усвоение. Отсутствует унифицированная форма требований к учащимся. Недостаточно внимания уделяется систематизации усваиваемого материала — построению системообразующих связей между дисциплинами: теоретическими, изучаемыми на 1–3 курсах, и теоретическими и клиническими, изучаемыми на старших курсах. Отмечается слабая ориентировка в большом объеме понятий, относящихся к разным дисциплинам, и нечеткие представления о связях между ними и др.

Одной из значимых причин этого, как показывает практика, является несовершенство используемых в образовательных учреждениях тех научных теорий, дидактических принципов, образовательных технологий и методик организации учебного процесса, которые ориентированы на использование так называемых «наследственных», «природных» способностей обучаемого, его собственного, эмпирически сформированного опыта и уровня умственного развития, а не на использование психолого-педагогических условий [4].

Проблема организации таких условий, которые бы обеспечили каждому студенту высокий уровень профессиональной подготовки, является одной из самых актуальных в системе образования. Еще великие дидакты Я.А. Коменский, А. Дистервег, Герbart и другие стремились найти такой «общий порядок обучения», при котором оно осуществлялось бы по единым законам человека и природы. Однако на протяжении веков вплоть до сегодняшнего дня учебный процесс не выстраивается «природосообразно» человеческой деятельности (Я.А. Коменский) — не организуется познавательная деятельность студен-

тов (присущая человеку как представителю рода человеческого) по анализу изучаемого материала на занятиях, производству ими самими новых знаний и усвоению их «в умственном, психическом плане» [3]. Вместо этого обучаемые получают от преподавателя новые знания в «готовом» виде, запоминают их, воспроизводят в нужный момент (как правило, при контроле), а потом успешно забывают их. При этом усваиваемые знания представляют собой набор отдельных дидактических единиц, плохо связанных в единую целостную концептуальную систему. Это препятствует развитию у студентов клинического (системного) мышления.

Разрешение проблемы повышения уровня подготовки студентов-медиков нам представляется возможным на принципах психологической теории деятельности (Л.С. Выготский, А.Н. Леонтьев, П.Я. Гальперин, Н.Н. Нечаев, З.А. Решетова и др.) и идей системного подхода к организации процесса усвоения в образовательном учреждении (З.А. Решетова, Н.Е. Дерябина, О.М. Коломиец, О.А. Малыгина, И.Г. Шамсутдинова и др.). Исходным и ключевым моментом психологической теории деятельности является подход к изучению, пониманию и формированию психики в ее **ориентировочной функции**. Любая деятельность человека — «... это «единица» жизни, опосредованная отражением, реальная функция которого состоит в том, что оно ориентирует субъекта в предметном мире» (А.Н. Леонтьев).

Психика порождается деятельностью, теми реальными отношениями, которыми человек вступает в предметный мир и систему общественных отношений. Деятельностью порождается психическое отражение как «субъективный образ объективного мира», и в ней оно функционирует как ее неотъемлемый компонент. Психика есть субъективный образ объективного мира, который формируется через **собственную активную деятельность субъекта**, составляющую его связь с миром, в отличие от пассивного восприятия информации через ее объяснение или трансляцию. Мозг является естественной предпосылкой психики, осуществляющей физиологические процессы отражения, но не обуславливающей ее психологическое содержание. [2]

Понимание психики как **ориентировочной деятельности** позволяет организовать усвоение учащимися учебного материала не в опоре на их наследственные способности и наличный уровень развития, а через целенаправленное формирование у них **умения строить ориентировочную деятельность**, которая в дальнейшем «сворачивается» и автоматизируется, превращаясь в психический образ, ориентирующий студента в практической деятельности [9].

В медицинском вузе процесс овладения профессией врача для студентов начинается с изучения базовых теоретических дисциплин (например, анатомия, гистология, физиология, биохимия,

фармакология, патология и др.), что предполагает освоение большого количества понятий, терминов и требует от обучаемых больших усилий по их запоминанию. Эти знания актуализируются только в ситуационных задачах вне связи с практической деятельностью, к которой студенты приступают на клинических кафедрах (например, терапия, хирургия, акушерство и гинекология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология и др.). Поэтому в усвоении большого количества теоретического материала вне связи с практическими задачами (ситуационными, клиническими и др.), с профессиональной деятельностью врача, студенты не находят для себя *личностного смысла* (с психологической точки зрения). Вследствие этого у них падает интерес к процессу обучения, снижается мотивация. Даже проявление силы воли, усидчивости и терпения не помогают кардинально изменить ситуацию, если студент имеет *смутные* представления о том, *для чего* он изучает этот огромный пласт теоретического материала, *как* он связан с клиническими задачами, которые должен решать врач в своей профессиональной деятельности.

Поэтому с самых первых шагов в овладении профессией врача у студентов необходимо формировать общую *ориентировку* в изучаемом материале в целом, что предполагает выделение системообразующих связей между знаниями и умениями теоретических и клинических кафедр. Начиная с первого курса у студентов можно формировать первичное, общее представление о том, *какие* знания и умения *каких* теоретических дисциплин будут актуализированы в решении *каких* практических задач на *каких* клинических кафедрах. Для этого обучаемым в процессе изучения той или иной теоретической дисциплины (на 1–3 курсах) может быть предложена работа по овладению специальной *«схемой ориентировки»*, в которой все дидактические единицы разных дисциплин объединены в единую концептуальную систему с внутренними системообразующими связями. Это позволит каждому студенту четко представить структуру и содержание своей образовательной траектории в овладении профессией врача; определит «личностный смысл» изучения им теоретического материала; повысит его мотивацию к учебной деятельности в целом, а не только к изучению конкретного материала по интересной для него теме. Все это, в результате, приведет к повышению уровня профессиональной подготовки учащихся.

Для формирования у студентов ориентировки в изучаемом материале в 2006 г. В.А. Белогуровой была разработана *сквозная междисциплинарная программа* по блоку дисциплин [1]. В содержании программы выделяется дисциплина-заказчик (клиническая кафедра), цели обучения которой ориентированы на практическую деятельность специалиста и выделяются в соответствии с ней. Клиническая кафедра

диктует свои требования-заказы на формирование этих базовых знаний, умений, личностных качеств и ценностных ориентаций другим дисциплинам блока. Так определяется тот перечень умений и знаний, объем материала, который необходим для усвоения на других кафедрах. У этих дисциплин, в свою очередь, могут быть базисные для них дисциплины, и они тоже диктуют свои требования-заказы. Так формируется многоуровневая иерархия целей, перечень умений и знаний, объем необходимого для усвоения материала. В этой иерархии может быть два, три и более уровней дисциплин. Последний (нижний) уровень дисциплин может опираться на знания и умения общеобразовательной школы.

Однако, данная программа, представляющая теоретические принципы построения междисциплинарных связей, не является полноценной «схемой ориентировки» для студента в его практической деятельности. В связи с этим в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова преподавателями кафедры гистологии, патологии, акушерства и гинекологии МПФ под руководством кафедры теории и технологии обучения в высшей школе было разработано новое дидактическое средство — «схема ориентировки» (системного типа), структура и содержание которой построены на принципах системно-деятельностного подхода к обучению. В данной схеме все дидактические единицы разных дисциплин объединены в единую концептуальную систему с внутренними системообразующими связями. Примером такой «схемы ориентировки» по дидактическому блоку «целесолагание» может быть представленная ниже схема

«Схема ориентировки» не передается студентам в готовом виде. Она является продуктом их собственной познавательной деятельности по исследованию нового изучаемого материала и производству каждым студентом «субъектного» знания о нем. Исследовательская деятельность учащихся организуется преподавателем на основе общенаучного метода познания — метода системного анализа [7]. Процедурами этого метода и руководствуется студент в своей деятельности: сначала он определяет основные характеристики исследуемого объекта; затем выделяет его структуру: уровни и подуровни, их содержание; далее на каждом из уровней и подуровней выделяются элементы, их предметное содержание и системообразующие связи двух видов: а) между элементами на одном уровне — одноуровневые системообразующие связи; б) между элементами разных уровней — межуровневые системообразующие связи; определяются способы их выражения. Таким образом, изучаемый конкретно-предметный материал рассматривается через призму его видения как системы с выделением ее внутренней структуры и содержания — как системно-структурное образование (рис. Б), а не как совокупность, суммативность



элементов в некоем целостном образовании (что имеет место в изучении объекта без использования системного анализа) (рис. А).

