



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

№6 (дополнительный). Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В. С. МОИСЕЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г. П. АРУТЮНОВ *зав. кафедрой внутренних болезней РГМУ, Москва*

Ю. Б. БЕЛОУСОВ *зав. кафедрой клинической фармакологии РГМУ, Москва*

Дж. ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

Н. Г. ГУСЕВА *профессор, Москва*

А. П. ГОЛИКОВ *директор клиники института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва*

И. И. ДЕДОВ *директор эндокринологического центра РАМН, зав. кафедрой эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

А. Б. ЗБОРОВСКИЙ *директор института клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград*

В. Т. ИВАШКИН *директор клиники и зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

А. Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р. С. КАРПОВ *директор института кардиологии, Томск*

Ж. Д. КОБАЛАВА *зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва*

В. Г. КУКЕС *зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

М. М. МИРРАХИМОВ *директор Национального центра кардиологии и терапии, Бишкек*

Н. А. МУХИН *директор клиники и зав. кафедрой терапии и профболезней ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Е. Л. НАСОНОВ *директор института ревматологии, зав. кафедрой ревматологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Р. Г. ОГАНОВ *директор центра профилактической медицины, Москва*

В. И. ПЕТРОВ *зав. кафедрой клинической фармакологии медицинской академии, Волгоград*

С. В. СИДОРЕНКО *руководитель отдела микробиологии Государственного научного центра по антибиотикам, профессор кафедры микробиологии РМАПО, Москва*

В. П. ФИСЕНКО *зав. кафедрой фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва*

Е. И. ЧАЗОВ *директор кардиологического научного центра, Москва*

А. Г. ЧУЧАЛИН *директор института пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РГМУ, Москва*

РЕДАКТОР

С. В. МОИСЕЕВ

*В издании журнала принимает участие
Российское общество терапевтов*

МАТЕРИАЛЫ

Научно-практической конференции
с международным участием

«ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РОССИИ»

Научные редакторы номера:

проф. Юргель Н. В.

акад. Кукес В. Г.

Материалы рецензировали:

д. м. н. Архипов В. В., доц. Бердникова Н. Г., проф. Булаев В. М., доц. Городецкий В. В., к. м. н. Жукова О. В., проф. Журавлева М. В., к. м. н. Коньков Е. М., к. ф. н. Красных Л. М., проф. Раменская Г. В., к. м. н. Кузнецов А. Б., академик РАМН, проф. Кукес В. Г., доц. Лазарева Н. Б., проф. Маринин В. Ф., Муслимова О. В., к. м. н. Новиков А. К., доц. Павлова Л. И., доц. Прозорова В. К., доц. Савельева М. И., к. м. н. Сереброва С. Ю., доц. Сивков А. С., к. м. н. Смолярчук Е. А., к. м. н. Сокова Е. А., проф. Стародубцев А. К., проф. Сычев Д. А., проф. Ших Е. В.

Техническое редактирование:

к. м. н. Новиков А. К., Демченкова Е. Ю.

Жюри конкурса научных работ молодых ученых:

Председатель: проф. Ших Е. В.

Члены жюри: к. м. н. Долженкова Л. С., проф. Журавлева М. В., к. м. н. Сокова Е. А., проф. Сычев Д. А.

Отпечатано в типографии ООО "Копиринг"
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3 а
Заказ №803
Тираж 1000 экз.



Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках дополнительный номер журнала «Клиническая фармакология и терапия», в котором собраны материалы конференции «Достижения клинической фармакологии в России».

Клиническая фармакология в настоящее время является бурно развивающимся направлением клинической медицины, в то же время имеющая более чем тридцатилетнюю историю в России и странах СНГ. Поэтому «география» работ обширна: это и регионы Российской Федерации от Смоленска до Владивостока и страны СНГ, такие как Беларусь, Украина, Молдова, Казахстан, Киргизия, Туркмения. В материалах отражены все основные разделы клинической фармакологии, являющиеся реальными «инструментами» повышения качества фармакотерапии, как для отдельного больного, так и для системы здравоохранения в целом. Это работы клинических фармакологов из России и стран СНГ по фармакокинетике, фармакогенетике, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, которые являются «мировыми трендами».

Целый раздел материалов посвящен вопросам безопасности лекарств и фармаконадзору, который только зарождается в России, но уже есть результаты исследований, которые опубликованы в этом номере. Традиционным для клинических фармакологов является оценка клинической эффективности лекарственных средств и результаты многочисленных клинических исследований, выполненных на высоком методологическом уровне. Создание новых оригинальных отечественных лекарств признано одним из важнейших направлений развития отечественной фармации, поэтому радует, что в журнале также представлены результаты доклинических и токсикологических исследований.

Таким образом, вся палитра отечественной клинической фармакологии отображена в представленных материалах, поэтому название конференции «Достижения клинической фармакологии в России» полностью оправдано.

*Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития, д.м.н., профессор,
заслуженный врач Российской Федерации*

 Н. В. Юргель



Содержание:

ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	4
ФАРМАКОГЕНЕТИКА	33
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАРМАКОНАДЗОР	53
ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	72
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	124
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА	230
ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	233
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	243
ЮБИЛЕЙ	313
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	323



ОСОБЕННОСТИ БИОЭКВИВАЛЕНТНЫХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА

Алькевич Е. Л., Воробьева И. В., Леончик Д. В., Шляхтин С. В., Трухачева Т. В.

РУП «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь.

Введение. Амлодипина бесилат — антагонист кальция из группы дигидропиридинов. Оказывает антиангинальное, гипотензивное действие вследствие блокады кальциевых каналов и торможения поступления ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. При приеме внутрь хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Средняя биодоступность составляет 60–65%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–12 часов после приема 10 мг препарата и в среднем составляет $5,45 \pm 0,8$ нг/мл. Относительно низкие плазменные концентрации амлодипина (в диапазоне 0,1–10 нг/мл) обуславливают сложность выполнения фармакокинетического эксперимента. Более того, молекула амлодипина бесилата характеризуется низкой интенсивностью поглощения света в области 250–700 нм, а также крайне слабой способностью к флуоресценции, что создает определенный сложности при проведении анализа количественного содержания препарата в плазме крови.

Цель. Разработка и валидация методики количественного определения амлодипина бесилата в плазме крови и ее использование при проведении биоэквивалентных испытаний.

Материалы и методы. В простом рандомизированном контролируемом клиническом испытании в параллельных группах с перекрестным дизайном при однократном приеме 18 здоровых добровольцев получали по 10 мг амлодипина бесилата отечественного и импортного производства.

Результаты и их обсуждение. На предприятии была разработана методика экстракции и количественного определения амлодипина бесилата в образцах плазмы крови здоровых добровольцев, участвовавших в испытаниях биоэквивалентности. На начальном этапе исследований, на основании анализа литературы, были апробированы методики жидкостной экстракции органическими растворителями (диэтиловый эфир, хлороформ, ацетонитрил), а также твердофазной экстракции на картриджах (Bond II Elut C2, DECS) [1–4].

Использование, для жидкостной экстракции амлодипина из плазмы крови, ацетонитрила обеспечивает наибольшую степень извлечения препа-

рата (78%), по сравнению с другими органическими растворителями (диэтиловый эфир, хлороформ). Использование твердофазной экстракции на картриджах SampliQ C2 (Agilent) обеспечивает высокую специфичность экстракции при 98%-ном извлечении препарата.

Была разработана методика дериватизации экстрагированного из плазмы крови амлодипина бесилата путем внедрения в его молекулу флуоресцентной метки (4-хлоро-7-нитробензофуразана (NBD-Cl)). Полученный комплекс, амлодипин-NBD, характеризуется интенсивной флуоресценцией в области 537 нм, которая была использована при количественном определении содержания амлодипина в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием. Выход комплекса амлодипин-NBD детектировали при длине волны экстинкции/эмиссии флуоресценции 470/537 нм. Содержание амлодипина бесилата в плазме крови вычисляли по калибровочной кривой зависимости площади пика комплекс амлодипин-NBD как функции содержания анализируемого вещества.

Разработанные методики экстракции и количественного определения были валидированы в соответствии современными международными стандартами. Протокол валидации методик включал изучение таких метрологических характеристик как избирательность, линейность, прецизионность и стабильность.

Методика количественного определения амлодипина обеспечивает линейность результатов в диапазоне концентраций от 0,2 до 15,0 нг/мл. Относительное стандартное отклонение (RSD), рассчитанное для 10 определений концентраций амлодипина в 1 мл плазмы крови, удовлетворяло критерию приемлемости и составило 4,05%. Предел количественного определения амлодипина в образцах плазмы крови составил 0,2 нг/мл. Также показано, что образцы плазмы крови, содержащие амлодипин бесилат, стабильны при хранении при температуре -20°C в течение не менее 30 суток. Полученный после дериватизации комплекс амлодипин-NBD стабилен при комнатной температуре в течение 3 часов, что является вполне достаточным для проведения ВЭЖХ-анализа.