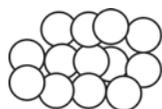


Рис. А

Метод системного анализа, являясь универсальным способом исследования конкретно-предметного материала, будучи усвоенным каждым студентом, выступает способом его системного мышления и организации им в дальнейшем самостоятельной познавательной деятельности при изучении любой новой предметной области. Только тогда любая

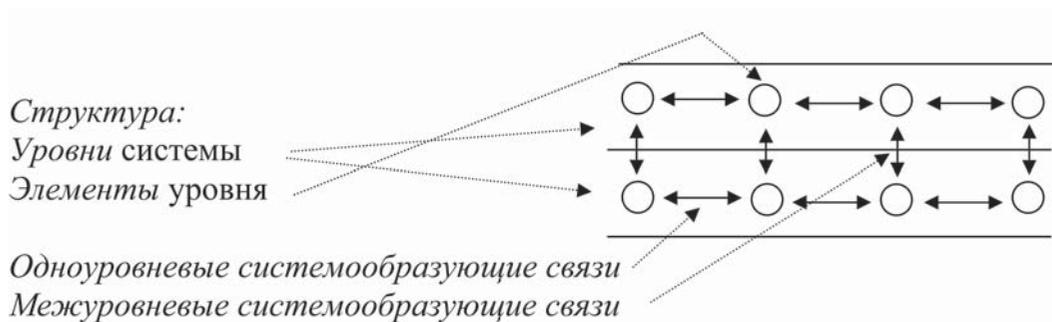


Рис. Б Система

информация, сведения, научные факты и др. становятся субъектными знаниями каждого человека, когда являются продуктом его собственной познавательной деятельности, которая организуется общенаучным методом познания — методом системного анализа (З.А. Решетова), которым студент овладевает сначала в совместной с преподавателем деятельности, а потом самостоятельно использует при усвоении другого учебного материала (Л.С. Выготский).

Организовать учебно-исследовательскую деятельность студентов возможно следующим образом. Им можно предложить (в электронном виде) *программу* исследования, построенную на основе метода системного анализа, и материал для исследования, чтобы учащиеся смогли в процессе подготовки к занятию самостоятельно изучить новый теоретический материал: провести анализ конкретно-предметного материала, выделить в нем научные понятия, раскрыть структуру и содержание каждого из них, определить системообразующие связи между понятиями, записать свои выводы и результаты исследования в специально созданном для организации этой работы новом дидактическом средстве — учебной тетради, обобщить произведенные в учебно-исследовательской деятельности новые знания в «схеме ориентировки». Исследование организуется процедурами метода системного анализа на основе специально разработанной системы исследовательских вопросов и заданий, которые четко указывают на то, какое содержание (знания, умения, компетенции) и каким образом должно быть усвоено по теме занятия. Так, учащиеся приходят на занятие уже не как *tabula rasa*, а подготовленные к продуктивной учебной деятельности на нем.

На самом же занятии преподаватель организует учебную деятельность студентов по обобщению произведенных ими в процессе подготовки к лекции или семинару в «схеме ориентировки», которые позволяют им в дальнейшем успешно решать любые практические задачи. Знания, обобщенные в «схеме ориентировки», отличаются от традиционных по своему содержанию и характеристикам. Они выступают в ориентировочной функции по отношению к решаемым практическим задачам конкретно-предметной области; имеют высокую меру обобщенности, осознанности студентами, полноту; являются системными, необходимыми для формирования *клинического мышления*; легко актуализируются в практической деятельности; обеспечивают безошибочное решение практических задач.

Необходимо отметить, что с психологической точки зрения процесс усвоения учащимися нового учебного материала начинается именно с момента включения их в учебно-исследовательскую деятель-

ность и продолжается на этапе обобщения в «схеме ориентировки» произведенных в исследовании новых знаний.

Организация учебной деятельности студентов на основе «схемы ориентировки» позволяет сформировать у них общую системную ориентировку в изучаемом материале в целом, и в каждой конкретной дисциплине (ее структуре и содержании), в частности. Это позволит каждому студенту четко представить структуру и содержание своей образовательной траектории в овладении профессией врача.

Для реализации в учебном процессе представленных выше психолого-педагогических условий повышения уровня подготовки студентов в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова на кафедрах теории и технологии обучения в высшей школе, гистологии, патологии, акушерства и гинекологии, пропедевтики стоматологических заболеваний МПФ, эндокринологии, организации и управления в сфере обращения лекарственных средств и др. разрабатываются учебно-методические материалы для преподавателей и студентов.

Список литературы

1. *Белогурова В.А.* Научная организация учебного процесса (Учебная литература для студентов, аспирантов и преподавателей профессиональных учебных заведений). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 448 с.
2. *Выготский Л.С.* Педагогическая психология. — М.: АСТ, Астрель, Люкс. — 2005. — 671 с.
3. *Гальперин П. Я.* Психология мышления и учение о поэтапном формировании умственных действий // Исследования мышления в советской психологии. — М.: Наука, 1966. — С. 236–277.
4. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Психологи образования: Психологическое обеспечение «Новой школы». — М., 2010. — 497 с.
5. *Нечаев Н.Н.* Психолого-педагогические аспекты подготовки специалистов в вузе. — М., 1985. — 211 с.
6. Психолого-педагогические условия предупреждения неуспешности учащихся в учебном процессе // Проблемы психолого-педагогической поддержки субъектов образовательного процесса / Сб. статей МДО. — М.: 2005. — С.62–67.
7. Формирование системного мышления в обучении / Под ред. Решетовой З.А. — М.: Единство, 2002. — 344 с.
8. *Johnson E.B.* Contextual teaching and learning. — Thousand Oaks, California: Corwin Press, INC. A Sage Publications Company. — 2002. — 196 p.
9. *Kolomiets O.* Forming of psychological and educational competencies of teachers of the elementary and senior level of the educational system // Comparative Education and Teacher Training. — 2009. — Sofia. Bureau for Educational Services. — Vol. 7. — P. 142–147.

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ»

THE MATERIALS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «THE PECULIARITIES OF ASSESSMENT OF DRUG SAFETY FOR PEDIATRICS»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

Телефон: 8 (499) 128–33–92

E-mail: 1285788@farm.mma.ru

Материалы приняты к печати: 28.11.2012

29 марта 2012 г. в НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России» состоялась научно-практическая конференция «Особенности оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии».

Организаторами конференции выступили: Научно-исследовательский институт фармации совместно с фармацевтическим факультетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, Проблемная комиссия «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» научного совета РАМН по биомедицинской безопасности и Научный центр здоровья детей РАМН.

Целью проведения конференции являлась необходимость привлечь внимание к вопросам, связанным с особенностями изучения лекарственных препаратов для педиатрии, способствующими повышению безопасности их медицинского применения.

Государственная политика в области охраны здоровья детей является инструментом регулирования общественных отношений в интересах детства. В Российской Федерации нормы по охране здоровья детей закреплены в законодательных и нормативных актах, в которых государство гарантирует полное осуществление прав каждого ребенка на охрану здоровья.

Вместе с тем, в настоящее время нерешенными остаются многие вопросы, связанные с безопасностью применения лекарственных средств для педиатрии, в том числе недостаточность номенклатуры лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте, а также специальных педиатрических лекарственных форм. Проблемы доклинических и клинических исследований лекарственных средств для педиатрии могут быть обусловлены и несовершенством современных методических и нормативно-правовых документов, недостаточной степенью изученности молодых организмов к влиянию таких ксенобиотиков как лекарственные препараты в эксперименте и др.

Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения доклинических и клинических исследований с учетом анатомо-физиологических особенностей развивающегося организма, особых этических решений при участии в исследованиях такой уязвимой группы пациентов как дети. Недостаточность целенаправленных исследовательских разработок в этой области создает предпосылки для возникновения немалого риска при лечении детей. В клинических исследованиях с участием человека благополучие ребенка, как объекта исследования

должно иметь приоритет перед интересами науки и общества.

С приветственными словами выступили: директор НИИ фармации, профессор Г.В. Раменская; председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, председатель Проблемной комиссии РАМН, член-корр. РАМН Т.А. Гуськова; заместитель директора ФГБУ «НЦЗД» РАМН по науке, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «НЦЗД» РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор Л.С. Намазова-Баранова; декан фармацевтического факультета, профессор И.И. Краснюк; зам. председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, зав. кафедрой фармакогнозии фармацев-

тического факультета, член-корр. РАМН, профессор И.А. Самылина.

В рамках работы конференции в соответствии с ее целью были представлены на обсуждение следующие вопросы:

1. Проблемы оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии на стадии доклинических и клинических исследований
2. Особенности доклинического изучения лекарственных средств для педиатрии
3. Этические, юридические и экспертные аспекты оценки безопасности исследований и применения лекарственных средств для педиатрии
4. Факторы риска медицинского применения лекарственных средств у детей.

ОСОБЕННОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ

(Березовская И.В.)

В своем докладе И.В. Березовская отметила, что возрастные особенности организма, особенно в период полового созревания, могут способствовать нетрадиционной реакции на воздействие лекарственных средств. Проблема различий в устойчивости взрослых и молодых организмов к влиянию ксенобиотиков недостаточно изучена в эксперименте. Авторы ряда публикаций их связывают со степенью развития нервной, эндокринной систем, неодинаковой проницаемостью гемато-энцефалического барьера, особенностями сердечно-сосудистой системы и т.д. В докладе были приведены и обсуждены примеры различий животных и человека разного возраста с учетом гендерного аспекта, чувствительности к ксенобиотикам в зависимости от возраста. В докладе были представлены сведения о периодах онтогенеза у человека, приведены эквиваленты возраста животных (белые крысы, самцы) и человека (мужчины) по величинам истинной скорости роста массы тела, периодизация неполовозрелого возраста животных различных видов, указан

оптимальный возраст животных для начала эксперимента. В докладе также проведено сравнение таких характеристик как: полупериод пребывания лекарств в сыворотке крови у детей и взрослых, активность ферментов печени, экскреция мочевины и биохимические показатели сыворотки крови крыс разного возраста, указаны некоторые вещества, к которым выявлены возрастные различия в чувствительности животных, отмечена сложность проведения исследований на новорожденных животных. На представленных примерах в докладе был сделан вывод о различной чувствительности взрослого и детского организма к ксенобиотикам, сложности прогнозирования эффектов, актуальности разработки проекта методические рекомендации по возрастной лекарственной токсикологии с использованием экспериментальных животных в качестве адекватной модели. Приведены рекомендуемые параметры возраста и вида животных для проведения эксперимента, оптимальный объем исследований в остром и хроническом эксперименте.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ: ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ

(Намазова-Баранова Л.С.)

В докладе, представленном Л.С. Намазовой-Барановой, были отмечены такие тенденции как повышение заболеваемости у детей, в том числе повышение случаев хронических и инвалидирующих заболеваний. Указано, что в настоящее время педиатрия не располагает достаточным арсеналом лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Представлены данные, подтверж-

дающие применение нелецензированных лекарственных препаратов в детской практике в нашей стране и за рубежом. Так, по данным экспертов ВОЗ, для 75% детских заболеваний не существует пока еще специальных **педиатрических препаратов**, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм. При отсутствии

клинических исследований подавляющее большинство маленьких пациентов получает незарегистрированные для данного возраста препараты. Этот риск особенно возрастает при заболеваниях раннего детского возраста, а также при тяжелых, редко встречающихся у детей болезнях. Так, до 90% препаратов, назначаемых новорожденным, не зарегистрированы для применения в данной возрастной группе; в целом же процент использования незарегистрированных лекарственных средств в педиатрии колеблется от 45% при их назначении в стационаре и до 10–20% — при амбулаторном лечении. В большинстве областей педиатрии применяют лекарственные средства до того, как их эффективность и безопасность будет оценена в соответствующих клинических исследованиях. В докладе было подчеркнуто, что существуют патологические состояния, характерные только для детей определенного возраста, отмечено, что метаболизм, в том числе лекарственных препаратов, у детей значительно отличается от аналогичных процессов у взрослых. В связи с чем разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних и целенаправленных исследовательских разработок в этой области. В докладе

было отмечено, что научная ценность получаемых в ходе клинических исследований результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника подобных исследований, развитием соответствующей области законодательства. Подход к исследованиям у детей должен быть более осторожным и взвешенным, чем у взрослых, в связи с анатомо-физиологическими особенностями ребенка и отсутствием у него психологического и социального опыта. Следует учитывать также участие родителей (или близких родственников) в процессе лечения ребенка. В представленном докладе сделан вывод о том, что клинические исследования в педиатрии призваны способствовать развитию педиатрической фармакотерапии. Была представлена хронология развития международного законодательства проведения клинических исследований в педиатрии (FDA, EC) и охарактеризована ситуация с проведением клинических исследований у детей в России как единичных исследований. В докладе подчеркнуто повышение в настоящее время значимости аспекта безопасности лекарственных средств для педиатрии и необходимость гармонизации законодательства в отношении проведения клинических исследований у детей.

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ»

(Гуськова Т.А., Байбарина Е.Н.)

Доклад Т.А. Гуськовой и Е.Н. Байбариной был посвящен этическим аспектам экспертной оценки клинических исследований. В докладе рассмотрены разделы законодательства РФ (Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств»), посвященные проведению клинических исследований у детей, в соответствии с которыми, дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов клинических исследований в случае, если проведение необходимо для укрепления здоровья детей, для профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах. Приведены критерии включения и ис-

ключения детей из исследования, объем необходимой информации в Брошюре исследователя, требования к Информационному листку пациента и др. Так, проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей или усыновителей, но не опекунов. Запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата с участием детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей в качестве пациентов. В докладе было указано, что если Протоколом предусмотрено участие в клиническом исследовании несовершеннолетних, которые могут понять смысл клинического исследования и дать свое согласие на участие в нем, то составляются два Информационных листка, один из которых надписывают родители, а второй подписывает несовершеннолетний ребенок.

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ

(Байбарина Е.Н., Рюмина И.И., Зубков В.В.)

В докладе Е.Н. Байбариной, И.И. Рюминой и В.В. Зубкова было указано, что до настоящего времени нерешенной проблемой неонатологии остается не-

обоснованное использование лекарственных средств у детей (до 70% нежелательных реакций связано с ятрогенией): назначение лекарственных средств по

«ложным» показаниям, назначение «off label» препаратов, полипрагмазия, сочетание вышеперечисленных причин. В докладе было отмечено, что благодаря внедрению принципов доказательной медицины, в России имеются позитивные изменения, однако проблема с использованием в неонатологической практике препаратов с недоказанной эффективностью остается нерешенной. В докладе были указаны две категории препаратов, назначение которых может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта, а также возникновением неблагоприятных побочных реакций и юридическими последствиями: 1) химические вещества, разрешенные к применению в других странах, но не зарегистрированные в РФ («unlicensed drug») и 2) лекарственные средства, назначаемые не в соответствии с инструкцией по их применению («off label»), приведены данные зарубежного и отечественного опыта по использованию обеих категорий препаратов у новорожденных. В докладе было отмечено, что необходимо четкое использование препаратов согласно инструкции и, в отдельных случаях, внутренним протоколам и/или назначению согласно заключению

консилиума. Применение незарегистрированных в РФ лекарств должно допускаться «в случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям» при определенных условиях: решение о назначении указанного препарата, которое принимает консилиум и информирование пациента (родителей или законных представителей) об ожидаемой эффективности и безопасности предлагаемой терапии. В докладе был сделан вывод о том, что использование не разрешенного к применению лекарственного средства (unlicensed) или с нарушением инструкции по его применению (off label) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта, а также возникновением неблагоприятных побочных реакций. В докладе было обращено внимание на то, что в РФ нет законодательного механизма и стимула проведения клинических исследований у новорожденных, недостаточно лекарственных форм для применения per os, недостаточно руководств и учебных пособий по применению препаратов у новорожденных и др. В докладе была подчеркнута необходимость повышения роли профессиональных ассоциаций в решении указанных проблем.

БЕЗОПАСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВАКЦИН У ДЕТЕЙ — ВПЕРЕДИ ЕЩЕ МНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

(Бондарев В.П., Супотницкий М.В.)