Разработанные методики были использованы при анализе фармакокинетики амлодипина бесилата у 18 здоровых добровольцев после однократного перорального приема препаратов отечественного и импортного производства. Было показано, что амлодипина бесилат достаточно быстро всасывается в организме после приема исследуемых препаратов. Времена достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации практически не различаются. Так, в случае применения препарата отечественного производства, содержание его в плазме крови достигало максимального значения ($5,45 \pm 0,78$ нг/мл) к $T_{\max} = 5,25 \pm 0,71$ час. В случае применения оригинального препарата эти величины составили, согласно полученным данным, $C_{\max} = 5,45 \pm 0,76$ нг/мл и $T_{\max} = 5,27 \pm 0,73$ ч. Показатели относительной биодоступности отечественного препарата и оригинального лекарственного средства (индивидуальное отношение $AUC_{0-144\text{№}1}/AUC_{0-144\text{№}2}$ и индивидуальное отношение $AUC_{0-\text{inf}\text{№}1}/AUC_{0-\text{inf}\text{№}2}$) составили $109 \pm 9,0\%$ и $108 \pm 9,0\%$, соответственно. Дисперсионный анализ значений AUC_{0-144} , $AUC_{0-\text{inf}}$, C_{\max} , C_{\max}/AUC_{0-144} и $C_{\max}/AUC_{0-\text{inf}}$ проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми препаратами. Границы оцененного 90% доверительного интервала находятся в допустимых пределах (80-125% для AUC_{0-144} , $AUC_{0-\text{inf}}$) и (75--133% для C_{\max} , C_{\max}/AUC_{0-144} и $C_{\max}/AUC_{0-\text{inf}}$).

В результате было статистически доказано, что изученные препараты являются биоэквивалентными по степени и скорости всасывания.

Заключение. В результате проведенной работы была разработана и валидирована методика количественного определения амлодипина бесилата в плазме крови. Методика была успешно применена при проведении биоэквивалентных испытаний препаратов отечественного и импортного производства.

Литература:

1. Luksa J., Josic D., Podobnik B., Furlan B., Kremser M. / Semi-preparative chromatographic purification of the enantiomers of S-(-)-amlodipine and SR-(+)-amlodipine // J. Chromatogr. B, 1997, 693, 367-375
2. Stopher D.A., Beresford A.P., mAcrae P.V., Humphrey M.J. / The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12 Suppl. 7, S55-S59
3. Yeung P. K. F., Mosher S. J., Pollak P. T. / Liquid chromatography assay for amlodipine: chemical stability and pharmacokinetics in rabbits. // J. Pharm. Biomed. Anal., 1991, 9565-9571
4. Josefsson M., Zackrisson A. L., Norlander B. / Sensitive high-performance liquid chromatographic analysis of amlodipine in human plasma with amperometric detection and a single-step solid-phase sample preparation. // J. Chromatogr. B, 1995, 672, 310-

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА P-450 ПЕЧЕНИ

Бачинский Н. Г., Гикавый В. И., Погоня И. Н.

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Введение В настоящее время расширяется арсенал гепатотропных средств растительного, животного и синтетического происхождения. Для изучения активных препаратов с возможным гепатотропным действием одним из перспективных тестов для экспериментальных исследований является определение продолжительности барбитурового сна, что позволяет оценивать влияние изучаемых средств на активность изоферментов цитохрома P-450, а следовательно на детоксикационную функцию печени.

Цель: сравнительное изучение влияния энтогептина, имупурина, фенобарбитала и грейпфрутового сока на систему цитохрома P-450.

Материалы и методы. Опыты проводились на 156 белых крысах, разделенные на 2 серии. Животным первой серии вводили внутрь в течение 5 дней грейпфрутового сока по 3 мл на животное, фенобарбитал в дозе 7 мг/кг в течение недели и энтомологические препараты (энтогептин, имупурин) из расчета 500 мг/кг в течение 5 и 7 дней. Во второй серии опытов крысам вводили в желудок через зонд физиологический



раствор, энтогептин и имупурин в дозе 500 мг/кг, а на 7 день всем животным внутрибрюшинно вводили однократно четыреххлористый углерод (0,4 мл/кг) и парацетамол (500 мг/кг). На 6 или 8 день животным всех групп внутрибрюшинно вводили гексобарбитал в дозе 60 мг/кг и оценивали продолжительность барбитурового сна.

Результаты и их обсуждение. Типичный индуктор изоферментов цитохрома P-450 фенобарбитал, вводимый в течение 7 дней, существенно снижал латентность и длительность гексеналового сна. Общеизвестно, что эффект фенобарбитала в отношении микросомальных ферментов печени, особенно изоформы CYP3A4, проявляется через 24–48 часов, достигает максимума через неделю и сохраняется в течение нескольких дней или недель после отмены. В то же время грейпфрутовый сок после 5 дней применения достоверно увеличивал латентность и продолжительность сна, вызванного барбитуратом короткого действия. Считают, что многократное применение данного сока способно необратимо ингибировать активность не только кишечной изоформы 3A4, но и печеночной. Это действие обусловлено содержащимися в нем фуранокумаринами: бергамонтином и дигидробергамонтином. Энтогептин и имупурин при ежедневном введении в течение 5 и 7 дней проявляли тенденцию к повышению (на 7–8 минут) продолжительности гексеналового сна. Четыреххлористый углерод увеличивал на 6–7 минут продолжительность сна, вызванного барбитуратом короткого действия. Согласно литературным данным данный эффект обусловлен ингибированием CYP3A4. В то же время фенобарбитал способен увеличивать гепатотоксичность четыреххлористого углерода за счет индукции CYP3A4. При введении гепатотоксического яда на фоне предварительного недельного применения энтогептина и имупурина длительность барбитурового сна возрастала на 15 и 14 минут соответственно. При внутрибрюшинном введении парацетамола продолжительность барбитурового сна незначительно снижалась. Изученные энтомологические препараты не оказывали существенного влияния на данный параметр, вызванный ненаркотическим анальгетиком. Полученные данные позволяют предположить, что энтомологические препараты энтогептин и имупурин способны в некоторой степени снижать активность цитохрома P-450 (изоформы CYP3A4) печени. Данное свойство препаратов обуславливает замедление превращения четыреххлористого углерода в активные метаболиты, ответственные за поражение мембран гепатоцитов, что в дальнейшем подтвердилось в проявлении гепатопротекторного действия энтогептина и иму-

пурина. В пользу данного предположения говорят и факты, что фенобарбитал, известный как типичный индуктор микросомальных ферментов печени, усиливал гепатотоксичность четыреххлористого углерода и инактивацию гексенала. Парацетамол практически не изменял продолжительность гексеналового сна, что указывает на отсутствие влияния на CYP3A4. Энтомологические препараты, при применении в течении 7 дней, не изменяли продолжительность барбитурового сна после применения токсических доз анальгетика. По-видимому, это обусловлено тем, что парацетамол подвергается метаболизму в основном при участии CYP2E1 и в меньшей степени CYP3A4.

Заключение. Таким образом, энтогептин и имупурин могут быть использованы с профилактической целью при возможном поражении четыреххлористым углеродом, предупреждая образование активных форм гепатотоксика за счет ингибирования цитохрома P-450 3A4.

ФАРМАКОКИНЕТИКА СОЕДИНЕНИЯ М-11 ПОСЛЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ КРЫСАМ

Виглинская А. О. ^{1*}, Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Литвин Е. А., Бастрыгин Д. В., Можаяева Т. Я.,
Бочков П. О., Сариев А. К., Жердев В. П., Середенин С. Б.

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН разработан оригинальный селективный анксиолитик афобазол — 2-(2-морфолиноэтилтио)-5-этоксibenзилимидазола дигидрохлорид [1, 2, 4]. На основании данных по метаболизму афобазола установлено, что основным является метаболит М-11-2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил) этилтио]-5-этоксibenзилимидазол. Изучение фармакокинетики показало, что афобазол и его метаболит М-11 характеризуются близкими значениями абсолютных величин тканевой доступности в мозге, поэтому стала очевидна перспектива изучения метаболита 11. Исследования фармакодинамики подтвердили наличие фармакологической активности М-11: метаболит вызывал анксиолитический эффект у мышей линии balb/c, не влияя на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте открытое поле. Действие М-11 проявлялось в том же диапазоне концентраций, что и афобазола [3]. В связи с этим весьма актуальным является изучение фармакокинетики соединения М-11.

Цель. Экспериментальное изучение фармакокинетики соединения М-11 после внутрибрюшинного введения.

Материалы и методы. ВЭЖХ. В работе использовали субстанцию гидрохлорида М-11, синтезированную в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН Т. Я. Можаяевой. Исследование проводили на беспородных крысах-самцах массой тела 200 ± 20 г, полученных из питомника «Столбовая» РАМН. Животных содержали на стандартной диете при 12-ти часовом световом режиме по 10 особей в клетке.

Результаты и их обсуждение. После внутрибрюшинного введения соединения М-11 определяется в плазме крови и органах животных в течение 3 часов. Снижение концентрации препарата в крови носит ярко выраженный двухфазный характер. Рассчитанные фармакокинетические параметры представлены в таблице 1. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) М-11

в плазме крови составило 0,04 часа (2,5 мин), а ее величина — 25,87 мкг/мл.

Максимальные концентрации М-11 в сильно-, умеренно- и слабо васкуляризованных тканях наблюдались через 1-5 мин.

Анализ абсолютных величин площадей под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-\infty}$) М-11 показал, что исследуемое соединение интенсивно распределяется в сильно васкуляризованных тканях органов — печени, селезенке и почках.

В то же время содержание исследуемых соединений в умеренно и слабо васкуляризованных тканях (мышца, брыжейка) — значительно ниже (см. табл.).

Анализ параметров кинетики позволяет заключить, что М-11 быстро выводится из организма, на что указывает значение константы скорости элиминации (K_{el}), которое составило $2,04 \text{ ч}^{-1}$. Быстрое исчезновение препарата из организма характеризуется также величинами фармакокинетических параметров: среднее время удерживания препарата в организме (MRT) — 0,39 ч и период полувыведения препарата из организма ($T_{1/2el}$) — 0,34 ч (см. табл.).

Изучена фармакокинетика М-11 в мозге крыс после его внутрибрюшинного введения. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) препарата в мозге составило 0,083 ч, а ее величина — 1,186 мкг/мл. MRT и $T_{1/2el}$ М-11 из плазмы крови и мозга крыс характеризуются практически одинаковыми величинами. Абсолютная величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) в плазме крови превышает величину AUC в мозге в 23 раза (см. табл.).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что соединение М-11 характеризуется быстрым переносом из центрального пула (плазмы крови) в периферический (сильно васкуляризованные органы и ткани) и средней степенью проникновения в мозг.

Соединение М-11 можно отнести к группе «короткоживущих» веществ на основании рассчитанных величин K_{el} , MRT, $T_{1/2el}$.

**ТАБЛИЦА.** Фармакокинетические параметры М-11 в плазме крови и органах крыс после однократного внутривенного введения М-11 в дозе 25 мг/кг

Тип ткани органа	Фармакокинетические параметры					
	AUC _{0-∞} , мкг/мл·ч	C _{max} , мкг/мл	T _{max} , ч	K _{el} , ч ⁻¹	T _{1/2 el} , ч	MRT, ч
плазма крови	12,58	25,87	0,042	2,042	0,34	0,39
печень	15,00	59,624	0,042	1,888	0,37	0,39
мозг	0,549	1,186	0,083	1,695	0,41	0,45
мышцы	4,44	7,665	0,083	2,188	0,32	0,43
селезенка	8,94	47,489	0,017	2,267	0,31	0,28
почки	11,33	28,452	0,083	1,771	0,39	0,43
брыжейка	4,53	29,516	0,017	2,425	0,29	0,22

Литература:

1. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. // Экспер. и клин. фармакология. 2001. № 2. С. 15–19.
2. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. // Вестник РАМН, № 11, 3-9 (1998).
3. Яркова М.А. Неопубликованные данные (2007).
4. Seredenin S. B. // *Psichofarmakol. Biol. Narkol.* 2003. Vol. 1-2, № 3. P. 494-509.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПОТЕНЗИВНЫМ ЭФФЕКТОМ И МИНИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ АТЕНОЛОЛА В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ В РАВНОВЕСНОЙ СТАДИИ

Гнеушев С. В.

Городская клиническая больница №51, Москва, Россия

Благодаря широкому фармакодинамическому спектру β-адреноблокаторы успешно применяют в клинике с 60-х годов, и они являются препаратами первого ряда в лечении АГ. Бета-адреноблокаторы остаются одними из основных средств фармакотерапии у молодых людей с гиперкинетическим типом кровообращения. Атенолол в настоящее время является «золотым стандартом» среди кардиоселективных β-адреноблокаторов. Хорошо изучена фармакокинетика, фармакодинамика препарата, побочные эффекты, особенности применения у разных категорий пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Однако до сих пор не была установлена корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и гипотензивным действием препарата.

Краеугольным камнем клинических фармакокинетических исследований является выбор наиболее информативного биоматериала для оцен-

ки концентрации ЛС. Общепринятое в настоящее время использование для этих целей плазмы крови является не корректным, поскольку ЛС, распределяющиеся в организме через систему кровообращения, вступают в контакт с эритроцитами, составляющими примерно половину от объема крови.

Сродство к эритроцитам является неотъемлемым свойством для многих липофильных и гидрофильных лекарственных препаратов и, при определенных условиях, может приводить к значительному превышению их содержания в цельной крови по сравнению с плазмой. Поскольку распределение препаратов между эритроцитами и плазмой является функцией свободной фракции препарата в плазме, эти состояния, как правило, сопровождаются увеличением захвата препаратов эритроцитами, что не может не отразиться на фармакокинетике препаратов, а следовательно, и фармакологическом эффекте.

Цель исследования: изучение связывания атенолола с эритроцитами крови у больных с артериальной гипертензией и выявление зависимости фармакодинамического эффекта препарата от степени выраженности этого процесса.

Материалы и методы. Исследование проводили на 62 больных эссенциальной АГ (25 женщин и 37 мужчин), средний возраст $54,5 \pm 9,7$ года. Начальная доза для всех больных составляла 50 мг атенолола, фирмы «Лабормед», Румыния 1 раз в сутки. В случае отсутствия положительного эффекта после 7-ми дневного приема препарата схему назначения меняли. По результатам исследования больные были поделены на 4 группы.

I группа — отрицательный эффект при схеме назначения $50 \text{ мг} \times 1$ раз в сутки (7 дней) и 100 мг 1 раз в сутки (8-14 дни) или $50 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки (8-14 дни).

II группа — положительный эффект при схеме назначения $50 \text{ мг} \times 1$ раз в сутки (21 день).

III группа — положительный эффект при схеме назначения $50 \text{ мг} \times 1$ раз в сутки (7 дней) и $50 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки (8-21 дни).

IV группа — положительный эффект при схеме назначения $50 \text{ мг} \times 1$ раз в сутки (7 дней) и 100 мг 1 раз в сутки (8-21 дни).

Равновесную минимальную концентрацию атенолола ($C_{ss, \min}$) определяли в плазме и цельной крови в 1, 3, 5, 7, 14 и 21 дни перед приемом очередной дозы препарата с использованием ВЭЖХ.

Содержание в эритроцитах определяли по формуле: $RBC = \{WB - P(1 - Hg)\} / Hg$, где RBC — содержание в эритроцитах, WB — содержание в цельной крови и Hg — гематокрит.

Результаты и их обсуждение.

I группа. Группа состояла из 10 человек. Исходные значения САД и ДАД составили $168 \pm 4,5$ и $106 \pm 2,9$ мм.рт.ст., соответственно. $C_{ss, \min}$ атенолола на 14 день составила по плазме $71,2 \pm 15,7$ мкг/л, а по эритроцитам — $30,7 \pm 6,4$ мкг/л. $\Delta\%$ снижения САД и ДАД составил $4,3 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 1,8$ соответственно.

II группа. Группа состояла из 7 человек. Исходные значения САД и ДАД составили $170 \pm 5,0$ и $106 \pm 2,6$ мм.рт.ст. соответственно. $C_{ss, \min}$ атенолола на 21 день составила по плазме 53 ± 11 мкг/л, а по эритроцитам — 69 ± 5 мкг/л. $\Delta\%$ снижения САД и ДАД составил $14,4 \pm 1,0$ и $14,0 \pm 2,0$ соответственно.

III группа. Группа состояла из 23 человек. Исходные значения САД и ДАД составили $170,1 \pm 6,1$ и $105,3 \pm 3,4$ мм.рт.ст. соответственно. $C_{ss, \min}$ атенолола на 21 день составила по плазме $86,1 \pm 27,1$ мкг/л, а по эритроцитам — $83,5 \pm 17,3$ мкг/л. $\Delta\%$ снижения САД и ДАД составил $19,3 \pm 2,3$ и $19,8 \pm 3,4$ соответственно.

IV группа. Состояла из 23 человек. Исходные значения САД и ДАД составили $171 \pm 6,6$ и $104 \pm 3,5$ мм.рт.ст. $C_{ss, \min}$ атенолола на 21 день составила по плазме 56 ± 12 мкг/л, а по эритроцитам 74 ± 14 мкг/л. $\Delta\%$ снижения САД и ДАД составил $18,8 \pm 3,3$ и $17,5 \pm 4,7$ соответственно.

Полученные данные указывают на то, что в группах с положительным гипотензивным эффектом содержание атенолола в эритроцитах, как правило, выше, чем в плазме. В таблице (см. ниже) приведены параметры корреляции между $\Delta\%$ снижения САД и ДАД и $C_{ss, \min}$ атенолола в плазме и эритроцитах.

ТАБЛИЦА. Параметры корреляции между $\Delta\%$ снижения САД и ДАД и $C_{ss, \min}$ атенолола в плазме и эритроцитах

	r P/RBC	p P/RBC
I группа $\Delta\%$ САД	0,42/0,19	0,23/0,60
$\Delta\%$ ДАД	-0,39/-0,8	0,26/0,81
II группа $\Delta\%$ САД	-0,12/0,76	0,79/0,04
$\Delta\%$ ДАД	-0,01/0,76	0,98/0,04
III группа $\Delta\%$ САД	0,16/0,38	0,48/0,08
$\Delta\%$ ДАД	0,08/0,88	0,71/0,00008
IV группа $\Delta\%$ САД	0,59/0,84	0,0028/0,0000006
$\Delta\%$ ДАД	0,08/0,68	0,72/0,0003

Как видно из таблицы, наиболее четкая и достоверная корреляция $\Delta\%$ снижения САД и ДАД при назначении атенолола выявлена с концентрацией препарата в эритроцитах крови, а не в плазме.

Выводы. Атенолол в значительной степени связывается с эритроцитами. Гипотензивный эффект атенолола определяется его содержанием в эритроцитах.



ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ CYP2D6 МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНА С РАЗВИТИЕМ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (ОИМ)

Горячкина К. А.

Курс клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение: Желудочковые нарушения ритма разной степени тяжести часто осложняют течение ОИМ и могут иметь неблагоприятное прогностическое значение. Большинство пациентов в РФ в качестве вторичной профилактики ОИМ получают метопролол. Этот бета-адреноблокатор, как и большинство представителей группы, является субстратом для генетически полиморфного фермента 2-й фазы метаболизма CYP2D6. 5–9% европейской популяции являются обладателями такого варианта гена, кодирующего CYP2D6, при котором белок не синтезируется. В то же время 0–5% в результате генетической мутации производят в несколько раз большее количество белка. Для данного фермента до сих пор не известен эндогенный субстрат. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что CYP2D6 может быть вовлечен в метаболизм катехоламинов.