В докладе В.П. Бондарева и М.В. Супотницкого было отмечено, что основным объектом иммунизации в России являются дети (за первые 15 лет жизни ребенок вакцинируется 27 раз, не считая вакцинаций против гриппа), в связи с чем безопасность применения вакцин относится связана с их безопасностью у детей. В России создана вся необходимая правовая база для проведения вакцинации детей и налажен твердый государственный контроль качества, эффективности и безопасности вакцин. Однако медицинские работники продолжают сталкиваться с поствакцинальными осложнениями у детей, количество которых в России растет. В докладе были представлены этапы регистрации вакцин и других иммунобиологических препаратов и законодательная база проведения вакцинопрофилактики в РФ, отмечено, что разработан отечественный гармонизированный документ по оценке безопасности иммунобиологических препаратов. В докладе подчеркнуто, что проведенный мониторинг публикаций о причинах поствакцинальных осложнений свидетельствует о

том, что часть осложнений зависит от особенностей иммунной системы ребенка, заложенных на генетическом уровне. Причинами могут являться индивидуальные, этнические, расовые различия. В отдельных популяциях накапливаются мутантные аллели, носители которых реагируют на введение вакцин патологическим образом. например, осложнения на введение вакцины БЦЖ. Наряду с этим открыты иммунологические феномены антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекции при, например, ВИЧ-инфекции, гриппе, лихорадке Денге, кори, лептоспирозе, малярии, энтеровирусной инфекции и некоторых других. В докладе сделан вывод о том, что решение проблемы безопасности применения вакцин у детей связано не только с решением проблем их качества, но и с особенностями индивидуального и популяционного иммунного ответа прививаемых детей на эти вакцины. Наличие таких проблем не дискредитирует вакцинацию как способ профилактики инфекционных болезней у детей, а ставит новые задачи для исследовательской работы.

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРАВОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В РФ

(Лапина Ю.Е.)

В докладе Ю.Е. Лапина было указано, что Конвенция Генеральной Ассамблеи ООН ООН 1989 г. вывела законодательство по правам ребенка на но-

вый уровень ответственности. Принятие Конвенции стало признанием того, что ребенок является самостоятельным субъектом права и в этом каче-

стве должен быть обеспечен особыми законодательно закрепленными гарантиями на охрану здоровья, адекватно отражающими биосоциальные особенности детского периода онтогенеза. В докладе отмечено, что в РФ нормы по охране здоровья детей закреплены более чем в двадцати федеральных законах, в результате чего сложилось фрагментарное регулирование отношений в системе охраны здоровья детей и для преодоления этого недостатка специалистами Научного центра здоровья детей РАМН разработан проект Федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации», который передан на рассмотрение в Государственную Думу. Проект выявил ряд несоответствий между конституцией и действующими законами. Основой концепции проекта является положение о том, что физиологические процессы регуляции функционирования развивающегося детского организма должны иметь адекватную внешнюю поддержку

правовыми методами регулирования общественных отношений в интересах ребенка. Проект предусматривает законодательное закрепление и практическое осуществление государственной политики в области охраны здоровья детей как инструмента регулирования широкого спектра общественных отношений в интересах детства. В докладе были представлены научно обоснованные принципы государственной политики в области охраны здоровья детей, указанные в проекте: право ребенка на охрану здоровья, государственные гарантии бесплатного предоставления услуг по охране здоровья, приоритет обеспечение доступности и высокого качества медицинской помощи детям в деятельности органов государственной власти и местного самоуправления и другие. В своем выступлении Ю.И. Лапин пригласил желающих принять участие в работе над проектом, в том числе для решения проблемы применения лекарственных средств «off label» у детей.

ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ДОКУМЕНТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

(Маслова О. И., Антонова Е.В., Рузаева Е.П.)

В докладе О.И. Масловой, Е.В. Антоновой, Е.П. Рузаевой было указано, что дети являются самой уязвимой категорией пациентов, однако медицинский прогресс невозможен без исследований, которые на конечном этапе включают исследования с участием людей в качестве объектов. В докладе было подчеркнуто, что в клинических исследованиях с участием детей благополучие ребенка, как объекта исследования, должно иметь приоритет перед интересами науки и общества. Представлена информация о целях, формах и принципах деятельности центрального и локальных этических комитетов, о действующих требованиях к проведению клинических исследований у детей. Было указано, что документация клинического исследования с участием детей и подростков анализируется в аспекте «оправданности». Клинические исследования на детях проводятся: 1) если есть разумная вероятность

пользы от результатов исследования, 2) проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний, 3) исследование является получением данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата у детей, 4) необходимые данные не могут быть получены на взрослых, 5) проводится лечение заболевания, которого нет у взрослых. В докладе были приведены «инструменты» соблюдения этических норм, описаны СОП, указаны недостатки формы протоколов, в том числе информации для родителей детей и самих пациентов о клиническом исследовании (например, много медицинских терминов, отягчающих понимание смысла исследования, имеется разночтение о возрасте подписания информированного согласия и др.). В докладе сделан вывод о необходимости и незаменимости клинических исследований у детей.

НЕКОТОРЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЯМ НАРКОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ, ПСИХОТРОПНЫМИ И ИНЫМИ ТОКСИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ У ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАБОТЫ ХТЛ ГКУЗ НКБ № 17 ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

(Петухов А.Е.)

Доклад А.Е. Петухова был посвящен анализу современных тенденций отравлений наркотическими средствами (НС), психотропными и иными токсическими веществами у детей. В докладе было ука-

зано, что, согласно статистическим данным с каждым годом возрастает число лиц, направляемых на освидетельствование, при этом, количество лиц, не достигших 18-летнего возраста, составляет около

2% от общего числа освидетельствуемых. В докладе была приведена классификация отравлений, в том числе детских, выделено три большие группы — случайные, криминальные и суицидальные. Было отмечено, что для отравлений с криминальными целями используются, как правило, препараты клозапина и клонидина в сочетании с алкоголем. В 2011 г. количество отравлений клозапином несколько снизилось, что связано, вероятнее всего, с постановкой препарата на предметно-количественный учет в аптечных организациях. С суицидальными целями подростки используют легкодоступные в аптечных учреждениях лекарственные препараты такие как amitриптилин, доксиламин, феназепам, золпидем и др. Также не редки случаи доставления в больничные учреждения подростком со множественными травмами, полученными под воздействием различных психоактивных средств. Случайные отравления зачастую возникают при передозировке наркотических средств и психотропных веществ. Наиболее распространен-

ными среди несовершеннолетних являются легкодоступные лекарственные препараты, обладающие одурманивающим действием (баклофен, циклопентолат, дицикловерин, тропикамид) и наркотические средства группы амфетамина и каннабиса. Также в этой группе отдельно следует выделить отравления, возникающие вследствие употребления новых синтетических аналогов наркотических средств, а именно β-кетоамфетаминов и синтетических каннабиноидов («спайсов»). В группу случайных отравлений следует отнести отравления, возникающие в результате ошибок родителей и медицинского персонала в больничных учреждениях при передозировке лекарственных препаратов, среди которых наиболее часто встречающимися являются дротаверин, верапамил, лидокаин. В докладе сделаны вывод о необходимости профилактики, усиления контроля в сфере легального и нелегального оборота, лечения и социальной реабилитации и усиления ответственности за правонарушения, связанные с оборотом НС и ПВ.

СОЗДАНИЕ БИОМОДЕЛИ ВРОЖДЕННОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ НА МОРСКИХ СВИНКАХ

(Казакова Л.Х.)

В докладе Л.Х. Казаковой были приведены описание понятия остеодистрофии, ее различных видов, было отмечено, что врожденная остеодистрофия наиболее интересна для создания биологических моделей заболевания. Подобные расстройства обмена веществ поддаются коррекции в ранней стадии развития, предпочтительно в детском возрасте. В докладе было отмечено, что для изучения развития остеодистрофии, а также для доклинических исследований фармакологических веществ, не подходят лабораторные животные с коротким сроком жизни, так как период их роста длится не более 2х месяцев и развитие метаболических нарушений происходит стремительно. В связи с чем, как было указано в докладе, в качестве модели исследования для указанной патологии развития была выбрана морская свинка, полученная в декоративном свиноводстве методом спонтанной рецессивной мутации, названная «satin» (сатин). Обоснованием выбора явился выявленный факт возникновения в

возрасте 12–18 месяцев у гомозиготных по сатин-гену животных признаков нарушений минерального обмена — движения становятся скованными, нарушается процесс принятия пищи. Рентгенография скелета (по данным немецких заводчиков) показала картину, типичную для остеодистрофии. В связи, с чем было предположено, что морские свинки породы Сатин могут быть интересны как биологическая модель остеодистрофии и нарушений кальциевого обмена у взрослых и детей. Для этого на базе лаборатории генетики НЦБМТ РАМН планируется создать племенное стадо морских свинок породы Сатин, изучить биологические и физиологические особенности развития врожденной остеодистрофии, исследовать возможность коррекции метаболических нарушений у животных разного возраста. В докладе был сделан вывод, что данная биомодель будет интересна для доклинических исследований фармацевтических препаратов для коррекции расстройств кальциевого обмена в педиатрии.

ФАКТОРЫ РИСКА СОСТАВА СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ

(Терешкина О.И.)