Цель: Целью настоящего исследования являлось выяснить значимость генотипа CYP2D6 при рутинном использовании метопролола у пациентов после перенесенного ОИМ. Мы представляем часть этого исследования, в котором оценена возможность вовлечения CYP2D6 в развитие желудочковых нарушений ритма.

Материалы и методы: 354 пациента, включенных в исследование (187 проспективно, 167 ретроспективно) были оценены на предмет наличия желудочковых аритмий в раннем периоде после перенесенного инфаркта миокарда. Желудочковые аритмии класса выше 2 класса по lowp были диагностированы у 23 пациентов. Из всех, включенных в исследование, 175 пациентов были генотипированы на наличие мутаций CYP2D6 *3,*4 и увеличение числа копий гена в соответствии со стандартными протоколами анализа ПЦР. У первых 115 из всех включенных в исследование пациентов в крови определяли метопролол и его активный метаболит альфа-гидрокси метопролол методом высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Пробы для определения концентраций забирали перед приемом утренней дозы метопролола, через 2 часа, через 4 и через 12 часов. Диагностика желудочковых аритмий проводилась с помощью 24-часового мониторинга ЭКГ или на экстренных ЭКГ, снятых по клиническим показаниям. У пятерых пациентов были зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы, у троих — частые экстрасистолы из двух последовательных эктопических сокращений желудочков, у восьми — неустойчивая, и у 7 — устойчивая желудочковая тахикардия.

Результаты и обсуждение: У пятерых пациентов с желудочковыми аритмиями (22%) была обнаружена мутация CYP2D6 в виде увеличения числа копий гена, в то время как в группе пациентов без желудочковых аритмий эта мутация была выявлена у 4-х (2%), что составило высокозначимую статистическую разницу ($\chi^2 p=0,0002$). Была рассчитана средняя активность CYP2D6 как число активных аллелей деленное на общее число аллелей гена CYP2D6. Было выявлено, что средняя активность CYP2D6 была значимо выше у пациентов с желудочковыми аритмиями, чем у остальных пациентов ($2,1 \pm 0,5$ vs $1,6 \pm 0,6$, $p < 0,01$). При анализе фармакокинетики метопролола было выявлено, что средняя площадь под кривой изменения концентрации метопролола во времени значимо не различалась у пациентов двух изучаемых групп, была отмечена высокая внутригрупповая вариабельность этого показателя. (669 ± 595 vs 1146 ± 1190 нМ*ч; скорректировано на дозу). В то же время площадь под кривой изменения концентрации метопролола значимо зависела от генотипа при общем анализе во всей выборке пациентов ($p=0,002$).

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в раннем периоде после перенесенного инфаркта миокарда имеется более высокая генетически активность CYP2D6. Различия в количестве

мутаций с повышением числа копий гена CYP2D6 является статистически значимым в двух группах, в то время как различия в профиле дневной динамики концентраций метопролола не достигает статистической значимости. Эти данные могут говорить о том, что возможно CYP2D6 регулирует эндоген-

ную активность катехоламинергической системы, что может оказывать влияние на риск развития желудочковых нарушений ритма в раннем периоде после инфаркта миокарда. В настоящее время проводится направленное контролируемое исследование, которое позволит ответить на этот вопрос.

ОБ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКОМ МЕХАНИЗМЕ ЗАМЕДЛЕНИЯ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В ПЕЧЕНИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Забродин О. Н., Страшнов В. И., Мамедов А. Д.

Введение. У пожилых лиц при назначении стандартных доз препаратов происходит увеличение их концентрации в плазме и развитие побочных эффектов. Это явление объясняют уменьшением концентрации альбуминов в плазме, снижением кровотока через элиминирующие органы и ослаблением функции последних (Кукес В. Г., 2008). Отмечено, что с возрастом увеличивается продолжительность действия препаратов, чья биотрансформация зависит от печеночного или почечного клиренса (Белоусов Ю. Б. и соавт., 1993; и др.), в частности, ингаляционных и неингаляционных анестетиков. Это обуславливает снижение потребности в ингаляционных анестетиках, что проявляется в уменьшении их минимальной альвеолярной концентрации (Морган Дж. Э., Михаил М. С., 2001). Уменьшение потребности в неингаляционных анестетиках (барбитураты, бенздиазепины, опиоиды) у пожилых объясняют снижением начального объема распределения анестетиков, повышением периода полувыведения и фармакодинамикой, в частности — повышением чувствительности рецепторов мозга к опиоидам. У пожилых эффект действия миорелаксантов наступает в 2 раза медленнее, чем у лиц среднего возраста. Этот эффект объясняют уменьшением величины сердечного выброса и кровотока в мышцах, а также снижением активности ацетилхолинэстеразы. Таким образом, в каждом конкретном случае используют разные объяснения замедлению метаболизма.

Цель: провести анализ влияния тонуса симпатической нервной системы (СНС) на биотрансформацию лекарственных препаратов в зависимости от возраста.

Материалы и методы: анализ отечественной и зарубежной литературы.

Результаты и их обсуждения. Для лиц пожилого и старческого возраста — характерно понижение тонуса СНС, которое объясняется уменьшением синтеза медиатора норадреналина в симпатических окончаниях (Garty M. et al., 1989; Bell C. et al., 2001) и дегенерацией последних (Фролькис В. В., 1981). Согласно А. Х. Аширметову и М. Э. Краковскому (1989), десимпатизация печени у крыс приводит к значительному уменьшению активности ферментов микросомальной монооксигеназной окислительной системы (ММОС) в гепатоцитах. Это косвенно указывает на то, что СНС оказывает активирующее влияние на эту ферментную систему, которая, как известно, осуществляет биотрансформацию ксенобиотиков, в частности, лекарственных средств, в печени. В пользу гипотезы об антиадренергическом компоненте замедления биотрансформации лекарственных веществ, высказанной ранее (Забродин О. Н., 2005), свидетельствует тот факт, что подобным эффектом обладают фармакологические вещества, тем или иным путем ослабляющие адренергическую медиацию в симпатических окончаниях — центральные альфа₂-адреномиметики (клонидин), симпатолитики, альфа- и бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов — нифедипин, верапамил и др. (Белоусов Ю. Б. и соавт., 1993; Лоуренс Д. Р., Беннет П. Н., 1993; Катцунг Б. Г., 1998; Кукес В. Г., 2008). В частности, различные антиадренергические средства замедляют метаболическую инактивацию в печени применяемых вместе с ними лекарственных средств, в особенности — одной с ними направленности, а также собственную инактивацию.



Это особенно опасно в случае их сочетания с сердечными гликозидами или антикоагулянтами, вследствие их накопления в крови.

Известно, что эпидуральная анестезия (ЭА) и спинальная анестезия (СА) осуществляют преганглионарную симпатическую блокаду (Bromage P. R., 1967). В условиях проведения сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (СКСЭА) нами отмечено существенное удлинение продолжительности действия применяемых в ее составе натрия гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) и миорелаксанта ардуана. Возможное фармакодинамическое объяснение этого эффекта — ослабление с помощью

СА и ЭА афферентной, а также эфферентной соматической импульсации, в частности, в нервно-мышечных синапсах. С учетом симпатолитического эффекта СА и ЭА эти эффекты также правомерно объяснить антиадренергическим замедлением биотрансформации ГОМК и пипекурония бромида в печени.

Заключение. В свете изложенного факторы, ослабляющие СНС — старение, назначение антиадренергических средств, применение СКСЭА, истощающие стрессорные воздействия, могут быть рассмотрены как способствующие замедлению биотрансформации лекарственных препаратов в печени с его возможными негативными последствиями.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА МИЛАНФОР

Исмагилов Т. Д.^{1*}

ИКФ ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Одним из значимых показателей фармакокинетики позволяющим выявить связь фармакокинетики с фармакодинамикой является равновесная концентрация. Нами изучалась равновесная концентрация у 18 больных с mielomной болезнью. Концентрация бортезомиба после приема препарата миланфор определялась методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

Цель. Изучение фармакокинетики бортезомиба после однократного и многократного применения препарата у пациентов с mielomной болезнью.

Материалы и методы. Концентрация бортезомиба определяется методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Препарат вводили путем в/в болюсной инъекции через периферический или центральный венозный катетер, который затем промывали 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций. Отбор проб проводили через определенные промежутки времени, в гепаринизированные пробирки. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин и полученную плазму хранили при —35 градусах Цельсия до анализа.

Подготовка пробы плазмы крови для анализа

К 0,5 мл плазмы добавляли 2 мл ацетонитрила с 0,1 % раствором муравьиной кислоты, встряхивали на вихревой мешалке vortex 5 минут и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант переночили в чистые пробирки, упаривали, сухой остаток растворяли в 100 мкл смеси вода—ацетонитрил (90:10) с 0,1 % муравьиной кислотой, встряхивали на vortex, 50 мкл полученного раствора вводили в автосамплер хроматографа.

Хроматографическое определение

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Agilent 1200» (США) с масс-спектрометрическим детектором. Колонка Nucleosil C18, 5 мкм, 4,6×150 мм. Температура разделения 22 °С.

Подвижная фаза: А — вода, 0,1 % муравьиная кислота; В — 90 % ацетонитрил, 10 % вода, 0,1 % муравьиная кислота

Время	А	В
0–0,25 мин	90 %	10 %
0,25–1,0 мин	-	100 %
1,0–2,5 мин	90 %	10 %

Скорость потока 0,7 мл/мин. Время выхода пика бортезомиба 0,6 мин.

Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения фирмы «Agilent». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандарта определяемого соединения. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 0,5—100 нг/мл.

Результаты и их обсуждения. После однократного и многократного введения в дозе 1,3 мг/м² равновесная концентрация бортезомиба на фоне приема препарата Миланфор составила в среднем $12,3 \pm 4,7$ нг/мл.

Заключение. Получено, что равновесная концентрация бортезомиба при приеме препарата Миланфор находилась в терапевтическом диапазоне.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Киселева Т. А., Гармонов С. Ю., Салихов И. Г., Гараев Р. С.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия,

Казанский государственный технологический университет, Казань, Россия

Введение. Генетическая детерминированность многих патобиохимических процессов обмена веществ, наличие свободнорадикального механизма окислительных процессов при сахарном диабете (СД) определяют большое медицинское и социальное значение разработки методов их фармакогенетического анализа и фармакологической оптимизации терапии этого заболевания. В этой связи представлялось важным проведение оценки систем ацетилирования и микросомального окисления (МО), а также выявление клинических факторов, влияющих на особенности течения заболевания.

Цель: оценить состояние метаболических систем ацетилирования, микросомального окисления, установить их взаимосвязь при сахарном диабете 2 типа.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования больных с СД 2 типа. Фенотип ацетилирования (ФА) определен у 61 больного СД 2 типа, фенотип окисления (ФО) у 43 человек (возрастной интервал составил от 45 до 78 лет, длительность заболевания от 1 года до 26 лет), контрольная группа составила 103 здоровых добровольца (возрастной интервал составил от 42 до 72 лет), из них: группа изучения ФА — 103 чел.; ФО — 39 чел. В работе использованы общепринятые классификации СД и его осложнений, одобренные центром ВОЗ (2003). Общеклиническое обследование включало: сбор анамнестических данных, физикальное обследование, общий анализ мочи,

определение суточной протеинурии, определение гликированного гемоглобина, офтальмологическое и неврологическое обследование. Оценка стабильности почечных цитомембран проводилась косвенным методом по экскреции этаноламина в суточной моче, а также по содержанию этаноламина в крови. ФА и ФО определялись неинвазивными методами, модифицированными нами на основании установления фракции дозы изониазида, экскретируемого с мочой и среднего уровня содержания антипирина в слюне спектрофотометрическим методом. Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. Нами установлено, что распределение ацетиляторных фенотипов у больных СД 2 типа отличается от такового среди здоровых и характеризуется преобладанием быстрых ацетиляторов — 62%. Можно предположить, что это обусловлено как снижением синтеза жирных кислот из ацетилкоэнзима А, которое является следствием дефицита инсулина, так и вкладом повышенного липолиза в ускорение ацетилирования за счет подъема уровня ацетилкоэнзима А, как донора ацетоацита. Для выявления возможного влияния генетически детерминированной скорости ацетилирования на прогноз СД 2 типа проведен анализ распределения ФА в зависимости от длительности СД, пола и возраста пациентов, компенсации углеводного обмена, диабетической ретинопатии, нейропатии и нефропатии.



При анализе скорости ацетилирования в группах больных СД 2 типа в зависимости от пола, возраста, наличия диабетической ретинопатии, нейропатии не наблюдалось статистически значимых различий между быстрым и медленным ФА ($p > 0,05$).

Выявлено, что с увеличением длительности СД 2 типа, декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования диабетической нефропатии отмечается тенденция к увеличению быстрого ФА, что является фактором, отражающим метаболические нарушения. Результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с быстрым ФА вероятность осложненного течения СД 2 типа значительно выше, чем у больных с медленным ФА.

Анализ быстрого ФА с рядом показателей, характеризующих стабильность почечных цитомембран, выявил некоторые статистически значимые корреляции. Так, обнаружена взаимосвязь между быстрым ФА и этаноламином мочи, этаноламином крови, а также с уровнем щавелевой кислоты мочи. Это позволяет сделать предположение о возможной нестабильности почечных цитомембран у быстрых ацетиляторов среди больных СД 2 типа. По-видимому, высвобождение из цитомембран эпителия нефрона повышенных количеств фосфатидилэтанолamina может приводить к усилению биосинтеза щавелевой кислоты. При этом основным эндогенным фактором, влияющим на уровень экскреции оксалата, является нарушение функции проксимального канальца, что выражается в изменении экскреции этаноламина.

В распределении изучаемой группы больных по суммарной активности цитохромов P450 наблюдалось две статистически значимо различающиеся подгруппы: 26% составили средний и 74% — медленный ФО, в отличие от тримодального распределения у здоровых добровольцев. Для выявления возможного влияния активности МО на прогноз СД 2 типа проведен анализ распределения ФО в зависимости от длительности СД 2 типа, пола, возраста пациентов, компенсации углеводного обмена, диабетической ретинопатии, нейропатии и нефропатии. Проведенные нами исследования не выявили зависимости активности этой системы от диабетической ретинопатии и полинейропатии. Проведенный нами анализ распределения ФО в зависимости от длительности СД выявил, что количество больных СД 2 типа с медленным ФО с продолжительностью СД более 10 лет на 12,77% увеличивается по сравнению с количеством медленных окислителей в группе больных СД 2 типа со сроком заболевания менее 10 лет, т. е. с увеличением длительности заболевания у пациентов наблюдается замедление элиминации тест-препарата процессов окис-

ления — антипирина. Наши наблюдения показывают, что больных с медленным ФО в группе с декомпенсацией СД 2 типа на 22,16% больше, чем в группе СД 2 типа с компенсацией и субкомпенсацией.

Более тяжелое течение нефропатии отмечалось у больных СД 2 типа с низким МО. У данной группы была более выраженная микроальбуминурия и протеинурия, снижение клубочковой фильтрации и наличие артериальной гипертонии. Следует отметить, что отмечается увеличение числа больных на 22,07% с медленным ФО в группе с микроальбуминурией и макроальбуминурией СД 2 типа, в сравнении с группой СД 2 типа с нормоальбуминурией.

По данным литературы, существует закономерность между системой ацетилирования и МО. Мы сопоставили активность N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) в группах медленных, средних и быстрых ФО у здоровых добровольцев. Было установлено, что медленному типу окисления соответствует быстрый тип ацетилирования, быстрому типу окисления — медленный тип ацетилирования, среднему же типу окисления характерно распределение как в сторону высоких активностей NAT2, так и в сторону низких. Проведенный анализ по сравнению данных активностей NAT2 в группах медленных и средних ФО у больных СД 2 типа не показал статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$).

Заключение. У больных СД 2 типа преобладает быстрый ФА (62%) в сравнении со здоровыми добровольцами (45%). Скорость ацетилирования имеет тенденцию к увеличению с возрастанием длительности СД 2 типа, декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования диабетической нефропатии. Быстрый ФА имеет положительную корреляционную связь с содержанием этаноламина в моче и крови, а также щавелевой кислоты в моче у больных СД 2 типа. Больные СД 2 типа по активности цитохромов P450 распределяются на две фенотипические группы: средний (26%) и медленный фенотип окисления (74%) в сравнении со здоровыми, которые распределяются тримодально: быстрый (21%), средний (43%) и медленный фенотип (36%). У больных СД 2 типа с увеличением длительности заболевания, наличием декомпенсации и стадий микро- и макроальбуминурии замедляется элиминация тест-препарата окисления антипирина. Активность NAT2 у больных СД 2 типа в группах медленных и средних фенотипов окисления не имеет статистически значимых различий.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых — докторов наук № МД-2523, 2008, 3.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛОПИДОГРЕЛА И АТОРВАСТАТИНА НА УРОВНЕ СУРЗА4 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Кукес И. В. 1*

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

1* Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Одной из распространенных форм сердечно-сосудистых заболеваний является острый коронарный синдром (ОКС), в основе которого лежит разрыв атеросклеротической бляшки и образование тромба на ее месте, что является патогенетической основой применения Аторвастатина и Клопидогрела. Клопидогрел — пролекарство, активный метаболит, которого, образуется под влиянием СУРЗА4, который также метаболизирует Аторвастатин. Клиническая эффективность сочетания этих препаратов при ОКС доказана в мультицентровых рандомизированных исследованиях. Остается не ясным клиническое значение взаимодействие этих препаратов в сочетании друг с другом.

Цель исследования: оценить возможность взаимодействия Клопидогрела и Аторвастатина на уровне СУРЗА4.

Материалы и методы. В исследование вошло 90 больных с ОКС и сопутствующими заболеваниями (ГЛП и ГБ). Выше указанные пациенты были разделены на 3 группы, по 30 человек в каждой: 1 группа пациентов принимала Клопидогрел по 75 мг/сут (стандартная дозировка) и Аторвастатин 10 мг/сут. 2 группа пациентов принимала Клопидогрел по 75 мг/сут в сочетании с Аторвастатином 40 мг/сут. 3 группа пациентов принимала Клопидогрел по 75 мг/сут в сочетании с Аторвастатином 80 мг/сут.

Также была создана 4, контрольная группа, с монотерапией Клопидогрелом 75 мг/сут.

Во всех 4 группах, терапия проводилась в течении 120 дней.