В докладе О.И. Терешкиной было подчеркнuto, что в номенклатуре современных лекарственных средств растительные препараты по-прежнему занимают значительное место, в том числе для применения у пациентов детского возраста. Однако в на-

стоящее время изменилось понятие безопасности состава современных лекарственных растительных препаратов и подходы к оценке их безопасности. В докладе были указаны причины изменения отношения к безопасности применения данной группы

лекарственных средств, в том числе изменения в экологии, технологии изготовления, степени изученности и др., представлен анализ нормативных и методических документов, описывающих международный подход к оценке безопасности лекарственных средств для педиатрии, перечислены факторы, влияющие на различия безопасности применения лекарственных препаратов у взрослых пациентов и детей, этапы исследований, рекомендуемые для оценки безопасности применения лекарственных средств у пациентов разных возрастных групп. В докладе представлены рекомендации отечественного методического документа, посвященного доклиническим исследованиям препаратов при-

родного происхождения и принципы безопасной отечественной фитотерапии у детей. В докладе были представлены авторитетные зарубежные источники информации о различных аспектах безопасности официальных видов растительного сырья, вспомогательных веществ, контаминантов и остаточных загрязнителей. В докладе был сделан вывод о необходимости оценки безопасности данной группы лекарственных средств с учетом всех компонентов состава фитопрепарата и анатома - физиологических и метаболических особенностей каждой возрастной группы пациентов детского возраста, обуславливающих особый режим дозирования, специфические противопоказания и нежелательные реакции.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

(Краснюк И.И., Михайлова Г.В.)

В докладе И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой было указано, что исследования в области технологии детских лекарственных форм в нашей стране, начатые чл.-корр. РАМН, профессором А.И. Тенцовой, были посвящены разработке препаратов для детей и проблемам их корригирования. В связи с тем, что детский организм от взрослого отличается рядом анатомо-физиологических особенностей, в каждый период жизни (неделя, месяц, год) ребенка следует рассматривать уже как совершенно иной тип организма, что необходимо учитывать провизорам при разработке и изготовлении препаратов для детей. В докладе было подчеркнуто, что одной из актуальных проблем в нашей стране стало неоправданное понижение в последние годы интереса к экстемпоральному изготовлению препаратов в условиях аптеки или малосерийных производств. Наряду с этим в мире ежегодно растет количество людей, которым не помогают препараты, выпускаемые промышленностью (аллергия, лекарственные болезни, состояние иммунной системы, возрастные и генетические особенности организма и др.). В докладе было отмечено, что далеко не все препараты индивидуального изготовления можно заменить препаратами промышленного производства, особенно если они выписаны новорожденным или гериатрическим больным, учитывая специфику их физиологии и минимальные дозы назначения. В докладе было подчеркнуто, что начиная с 80-х годов, в нашей стране были изданы

специальные приказы и методические указания, регламентирующие особый подход к изготовлению препаратов для детей (особенно новорожденных), согласно которым на этапе фармацевтической экспертизы прописи рецепта (требования), поступившего в аптеку, провизору необходимо помнить о том, что некоторые вещества детям в возрасте до 1 года не назначают, а также обращать особое внимание на выписанный объем или массу препарата, так как их единовременный отпуск для новорожденных строго регламентируется, при изготовлении препаратов не используют стабилизаторы (за небольшим исключением) и консерванты. Наряду с этим имеются особенности изготовления некоторых стерильных растворов, парентеральных лекарственных форм, лекарственных форм для наружного применения. В докладе было отмечено, что количество лекарств, разрешенных для педиатрии, в настоящее время недостаточно. Приведены некоторые статистические данные: более 50% препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей, в 25% случаев применяются лекарства по незарегистрированным показаниям, в отделении реанимации новорожденные получают до 90% «взрослых» препаратов и др. В докладе был сделан вывод о том, что основное преимущество лекарств, изготовленных в аптеке — обеспечение индивидуального подхода к лечению больного, что особенно важно для пациентов детского возраста.

РЕЗОЛЮЦИЯ

Конференция вызвала живой интерес со стороны специалистов сферы обращения лекарственных средств, в том числе исследователей, экспертов,

преподавателей и молодых ученых и показала, что проблемы доклинической оценки безопасности лекарственных средств требуют коллегиального обсуждения в различных формах.

По составленной оргкомитетом базе данных планируется дальнейшее двустороннее сотрудничество с делегатами конференции по обмену актуальной информацией.

Результаты работы конференции свидетельствуют о наличии различных проблем в области оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии, необходимости дальнейших исследований, обсуждения результатов и разработки новых подходов к решению проблем безопасности лекарственных средств для данной группы лекарственных средств.

Участники конференции считают необходимым продолжение проведения подобных ежегодных научно-практических мероприятий, способствующих повышению квалификации специалистов и координации фундаментальных и прикладных исследований отечественной фармации в области доклинических исследований лекарственных препаратов.

Участники научной конференции выражают признательность сотрудникам НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за инициативу проведения научно-практических мероприятий по доклинической оценке лекарственных средств в период между токсикологическими и фармакологическими съездами России, которые играют большую роль в непрерывном профессиональном образовании сотрудников, творческом общении ученых и практиков фармацевтического дела, конструктивном обсуждении насущных проблем данного направления исследований.

Учитывая актуальность данной проблемы, с учетом требований и положений законодательства (ст. 11 «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения», ст. 7 «Клинические исследования лекарственных препара-

тов для медицинского применения, договор об их проведении, права пациентов, участвующих в этих исследованиях» федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010) по результатам научно-практической конференции ее участниками предложено:

- Поддержать вывод о необходимости дальнейших исследований в направлении доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии, в том числе по выявлению генетических механизмов развития поствакцинальных осложнений (роли феномена антигенного импринтинга а антителзависимого усиления инфекции в популяционных ответах на иммунизацию вакцин против гриппа, гепатита В, кори и клещевого энцефалита). Создать рабочую группу экспертного совета по решению проблемы безопасности применения вакцин у детей.

- Поддержать исследования в области гармонизации требований и рекомендаций по доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных средств для педиатрии с требованиями GLP, GCP, GVP, ICH, FDA, EMA.

- Обратиться с официальным письмом в компетентные органы по вопросу об использовании препаратов категории «unlicensed drug» и «off label» у детей. Активировать отечественных производителей на клинические исследования отечественных препаратов у детей, которые входят в группу «off label».

- Рекомендовать отечественным производителям расширять номенклатуру педиатрических препаратов и разработку специализированных детских лекарственных форм.

- Способствовать повышению роли профессиональных ассоциаций в решении указанных проблем.

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНОГО МЕРОПРИЯТИЯ «КРУГЛЫЙ СТОЛ «ДОКЛИНИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ГЕНЕРИКОВ)»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

MATERIALS OF SCIENTIFIC EVENT «ROUND TABLE «PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION OF SAFETY OF GENERICS»

(ABSTRACTS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 45

Телефон: 8 (499) 128–33–92

E-mail: 1285788@farm.mma.ru

Материалы приняты к печати: 28.11.2012

23 мая 2012 г. в НИИ фармации прошло научное мероприятие «Круглый стол. Доклиническая и клиническая оценка безопасности воспроизведенных препаратов (генериков)», проводимое Проблемной комиссией 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета РАМН по биомедицинской безопасности и НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» как базовой организации Проблемной комиссии, в рамках VIII ежегодной научно-практической конференции «Биомедицина и моделирование» (организаторы конференции: Российская Академия Медицинских Наук, Отделение медико-биологических наук РАМН, Научный совет по биомедицинской безопасности РАМН, ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН).

Прошедшее научное мероприятие — второй «Круглый стол», организованный Проблемной комиссией 36.03 в рамках данной конференции, был посвящен актуальным проблемам лекарственной токсикологии и безопасности фармацевтических средств.