Результаты. В результате, ингибирование индуцированной агрегации тромбоцитов (ИИАТ) (на 4 минуте исследования) в 4, контрольной группе составило 84% на 120 день терапии. В 1 группе ИИАТ наблюдалась в 80% случаев, во 2 группе ИИАТ наблюдалась в 53,4% случаев, а в 3 группе ИИАТ наблюдалась в 11,3% случаев, также на 120 день исследования).

Выводы. Таким образом, было показано, что у больных с ОКС, значительное снижение антиагрегантного действия Клопидогрела наблюдается только при условии совместного применения Аторвастатина в максимальной дозе — 80 мг/сут. Данный результат объясняется в первую очередь конкурентным ингибированием между двумя препаратами за СУРЗА4, снижая его концентрацию в организме и уменьшая тем самым количество их метаболитов, делая комбинированную терапию данными препаратами в дозе Аторвастатина 80 мг/сут некачественной.

Литература:

1. Аронов Д. М. Вопросы безопасности и переносимости статинов в постцеребривастатиновую эру. // *Consilium Medicum*. — 2004. — том 6. — №12. — с. 893-898.
2. Комаров А. Л., Панченко Е. П. Ацетилсалициловая кислота — основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом. // *РМЖ*. — 2006. — №4. — с. 201-207.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High — dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. // *N Engl J Med*. — 2006. — Vol. 355. — p. 549—559.
4. Wei C Lau et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance. // *Clinical Investigation and reports*. — 2004. — Vol. 109. — p. 166-171.



ВОЗМОЖНОСТИ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И ВЭЖХ В ИЗУЧЕНИИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОПРАНОЛОЛА

Носкова Т. С., Хохлов А. Л., Фомин А. Н.

Медицинская академия, Ярославль, Россия

Актуальность темы. Невысокая переносимость липофильных бета-адреноблокаторов создает значительные трудности в применении данной группы лекарственных средств даже при правильном выполнении титрации дозы. Частое появление у пациентов гипотонии и брадикардии на прием минимальных доз лipoфильных бета-адреноблокаторов часто побуждает врачей к отказу от этого ценного метода терапии. В основе данного феномена могут лежать генотипические, физиологические (возраст, перенесенные болезни печени, хроническая сердечная недостаточность) и лекарственные (конкурентное взаимодействие ксенобиотиков) причины, связанные с особенностями биотрансформации липофильных лекарственных средств, метаболизирующихся через систему изоферментов цитохрома P450 2D6.

Целью исследования была разработка доступного метода скрининговой оценки функциональной емкости изоферментов CYP 450 2D6 методами капиллярного электрофореза и ВЭЖХ на основе изучения фармакокинетики пропранолола.

Материалы и методы. Среди разнообразных методов определения активности изоферментов CYP 450 выбор был остановлен на традиционной простой субстратной пробе с определением максимальной пиковой концентрации лекарственного средства, являющегося субстратом CYP 450 2D6 в плазме крови.

Для проведения капиллярного электрофореза и ВЭЖХ были разработаны единые условия подготовки биологического материала. В частности, 2,0 мл плазмы крови вносят в пробирку, содержащую 2,0 мл буферного р-ра Бриттона-Робинсона (рН 9,0) и добавляют 4,0 мл хлороформа. Пробы помещают в шейкер на 10 мин. Эмульсии разрушают центрифугированием (6000 об/мин, 10 мин). Хлороформный экстракт отделяют с помощью делительной воронки через бумажный складчатый фильтр, предварительно смоченный хлороформом. Реэкстракцию проводят в течение 10 мин 1,0 мл 10% раствора Бриттона-Робинсона, рН 2,3. Реэкстракт отделяют центрифугированием в пробирках типа «эппендорф» в

центрифуге («Mini Spin plus», 10000 об/мин, 5 мин) и используют для количественного определения.

Количественное определение проводили на капиллярно-электрофоретической системе «Капель105» с кварцевым капилляром с внутренним диаметром 75 мкм и длиной 60 см; фоновый электролит — буферный раствор Бриттона-Робинсона, рН 2,3; растворитель пробы — фоновый электролит, разбавленный водой в 10 раз; ввод пробы — 30 мбар × 15 сек; напряжение: +20 кВ. Максимум абсорбции в селективной области ультрафиолетового спектра для пропранолола был — 290 нм.

Границы определения пропранолола методом капиллярного электрофореза составили 0,5 мкг, а граница обнаружения — 0,1 мкг вещества в 1 мл плазмы крови, методом ВЭЖХ — 0,1 мкг и 0,02 мкг, соответственно.

Фармакокинетическое исследование было выполнено у 12 здоровых добровольцев 22—25 лет, принимавших натощак по 80 мг пропранолола. Кровь через катетер, установленный в кубитальной вене, забиралась через 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 и 120 минут. Определено, что время достижения максимальной концентрации (С_{max}) составляет 57 (52—68) мин.

Клиническое исследование выполнено на 23 пациентах, страдающих различными формами хронической ИБС с уровнями ХСН в градациях легкая (до ПА по Стражеско) и тяжелая (ПБ — ПП) и 18 больных с циррозами печени, в градациях компенсированный и декомпенсированный. Возраст больных был 65 (44—83) лет. Кровь на исследование забиралась однократно через 60 минут после приема 80 мг пропранолола.

Результаты. У 12 здоровых испытуемых пиковая концентрация пропранолола составила 137,2 ± 88 нг/мл. У 10 больных ИБС с легкими стадиями ХСН С_{max} была 246 ± 96 нг/мл, а у 13 больных ИБС с ХСН ПБ — ПП значения показателя равнялись 593,2 ± 285,7 нг/мл. У 10 пациентов с компенсированным циррозом печени С_{max} достигла 680 ± 240 нг/мл, у 8 больных с декомпенсированным циррозом печени — 2429,6 ± 1442 нг/мл.

При проведении испытания не отмечалось каких-либо нежелательных лекарственных реакций на однократный прием 80 мг пропранолола. Косвенное определение функциональной емкости изоферментов CYP450 2D6 в пробе с пропранололом выявило прогрессирующее ее снижение при нарастании ХСН у больных ИБС и увеличении печеночной недостаточности у больных циррозами печени.

Заключение. Применение доступного скринингового метода оценки изоферментов CYP450 2D6 в

пробе с пропранололом в клинической практике может обеспечить прогнозирование нежелательных побочных реакций на лекарственную терапию липофильными бета-адреноблокаторами. Кроме того, применение данного метода будет способствовать индивидуализации выбора режимом дозирования лекарственных средств, обеспечивая реализацию принципов персонализированной медицины в зависимости от генотипа и фенотипических особенностей индивидуума.

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 CYP3A4 У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Петров В. И., Рогова Н. В., Кузнецов К. А., Озеров А. А.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Введение. Высокая летальность среди пациентов, страдающих осложнениями сахарного диабета типа 2 (СД 2) делает проблему индивидуализации комплексной терапии СД 2 актуальной проблемой клинической фармакологии. Среди причин летальности высокий процент составляет летальность от нежелательных лекарственных реакций. Риск развития нежелательных лекарственных реакций повышается у пациентов с хронической патологией в связи с длительной многокомпонентной терапией и нарушениями функционирования органов и систем. Таким образом, пациенты с СД 2 имеют очень высокий риск нежелательных лекарственных реакций. Среди причин нежелательных лекарственных реакций важную роль играет изменение фармакокинетики лекарственных средств в силу различных причин. Поскольку печень является основным органом, осуществляющим метаболизм ксенобиотиков (в том числе, лекарственных средств), изменения в ее функциональном состоянии являются важным фактором нарушения метаболизма лекарственных средств, в том числе, применяемых для лечения осложнений сахарного диабета, и, соответственно, изменять их фармакокинетику. Жировой гепатоз — распространенная дисфункция печени у больных СД типа 2, которая может изменять кинетику лекарственных средств и быть причиной нежелательных лекарственных реакций. Индивидуализация терапии осложне-

ний сахарного диабета через широкое внедрение в клиническую практику методов оценки активности системы биотрансформации для коррекции дозирования — один из путей оптимизации терапии осложнений сахарного диабета, особенно при жировом гепатозе, позволяющий снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций.

Цель: оценить влияние жирового гепатоза на функциональное состояние изофермента цитохрома P-450 CYP3A4 у больных сахарным диабетом типа 2.

Материалы и методы: в исследование были включены 44 больных. Контрольную группу составили 23 больных без нарушений углеводного обмена и функций печени с артериальной гипертензией 1 степени, риск 1 (низкий) (контрольная группа) и 21 больной с СД 2, жировым гепатозом, артериальной гипертензией 1 степени, риск 4 (очень высокий). Сахарный диабет диагностировался на основании критериев ВОЗ (1999). Жировой гепатоз диагностировался на основании рекомендаций Американской ассоциации гастроэнтерологов и Американской ассоциации по изучению болезней печени (2002). Активность CYP3A4 оценивалась по концентрации метаболита лидокаина (MEGX) при помощи модифицированного MEGX-теста с использованием хроматографической системы Shimadzu с диодно-матричным детектором. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался на основании «Наци-



ональных рекомендаций по профилактике, диагностике, лечению артериальной гипертензии».

У всех пациентов определялся уровень активности изофермента СУРЗА4, уровень АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, гликемия натощак и результат перорального глюкозотолерантного теста, показатели суточного мониторирования АД.