В работе «Круглого стола» приняли участие: председатель Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, член Совета по этике Минздравсоцразвития РФ, заведующая лабораторией контроля безопасности биотехнологических препаратов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, профессор Т.А. Гуськова; заместитель председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, директор НИИ фармации, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор Г.В. Раменская; председатель Российского общества токсикологов, член-корреспондент РАМН, профессор Б.А. Курляндский; заместитель директора по общим вопросам ФГБУ «НЦ БМТ» РАМН А.Е. Панов; член бюро Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная

токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, член бюро секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, заведующий отделом лекарственной безопасности ВНЦ БАВ, профессор И.В. Березовская; член Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА РФ, профессор Т.Н. Саватеева-Любимова; руководитель отдела токсикологии, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, к.б.н. Л.В. Крепкова; заместитель директора НИИ фармации по научной работе, д.ф.н. Н.В.Пятигорская; заместитель директора НИИ фармации по инновационному развитию, к.м.н. А.Ю. Савченко; руководитель отдела разработки лекарственных средств НИИ фармации, к.ф.н. И.Е. Шохин; ученый секретарь Проблемной комиссии 36.03 «Лекарственная токсикология и безопасность фармацевтических средств» Научного совета по биомедицинской безопасности РАМН, заведующая лабораторией анализа и технологии, ученый секретарь НИИ фармации, к.ф.н. О.И. Терешкина.

Всего в работе «Круглого стола» приняло участие 45 человек, среди которых члены Бюро секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, сотрудники НИИ Фармации и других научных учреждений и университетов, представители ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития РФ, Росздравнадзора, фармацевтических и исследовательских компаний, аспиранты, студенты.

Выбор темы для обсуждения был обоснован особенностями структуры отечественного фармацевтического рынка, доля воспроизведенных препаратов на котором составляет, по разным данным, от 78 до 95%, и проблемами, связанными с особенностями оценки безопасности данной группы лекарственных средств.

В рамках выбранной темы были заслушаны доклады, посвященные актуальным проблемам доклинической и клинической оценки безопасности воспроизведенных лекарственных средств: разработке нового проекта методических рекомендаций по доклинической оценке воспроизведенных препаратов, особенностям этической экспертизы безопасности клинических исследований дженериков, возможностям и перспективам развития прогностической биофармацевтической модели оценки взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов *in vitro* — процедуре "биоверификация", современным аспектам оценки безопасности состава воспроизведенных лекарственных препаратов, опыту токсикологического изучения воспроизведенных лекарственных препаратов природного происхождения, сравнительной оценке токсического действия лекарственных средств на интактных животных и в условиях моделирования патологических состояний.

Заслушанные доклады вызвали оживленную научную дискуссию, были высказаны конструктивные предложения для решения имеющихся проблем и продолжения исследований в данном направлении. Результаты работы «Круглого стола» подтвердили актуальность выбранной темы и необходимость дальнейшего развития оценки безопасности лекарственных средств в России.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Березовская И.В.

ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ), г. Старая Купавна, Московская область

Воспроизводство лекарственных препаратов (дженериков), преобладающее в настоящее время в отечественной фармацевтической промышленности, породило множество трудностей. Обеспечение безопасности дженериков — одна из актуальных задач нашего времени. Возникновение этой проблемы обусловлено рядом основных причин, в значительной мере осложняющих внедрение дженериков в клиническую практику: низкое качество субстанций; преимущественно нефармацевтическое производство вспомогательных веществ; неадекватные современным требованиям ранее проводившиеся доклинические испытания безопасности дженери-

ков; новые побочные эффекты дженериков, установленные в процессе длительного клинического применения и эпидемиологических наблюдений; фальсификация лекарственных препаратов. Если контроль дженериков в соответствии с нормативной документацией в определенной мере позволяет оценивать качество субстанций и факт фальсификации препаратов, то остальные причины разрешаются лекарственными токсикологами и фармакокинетическими исследованиями. Опасность вспомогательных веществ, применяемых в производстве лекарственных препаратов, актуальная задача нашего времени, особенно, в связи со стре-

мительным ростом воспроизводства дженериков. Эта проблема имеет, по крайней мере, два аспекта. Во-первых, использование вспомогательных веществ без достаточной доклинической оценки их безопасности, во-вторых, низкого качества, не соответствующего требованиям фармацевтического производства. Для решения указанных проблем разработаны методические рекомендации по оценке безопасности дженериков.

1. Воспроизведенные лекарственные препараты.

1.1. Определение острой токсичности лекарственной формы воспроизведенного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ.

1.2. Изучение субхронической токсичности в течение 14 дней воспроизведенного препарата и препарата сравнения, зарегистрированного в РФ, на одном виде животных.

1.3. Информация о безопасности препарата из Федерального центра по мониторингу безопасности лекарственных средств.

2. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ с аналогичным путем введения.

2.1. Острая токсичность на одном виде животных при введении путем, предусмотренном инструкцией по клиническому применению.

2.2. Общетоксическое действие в субхроническом (14 дней) эксперименте на одном виде животных. Целесообразно проведение сравнительного исследования токсичности ранее зарегистрированной и внедряемой лекарственной формы.

2.3. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением испытываются в субхроническом эксперименте без нарушения целостности лекарственной формы на крупных животных.

3. Новая лекарственная форма лекарственного средства, зарегистрированного в РФ, с новым путем введения подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

4. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ и применяемая в клинической практике.

4.1. Общетоксическое действие в течение 1 месяца на одном виде животных.

4.2. Необходимо представить аналитическую оценку специфической токсичности предлагаемой комбинации с обоснованием целесообразности дополнительного эксперимента изучения того или иного вида специфической токсичности (мутагенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность).

5. Новая фиксированная комбинация лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, не применяемая в клинической практике, подлежит доклиническому исследованию в объеме, предусмотренном для оригинальных препаратов.

Острую токсичность воспроизведенных лекарственных препаратов и препаратов сравнения изучают на одном виде животных, как правило, на нелинейных мышцах самцах при пути введения, рекомендованном для клинического применения. Определяют среднюю смертельную дозу (LD_{50} с доверительными границами), описывают симптомы интоксикации и результаты наблюдения в течение 14 дней. Основанием для заключения идентичности сравниваемых величин LD_{50} является статистическая достоверность.

Субхронический эксперимент в подразделах 1.2.; 2.2.; 4.1. проводится на нелинейных крысах самцах, 2.3 — кроликах-самцах с введением препаратов в одной дозе, вызывающей интоксикацию, и путем введения, рекомендованным для клинического применения.

При информации о половых различиях в побочных эффектах препаратов необходимо использовать в эксперименте животных обоих полов.

Программа субхронического и хронического эксперимента проводится в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (М, 2005), под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА БЕЗОПАСНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕНЕРИКОВ

Гуськова Т.А.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Воспроизведение известных, хорошо зарекомендовавших себя в медицинской практике лекарственных средств (генериков) является одной из основных задач фармакологии и клинической фармакологии. По данным независимого анализа Ассоциации производителей генериков США (GPhA), применение генериков позволило потребителям и системе здравоохранения в период 2001–2010 гг. сэкономить 931 млрд. долларов. В общенациональном масштабе на долю генериков приходится около 70%

назначений по программе Medicaid. Всего в США генерики составляют 78% всех назначений. Как говорится в новом отчете британской аналитической компании Vision gain «Прогноз развития мирового рынка генериков на 2011–2021 гг.», объем рынка непатентованных лекарственных препаратов к 2015 г. составит 137,6 млрд. долларов против менее чем 50 млрд. долларов в 2004 г. и 96,4 млрд. в 2010 г. По объему выпуска генериков Россия занимает третье место в мире, после Китая и Индии.

Генерики не должны отличаться от инновационных (оригинальных) препаратов по эффективности и переносимости. Они должны отвечать требованиям общего (или единого) технического документа: эффективность, безопасность, качество. В настоящее время в России в соответствии с ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» при регистрации генерических препаратов необходимы результаты клинических исследований. Чаще всего, это исследование проводят с участием здоровых добровольцев, реже пациентов. Наибольшее распространение получило клиническое исследование биоэквивалентности генерика и инновационного препарата, зарегистрированного в РФ. Возможно проведение сравнительного изучения эффективности и переносимости генерика и его аналога, зарегистрированного в РФ (препарата сравнения) при назначении пациентам при заболевании в соответствии с инструкцией по применению препарата сравнения. Согласно целому ряду соответствующих международных документов все не терапевтические исследования лекарственных средств — с участием здоровых добровольцев или пациентов — называются исследованиями I фазы клинических исследований,

и к их проведению предъявляются особые требования. Безопасность и благополучие субъектов исследования, как здоровых добровольцев, так и пациентов, должны быть всегда на первом месте. Поэтому до начала какого-либо исследования I фазы, в том числе и методом биоэквивалентности, необходимо выработать стратегию, гарантирующую минимальный риск для человека на протяжении всего исследования. Учитывая, что для генериков исследование биоэквивалентности это первый опыт клинического применения, доклинические исследования должны быть проведены с максимальной тщательностью, а учитывая, что на основании данных, полученных при клинических исследованиях, будет решаться вопрос о возможности медицинского применения препарата (регистрации) это исследование должно быть четко спланировано. Этическая экспертиза протокола клинического исследования генерика, брошюры исследователя, содержащей все данные по инновационному препарату, имеющиеся на момент предстоящего исследования, а также информированности волонтера или пациента о предстоящем исследовании, обеспечивает выполнение основной заповеди врача «не навреди».