Результаты и обсуждение: в контрольной группе отмечались следующие показатели: уровень активности СУРЗА4 по концентрации МEGX в плазме крови — $68,48 \pm 1,45$ нг/мл (что соответствует нормальным значениям активности СУРЗА4), уровень АлАТ — $0,44 \pm 0,02$ мккат/л, уровень АсАТ — $0,39 \pm 0,008$ мккат/л, уровень щелочной фосфатазы — $255,3 \pm 8,67$ Ед/л, уровень общего билирубина — $11,5 \pm 0,5$ мкмоль/л. Гликемия натощак составляла $5,13 \pm 0,08$ ммоль/л, пероральный глюкозотолерантный тест — $7,7 \pm 0,42$ ммоль/л, среднесуточные показатели АД составляли: САД — $146,5 \pm 7,4$ мм.рт.ст., ДАД — $93,7 \pm 3,8$ мм.рт.ст.

В группе больных с СД 2 и жировым гепатозом отмечались следующие показатели — уро-

вень активности СУРЗА4 — $52,89 \pm 1,99$ нг/мл, уровень АлАТ — $0,75 \pm 0,04$ мккат/л, уровень АсАТ — $0,64 \pm 0,0075$ мккат/л, уровень щелочной фосфатазы — $284,7 \pm 4,14$ Ед/л, уровень общего билирубина — $18,4 \pm 1,1$ мкмоль/л. Гликемия натощак составляла $9,05 \pm 0,23$ ммоль/л, пероральный глюкозотолерантный тест — $12,05 \pm 0,53$ ммоль/л, среднесуточные показатели АД составляли: САД — $143,6 \pm 4,5$ мм.рт.ст., ДАД — $98,8 \pm 3,15$ мм.рт.ст.

Выводы. Состояние жирового гепатоза, развивающееся при сахарном диабете типа 2, снижает функциональную активность изофермента цитохрома P-450 СУРЗА4, что проявляется снижением скорости метаболизма лидокаина (снижением концентрации метаболита лидокаина — МEGX) по сравнению с контрольной группой. Показатели функциональной активности печени в группе больных с СД 2 и жировым гепатозом были повышены по сравнению с контрольной группой, что сопоставимо со снижением функциональной активности СУРЗА4 и может говорить о сходстве механизмов развития данных эффектов.

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТИАНЕПТИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В МОЧЕ

Раменская Г. В., Петухов А. Е., Симонов Е. А., Морозова Е. Б., Дорогокупец О. Б., Крылова Е. Н.

Наркологическая клиническая больница № 17 ДЗ г. Москвы, ММА им. И. М. Сеченова, кафедра фармацевтической химии с курсом токсикологической химии, Россия

Актуальность темы. В последнее время в России отмечается значительное увеличение немедицинского использования тianeптина. Наличие антидепрессивного, противотревожного и редуцирующего эффектов доказано и продемонстрировано в целом ряде клинических исследований. По сравнению с другими трициклическими антидепрессантами, тianeптин имеет менее выраженные побочные эффекты. При употреблении тianeптина в дозах, в десятки раз превышающих терапевтические, наблюдается мощный стимулирующий эффект.

β -окисление является одним из основных путей метаболизма тianeптина в организме человека, в результате которого образуются два активных метаболита: с боковой цепью из пропионовой кислоты (метаболит МС₃) и валериановой кислоты (метаболит МС₅). На ряду с ними в процессе метаболизма обра-

зуются дезалкиламинотианептин, нортианептин и другие минорные метаболиты. В неизменном виде выводится менее 3% от поступившей дозы.

Материалы и методы. Для анализа тianeптина и его метаболитов в моче методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) был осуществлен выбор оптимальных условий изолирования тianeптина и его метаболитов с использованием разных растворителей, дающих достаточный выход, также обращали внимание на чистоту экстрактов. Кроме того, были выбраны оптимальные хроматографические системы для исследования методом тонкослойной хроматографии. Подтверждающий анализ проводили методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС).

Моча отбиралась у лиц, проходивших освидетельствование в кабинетах Отделения медицинского освидетельствования на состояние опьянения

(ОМОСО), а также у лиц проходящих лечение в отделениях Наркологической клинической больницы №17 Департамта Здравоохранения г. Москвы.

Для анализа методом ТСХ образцы мочи (10 мл) экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл) при pH 3—4 и хлороформом (10 мл) при pH 9—10 (10 мин при 120 об/мин), органическую фазу отбирали после центрифугирования (10 мин при 3000 об/мин) и упаривали до сухого остатка.

Сухой остаток растворяли в хлороформе и наносили на пластинку для ТСХ фирмы «Merck» с металлической подложкой 25-DC Alufolien 10×10 см и слоем сорбента Kieselgel 60 F254. В качестве стандарта наносили 10 мкл 0,1 % раствора тианептина в метаноле.

Пластинку хроматографировали восходящим способом в системах растворителей изобутанол—ледяная уксусная кислота—вода (16:4:1), этилацетат—этанол—25 % раствор аммиака (3:1:1), хлороформ—этанол (8:1) и др.

Детектирование осуществляли 1 % водным раствором Черного Прочного К. Тианептин и его метаболиты образуют розовые пятна на желто-коричневом фоне. Для усиления окрашивания возможно нагревание пластинок в течение 10 мин при $t = 60^{\circ}\text{C}$.

Для анализа методом ГХ/МС образцы мочи (2 мл) экстрагировали диэтиловым эфиром (3 мл) при pH 3—4 и pH 9—10 (10 мин при 120 об/мин), органическую фазу отбирали после центрифугирования (10 мин при 3000 об/мин) и упаривали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 200 мкл 96 % этанола и анализировали на газовом хроматографе Agilent 6890N с автоинжектором Agilent 7683. Колонка HP-5 MS (30 м×0,25 мм; 0,25 мкм). Газ-носитель—гелий. Скорость потока газа-носителя 40 мл/мин. Детектор масс-селективный HP 5973. Ионизация электронным ударом при 70 эВ в режиме сканирования полного ионного потока. Ввод пробы с делением потока газа носителя 20:1.

Результаты. Метаболиты тианептина обнаруживаются в экстрактах, полученных как при кислых, так и при щелочных значениях pH, причем метаболит MS_5 присутствует в обоих случаях. В экстрактах, полученных при pH 3—4 наряду с метаболитом MS_5 присутствуют также дезалкилдезаминотианептин и дезалкиламинотианептин, а в экстрактах полученных при pH 9—10 детектируются метаболиты MS_5 и нортианептин.

Оптимальной системой для анализа методом ТСХ была выбрана система изобутанол — ледяная уксусная кислота—вода (16:4:1), т. к. она обладала наилучшей разделяющей способностью по сравнению с другими системами.

Нативный тианептин в экстрактах не детектировался в виду того что для анализа методом ТСХ его концентрации в моче ниже порога чувствительности метода, а для анализа методом ГХ/МС он не подходит из-за структуры молекулы.

Выводы. Таким образом, для анализа тианептина и его метаболитов в биологических объектах нами предложены чувствительные и специфичные методы анализа такие как ТСХ и ГХ/МС.

Литература:

1. Clark E. G. Analysis of Drug and Poisons. — London: Pharm. Press, 2004. — 1884 p.
2. Gaulier J.-M., mArquet P., Lacassie E., Desroches R., Lachatre G. 2000. High-performance liquid chromatographic determination of tianeptine in plasma applied to pharmacokinetic studies // Journal of Chromatography B. Vol. 748. P. 407—414.
3. Novbkovb E. Detection of new antidepressive agents using thin-layer chromatography. 2004. // Soudnn Iйkarstvн. Vol. 49(1). P. 2—6.



ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Сереброва С. Ю., Стародубцев А. К., Писарев В. В., Кондратенко С. Н.,
Василенко Г. Ф., Добровольский О. В.

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия

Введение. Фармакокинетика ингибиторов протонной помпы (ИПП) может зависеть от полиморфизма гена CYP2C19, наличия кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Биодоступность ИПП увеличивается через несколько дней их постоянного применения, что связывают с повышением желудочного pH и более ранним разрушением кишечнорастворимых лекарственных форм. Незученным явлением остается снижение биодоступности и низкая продолжительность антисекреторного эффекта омепразола и лансопризола в первые дни курсового приема у больных с обострением язвенной болезни [1, 2, 3]. Предполагается, что причиной этого являются высокоамплитудные колебания желудочного pH, вызываемые дуоденогастральным рефлюксом [4]. Результатом этих колебаний, характерных для большинства больных с легким и среднетяжелым течением язвенной болезни, является раннее разрушение кишеч-

норастворимых гранул с последующей деградацией высвободившегося препарата при восстановлении гиперацидности в желудке.

Цель. Сравнительное изучение фармакокинетики и продолжительности антисекреторного эффекта омепразола и эзомепразола у волонтеров и больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в первые сутки приема препаратов и определение факторов, влияющих на биодоступность ИПП при данной патологии.