ПРОЦЕДУРА «БИОВЕЙВЕР»: СОВРЕМЕННЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Раменская Г.В.

*НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва*

Согласно законодательству Российской Федерации для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного средства в сравнении с оригинальным (или другим препаратом сравнения, зарегистрированным к медицинскому применению в РФ), необходимо проведение либо сравнительных клинических исследований, либо сравнительных фармакокинетических исследований (исследований биоэквивалентности), проводимых на здоровых добровольцах. Достоинством таких исследований является их высокая информативность, однако они обладают рядом недостатков: длительность, высокая стоимость, а также этические сложности, поскольку они требуют вовлечения здоровых добровольцев, а в некоторых случаях (онкологические и некоторые другие ЛС) — пациентов. В связи с этим большинством ведущих регуляторных агентств мира по здравоохранению (FDA — 2001 г., ВОЗ — 2006 г., МЗ Украины — 2007 г., ЕМА — 2010 г.) была утверждена процедура упрощенной государственной регистрации ЛС — «биовейвер», которая позволяет в некоторых случаях оценить взаимозаменяемость воспроизведенного ЛС и препарата сравнения на основании их биофармацевтических свойств и про-

филей растворения *in vitro*, отражающих физиологический состав сред разных отделов ЖКТ.

Фактически процедура «биовейвер» является ключевым трендом биофармации последнего десятилетия. Подтверждением этому может служить тот факт, что она принята на государственном уровне в США, Европейском Союзе и Украине, а также создание специальной группы по биофармацевтической классификационной системе и процедуре «биовейвер» Международной Фармацевтической Федерации (IFP) и существование сотен публикаций в ведущих зарубежных и российских рецензируемых фармацевтических журналах. Данная процедура успешно рекомендовала себя в реальной регуляторной практике. Так, в Украине по процедуре «биовейвер» уже зарегистрировано 8 воспроизведенных лекарственных средств (летрозол, ацетилсалициловая кислота, лоратадин, ибупрофен, парацетамол, офлоксацин, левофлоксацин, диазепам).

6–7 октября 2011 г. в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова при участии Американской ассоциации фармацевтов (AAPS) прошла научно-практическая конференция с международным участием «Испытание «Растворение» в фармацевтической практике.

Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты». Данная конференция, затрагивающая вопросы процедуры «биовер», собрала более 450 человек, среди которых было около 40 зарубежных участников из 11 стран (включая США и страны ЕС) и более чем 20 городов России. Среди мероприятий подобного плана эта конференция может считаться крупнейшей в 2011 г. в мире.

Высокая научно-практическая значимость процедуры «биовер» в дополнение к клиническим исследованиям может сделать ее одним из важнейших инструментов для обеспечения импортозамещения лекарственных средств, что является одной из задач Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.

НОВАЯ СИСТЕМА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: BDDCS

Шохин И.Е.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравоуразвития РФ, г. Москва*

В 1995 г. G. Amidon с соавт. впервые ввели биофармацевтическую классификационную систему (БКС), подразделяющую все ЛВ на 4 класса на основании биофармацевтической растворимости (solubility) и кишечной проницаемости (permeability). В настоящее время БКС стала неотъемлемой частью мировой регуляторной фармацевтической науки и практики при оценке взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) по процедуре «биовер». Применение данной системы позволяет заменить фармакокинетические исследования биоэквивалентности *in vivo* на изучение кинетики растворения *in vitro* для ЛС, содержащих лекарственные вещества (ЛВ), относящиеся к I (а также в некоторых случаях II и III классу) БКС при выполнении некоторых дополнительных условий.

Теоретическим базисом данной системы является положение о том, что основное предназначение метаболизма — это усиление элиминации ЛВ из организма. Согласно данной системе, лекарственные вещества, подвергающиеся интенсивному метаболизму (более 70 %), относятся к веществам с «высокой» проницаемостью, а вещества, степень метаболизма которых менее 70 %, т.е. они элиминируются печенью и почками в частично неизменном состоянии, классифицируются как вещества с «низкой» проницаемостью. В исследовании веществ из модельного перечня FDA было показано, что степень метаболизма ЛВ свыше 70 % с высокой степенью надежности свидетельствует о «высокой» кишечной проницаемости субстанции.

При этом ряд исследователей отмечали возможность расширения числа ЛС, которые было бы возможно отнести к I классу на основании косвенных критериев проницаемости. В 2005 г. С.-Y. Wu и L. Venet предложили новую биофармацевтическую классификационную систему — биофармацевтическую классификацию лекарственных веществ по их растворимости, метаболизму и элиминации (biopharmaceutical drug disposition classification system — BDDCS). Они ввели дополнительный критерий классификации проницаемости действующих веществ — степень интенсивности их метаболизма.

В настоящее время (2010 г.) BDDCS не упоминается ни в одном из действующих нормативных документах по БКС и биоверу. Однако необходимо учитывать, что утверждение подобных регуляторных инструментов является весьма длительным процессом. При утверждении BDDCS на нормативном уровне можно будет расширить перечень ЛВ I класса — потенциальных кандидатов на процедуру «биовер», что может служить одним из инструментов по дженериковому импортозамещению лекарственных средств — важнейшей задачи Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Савченко А.Ю.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравоуразвития РФ, г. Москва*

В рамках научно-исследовательских работ было проведено исследование моделирования физиологического транзита в желудочно-кишечном тракте в условиях *in vitro* пролонгированных лекарственных средств индапамида в дозировке 1,5 мг: Ари-

фон® ретард («Лаборатории Сервье», Франция, произведено ООО «Сердикс», Россия) и его дженериков: Индапамид МВ (ЗАО МАКИЗ-ФАРМА, Россия) и Равел СР (ООО «КРКА-РУС», Россия). Исследование проводили на аппарате «лопастная

мешалка» (DT 800, Erweka, Германия) при скорости вращения 50 об/мин и температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Испытуемый препарат переносили из одной среды в другую по следующей схеме: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (до 2 ч); ацетатный буферный раствор pH 4,5 (2–4 ч); фосфатный буферный раствор pH 6,8 (4–24 ч). Объем среды растворения — 500 мл. Временные точки отбора проб для анализа: 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 24 ч. Количественное определение высвободившегося индапамида проводили методом ВЭЖХ. По результатам исследования кинетика растворения указанных лекарственных средств была признана эквивалентной на основании расчета факторов сходимости f_2 , которые составили 63,94 (для пары

Арифон® ретард — Равел СР) и 77,20 (для пары Арифон® ретард — Индапамид МВ) при норме от 50 до 100. В то же время, в начальной части профиля растворения (0–4 ч) количество индапамида, высвободившегося из оригинального лекарственного средства и его дженериков существенно различалась: до 50–80%.

Результаты исследования были сопоставлены с данными сравнительных клинических исследований препаратов индапамида. Было установлено, что дженерики индапамида отличаются по динамике высвобождения от препарата «Арифон® ретард», что может быть одной из причин суточной вариабельности артериального давления после применения данных препаратов.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ СОСТАВА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Терешкина О.И.

*НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравоохранения РФ, г. Москва*

Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают возможность терапевтической неэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) при условии их фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Лекарственные препараты разных производителей, содержащие одно и то же лекарственное вещество, могут отличаться не только по эффективности, но и наличию побочных эффектов. В соответствии с биофармацевтическим представлением о ЛП такие переменные фармацевтические факторы как физико-химическое состояние и химическая модификация фармацевтической субстанции, количество вспомогательных веществ, технология изготовления и др. могут влиять не только на эффективность, но и безопасность его медицинского применения. Современный уровень изученности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ расширил список потенциальных факторов риска применения ЛП. Так не только количество, но и качество вспомогательных веществ, различные токсикологические характеристики оптических изомеров фармацевтических субстанций могут обуславливать различный профиль безопасности воспроизведенных ЛП. В результате взаимоотношений между компонентами

препарата могут образовываться токсикологически значимые продукты, количество которых также может зависеть от условий его изготовления и стать причиной неэквивалентности ЛП. Как следствие различий в технологии получения воспроизведенного ЛП профиль токсикологически значимых примесей может обусловить риск его медицинского применения. Так для ЛП, полученных на основе биотехнологии, риск аллергических и иммунопатологических реакций может быть обусловлен присутствием в препарате остатков бактериальных и дрожжевых клеток, клеток насекомых, растений и млекопитающих. Для воспроизведенных ЛП природного происхождения изменение технологии получения, в том числе использование современных экстрагентов, может принципиально изменить состав биологически активных веществ в ЛП, что может влиять и на профиль его безопасности, также как и наличие в составе препарата контаминантов и остаточных загрязнителей. Таким образом, на этапе разработки и экспертной оценки воспроизведенного ЛП различной природы важно оценить потенциальные факторы риска каждого из компонентов его состава, что снизит уровень нежелательных побочных реакций при медицинском применении воспроизведенного ЛП.

ОПЫТ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Крепкова Л.В., Бортникова В.В.

ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии, г. Москва

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилось большое количество воспроизведенных лекарственных средств, в том числе созданных на

основе природных продуктов. Популярность таких препаратов связана с мнением об их высокой эффективности и безопасности. По сравнению

с синтетическими лекарственными средствами, препараты природного происхождения обладают рядом особенностей: содержат, как правило, несколько биологически активных веществ, имеют широкий спектр фармакологической активности. Источником получения большинства таких лечебных средств (особенно многокомпонентных) является лекарственное растительное и животное сырье, для которого не всегда есть убедительные научные доказательства эффективности и безопасности. Качество, безопасность и эффективность природных препаратов зависит от нескольких факторов, в том числе от контроля качества и стандартизации природного сырья, степени его загрязнения и др. Растительное или животное сырье,

а также их комбинации могут варьировать в своем составе в разных промышленных производствах и, даже, от партии к партии у одного производителя по степени токсичности и эффективности, в связи с чем может меняться и качество конечного продукта. Поэтому проблема изучения дженериков природного происхождения также актуальна. В докладе содержатся результаты токсикологического изучения некоторых воспроизведенных препаратов природного происхождения (галантамин, раствор для инъекций; пустырник, таблетки; пальмы Сабаля плодов экстракт, капсулы и др.), которые находились на исследовании в лаборатории лекарственной токсикологии ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии.

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА В РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

*Резников К.М., Сабитова Е.Б., Колесниченко П.Д.
Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж*

Вода, являясь продуктом и субстратом энергетического метаболизма, присутствует в большом количестве в тканях организма (мозг — 80%, кожа — 72 % и т.д.) и ее определенная часть связана с растворенными в ней веществами и с поверхностью биополимерных макромолекул с помощью как водородных, так и сил ион-дипольного взаимодействия. Полная совокупность структур и свойств воды сформулирована в открытии А.А. Стехина и др. (1999). Конформационные особенности биомолекул мембран определяются структурой связанной с ними воды (Бульенков Н.А., 1991), поэтому снижение степени структурной упорядоченности водного раствора приводит к существенному изменению конформации и, соответственно, функциональных свойств белков (Сосновский Л.А., Мосиенко В.С., 1994). Вода, прилегающая к гидрофильным поверхностям, имеет отрицательный окислительно-восстановительный потенциал (ОВП минус 150 мВ) и ее электроны возбуждены сильнее,

чем в остальной воде (Воейков В.В., 2009), т.е. она может выступать в роли восстановителя и служить практически неисчерпаемым источником электронов. Об этом свидетельствуют и работы E. Del Giudice (2007). Учитывая эти данные, мы провели ряд экспериментов по выяснению возможности изменения ОВП внутренних сред организма, путем введения лабораторным животным (мыши, крысы, кролики) жидкостей с различным ОВП (от минус 500 мВ до полюс 800 мВ). Установлено, что в зависимости от ОВП вводимых растворов изменяются ответные реакции ЦНС, ЖКТ, системы РАСК, водно-солевого обмена и др. на воздействия ряда лекарственных средств и других ксенобиотиков. Эти материалы послужили основанием для заключения о том, что величина ОВП тканей организма может определять формирование как лечебных, так и токсических эффектов лекарственных средств и других веществ. Данная проблема заслуживает внимания и всестороннего изучения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ И В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

*Саватеева-Любимова Т.Н., К.В. Сивак К.В.
ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург*

На сегодняшний день при изучении нового потенциального лекарственного средства на первом этапе доказывается его эффективность на экспериментальных моделях патологии соответствующих заболеваний у человека. При выявлении более выраженного по сравнению с эталонным лекарственным препаратом фармакологического действия

проводят последующую доклиническую экспертизу безопасности данного потенциального лекарственного средства (ЛС). При этом оценка возможного токсического действия выполняется исключительно на здоровых (интактных в фоне) животных.

В то же время, известно, что нарушение гомеостатического равновесия в организме, вызванное

патологическим воздействием, может приводить к изменению чувствительности органов мишеней как собственно лекарственного, так и побочного действия, процессов детоксикации и метаболизма ЛС.

На примере статинов, самых назначаемых в мире лекарственных препаратов, рассмотрим особенности их влияния на организм животных в условиях доклинического изучения безопасности. Так, церивастатин прошел все этапы доклинического и клинического изучения и существовал на мировом фармацевтическом рынке до 1998 г. В результате многочисленных поступлений (случаев регистрации) сведений о развитии токсического рабдомиолиза со смертельными исходами, церивастатин был изъят из оборота и продукция отозвана с фармрынка. Однако в доклиническом досье на большинство статинов, из-за регламентированного перечня показателей и тестов, побочные эффекты со стороны скелетных мышц были упущены. В то же время, изучение показателей липидного обмена, функционального состояния гепато-билиарного тракта и скелетной мускулатуры при применении статинов в условиях модели гиперлипидемии и атеросклероза необходимо выявило бы наличие побочных эффектов со стороны данных органов и систем.

Механизмом развития миопатии и рабдомиолиза при введении статинов является нарушение синтеза липидов мембран миоцитов, а в качестве критериев оценки их миотоксического действия, также как и при изучении фибратов, следовало бы определять в рамках изучения безопасности активность сывороточной креатинфосфокиназы, миоглобина, а также миоглобина в моче. Для верификации побочного действия на скелетную мускулатуру достаточно использовать тесты латекс-агглютинации миоглобина. Появление в моче животных псевдопероксидазы гемопигментов (гемоглобина, миоглобина) при отсутствии эритроцитов также подтверждает наличие рабдомиолиза.

Таким образом, предлагается следующая схема изучения возможных токсических свойств новых эффективных молекул (соединений) в эксперименте:

1 этап. Доклиническое изучение безопасности нового предлагаемого лекарственного средства в соответствии с принятыми требованиями.

2 этап. Определение спектра и выраженности выявленных побочных эффектов потенциального ЛС.

3 этап. Экспериментальная оценка осложнений терапии, предлагаемым ЛС, в условиях модели, в которой препарат доказал свою эффективность.

Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- ★ Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.
- ★ Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.
- ★ Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- ★ Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- ★ Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

ОБРАЗЕЦ:

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА,
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ
ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
Минздравсоцразвития России, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая не более 0,5 стр.).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
 - введение;
 - актуальность;
 - обоснование;
 - цель работы;

- материал и методику исследования;
- результаты исследования;
- обсуждение;
- заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. — 1994. — № 1. — С. 15–24.

Петров П.П. Название книги. — М.: Наука, 1990. — 230 с.

Петров П.П. Название статьи // Название сборника / Под ред. Иванова И.И. — М.: Наука, 1990. — С. 15–24.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

- 1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);
- 2) ученая степень и звание;
- 3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность;
- 4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.

ИЗДАТЕЛЬСТВО

ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА имени И.М. СЕЧЕНОВА

ПРЕДЛАГАЕТ
Вашему вниманию

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ

для слушателей подготовительных курсов
по химии, биологии, русскому языку

Эти издания адресованы:

- выпускникам средней школы и абитуриентам для подготовки к единым государственным экзаменам по химии, биологии и русскому языку. Тренировочные задания по каждому предмету сгруппированы по экзаменационным темам в соответствии с требованиями ЕГЭ;
- преподавателям подготовительных курсов медицинских вузов и учителям русского языка, химии и биологии школ для эффективной организации учебного процесса в рамках подготовки выпускников школ и абитуриентов к ЕГЭ.

Рекомендуются как учебно-методические пособия для подготовительных курсов



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПОСОБИЙ
ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО АДРЕСУ:
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
(здание НИЦ, 12-й этаж, левое крыло)
+ 7 (495) 609 14 00 (доб. 3018)
E-mail: izdatelstvo@mma.ru