Материалы и методы. В сравнительном фармакокинетическом исследовании омепразола и эзомепразола участвовали по 10 здоровых добровольцев, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $33,1 \pm 5,1$ лет) и эзомепразол (7 мужчин, 3 женщины в возрасте $33,6 \pm 5,6$ лет), по 10 больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ лет) и эзомепра-

ТАБЛИЦА. Фармакокинетические параметры омепразола (О) и эзомепразола (Э) в группах здоровых добровольцев (1) и больных с неполной ремиссией язвенной болезни (2)

Параметры	О		Э		Сравнение О и Э	
	1	2	1	2	1	2
C_{max} , нг/мл	639,8 ± 98,5	299,0 ± 64,7***	780,0 ± 94,0	507,2 ± 75,4*		**
T_{max} , час	1,8 ± 0,1	2,3 ± 0,3*	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2		
AUC_{0-t} , нг·ч/мл	946,6 ± 77,1	578,5 ± 26,5**	1977,1 ± 221,2	1389,2 ± 339,3	**	***
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	998,3 ± 71,7	608,9 ± 44,4**	2366,2 ± 343,4	1573,1 ± 441,5	**	***
Cl_t , л/ч	20,8 ± 1,5	33,0 ± 2,5**	11,6 ± 1,5	21,4 ± 3,7	***	***
$T_{1/2}$, час	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3	**	*
MRT, час	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,2		
V_d , л	41,4 ± 5,2	52,4 ± 2,3*	38,8 ± 6,5	47,3 ± 11,8		
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, ч ⁻¹	0,63 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,05		
f		61,0%		66,5%		
f'		61,1%		70,3%		
f''		46,7%		65,0%		

зол (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ лет). Отбор проб крови проводился через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8 ч после приема 20 мг каждого из препаратов. Одновременно мониторировался рН в желудке. Концентрации омепразола и эзомепразола определялись методом ВЭЖХ со УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 280 нм. Амплитуда и продолжительность спонтанных колебаний желудочного рН методом телерадио-рН-метрии с незафиксированной радиокапсулы исследованы у 20 здоровых добровольцев, имевших высокую интенсивность желудочной кислотопродукции (12 мужчин и 8 женщин в возрасте $28,2 \pm 5,1$ лет), 20 больных с обострением (10 мужчин и 10 женщин в возрасте $30,4 \pm 6,1$ лет) и 20 пациентов (9 мужчин, 11 женщин в возрасте $30,1 \pm 7,4$ лет) с ремиссией (более 6 месяцев) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Для оценки барьерной функции кишечнорастворимой оболочки при значениях рН, достигаемых во время эпизодов дуоденогастрального рефлюкса у большинства пациентов, проведен тест растворения омепразола и эзомепразола в среде с рН=4. Растворение омепразола (6 капсул) и эзомепразола (6 таблеток) проводилось на тестере проверки растворимости DT600 («Egwека», Германия). Количественное определение омепразола и эзомепразола в растворе проводилось методом ВЭЖХ (см. выше). Подвижная фаза — фосфатный буфер (рН=7,6): ацетонитрил в соотношении 2:3.

Результаты собственных исследований. Фармакокинетические параметры омепразола и эзомепразола представлены в таблице (см. ниже).

У добровольцев после приема омепразола повышение рН ≥ 3 происходило через $1,9 \pm 0,5$ ч; у больных с язвенной болезнью — через $1,3 \pm 0,5$ ч ($p > 0,05$). Время удержания рН ≥ 3 у волонтеров > 24 ч. При язвенной болезни время удержания рН ≥ 3 составляло $6,2 \pm 1,1$ ч. После приема эзомепразола повышение желудочного рН ≥ 3 происходило через $1,7 \pm 0,7$ ч у добровольцев и через $1,4 \pm 0,5$ ч при язвенной болезни ($p > 0,05$). Время удержания рН ≥ 3 больше 24 ч у волонтеров. При язвенной болезни время удержания рН ≥ 3 составляло $17,3 \pm 3,7$ ч. Таким образом, у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки время защелачивания желудочного содержимого на фоне эзомепразола было достоверно выше ($p < 0,001$), чем на фоне омепразола.

Трехчасовое мониторирование желудочного рН методом телерадио-рН-метрии с незафиксированной радиокапсулой показало, что у 40% больных гастритом, 70% больных с обострением и 50% больных с ремиссией язвенной болезни двенадца-

типерстной кишки наблюдались спонтанные подъемы желудочного рН > 4 продолжительностью более 5 минут. Максимальные значения рН при спонтанных подъемах/снижениях рН составляли $4,6 \pm 1,0$ у больных с обострением язвенной болезни, $4,4 \pm 1,3$ у больных с ремиссией ($p > 0,05$) и $4,2 \pm 1,3$ у больных с гастритом ($p > 0,05$). Минимальные значения рН составили $1,9 \pm 0,7$ у больных с обострением ЯБ, $2,8 \pm 0,7$ у больных с ремиссией ($p < 0,01$) и $3,2 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) у добровольцев. Таким образом, при язвенной болезни последовательно достигаются значения рН, соответствующие значениям рКа пиридинового и бензимидазольного колец ИПП, что свидетельствует о возможности их активации в желудке [5]. Изучение кинетики растворения омепразола и эзомепразола показало, что через 5 мин. экспозиции в среде с рН=4 в растворе обнаруживается $4,67 \pm 0,52\%$ омепразола и 0 эзомепразола.

Заключение. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки биодоступность и антисекреторный эффект эзомепразола в первые сутки применения снижены в меньшей степени, чем омепразола. Причиной изменений фармакокинетики сравниваемых ингибиторов протонной помпы являются связанные с дуоденогастральным рефлюксом колебания желудочного рН, высокая амплитуда которых может приводить к частичному высвобождению препаратов из кишечнорастворимой оболочки, что более характерно для омепразола, с последующей их активацией в просвете желудка.

Литература:

1. Васильев Ю. В. Омепразол в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. — 2007. — Том. 15. — № 4. — С. 233—236.
2. Кондратенко С. Н. Фармакокинетические факторы абсорбции лекарственных препаратов. — Дисс. докт. фарм. наук. — Москва, 2003.
3. Сереброва С. Ю. Фармакокинетика и фармакодинамика лансопразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. — Дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2002.
4. Ступин В. А., Силуянов С. В. Нарушения секреторной функции желудка при язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — Том 7. — №4. — С. 23.
5. Roche V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // American Journal of Pharmaceutical Education. — 2006. — Vol. 70. — №5. — Article 101. — P. 111.



АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА УРОВНЕ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КЛОПИДОГРЕЛА И АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Сивков А. С., Пауков С. В., Кукес В. Г., Сивков С. И.

ММА им. И. М. Сеченова, кафедра Клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Москва, Россия

Актуальность темы. Гиперлипидемия (ГЛП) является фактором риска развития многих сердечно-сосудистых осложнений, в том числе развития острого коронарного синдрома (ОКС) в генезе, которого одним из механизмов является тромбоз просвета атеросклеротически пораженной коронарной артерии. В настоящее время актуальной является комбинированная терапия ОКС с ГЛП II А и II Б типа дезагрегантом клопидогрелом, в сочетании с гиполипидемическим препаратом из группы статинов, в частности, аторвастатином.

Цель исследования: провести анализ фармакокинетического взаимодействия Аториса (аторвастатина) и Зилта (клопидогреля) на уровне системы биотрансформации печени. Изучение клинической эффективности и безопасности Зилта (клопидогрель) у пациентов с нестабильной стенокардией.

Материалы и методы Изучение фармакодинамики и клинической эффективности проводилось у 60 больных в возрасте от 41 до 73 лет с острым коронарным синдромом (ОКС), протекающим по типу нестабильной стенокардия I—III класса по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения антигиперлипидемическими препаратами и клопидогрелом. Из них у 54 больных имела место артериальная гипертония I—II степени, которым проводилось традиционная гипотензивная терапия: ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (конкор, эгилок, атенолол), антагонисты кальция (кордафлекс, асмовас), мочегонные (индапамид). У всех больных имела место нестабильная стенокардия. У этих больных не было нарушения ритма и проводимости, требующей постоянной антиаритмической терапии, а также проявлений сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA. Часть больных постоянно принимали пролонгированные нитраты. Выше указанные больные

составили 2 группы, по 30 человек в каждой. I группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сутки, далее по 75 мг в течение месяца без липидснижающей терапии, продолжительностью наблюдения в течение месяца. II группа — терапия клопидогрелом 300 мг в первые сутки, далее 75 мг в сочетании с аторвастатином, с подбором дозы 10–80 мг на основании целевого уровня Хс ЛПНП с продолжительностью наблюдения 4 месяца. Проводилось определение липидного спектра крови; индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) (нормальные значения 4,46–9,92%); лидокаинового теста (MEGX—теста) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов (определение активности изофермента цитохрома P-450—3A4 в крови (норма 40–80 нг/мл).

Результаты. В I группе наблюдения до начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Так, например Общ. Хс в среднем составил $7,08 \pm 0,13$ ммоль/л, концентрация Хс ЛПНП составила в среднем $4,92 \pm 0,13$ ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем $2,16 \pm 0,12$ ммоль/л. Отмечалось также повышение Хс ЛПОНП и КА, которые в среднем составили, соответственно $0,98 \pm 0,07$ и $5,0 \pm 0,09$ ммоль/л. Отмечено также снижение антиатерогенных Хс ЛПВП, в среднем составивших $1,18 \pm 0,14$ ммоль/л. На фоне терапии Зилтом, через 1 месяц выше указанные показатели практически остались без существенных изменений. Как видно из представленных данных динамика средних величин каждого из показателей липидного спектра была статистически недостоверна ($p > 0,5$). В группе больных, получавших Зилт (I группа) в начале исследования концентрация MEGX находилась в пределах нормы, составляя в среднем $46,2 \pm 1,86$ нг/мл, в дальнейшем на фоне ле-

чения, отмечалось тенденция к увеличению концентрации MEGX в целом, хотя колебания отдельных концентраций продолжали находиться в пределах нормы. В конце исследования концентрация MEGX составила в среднем $75,0 \pm 1,68$ нг/мл. Изменение концентрации MEGX было статистически достоверно. Полученные данные говорят о хорошей активности изофермента 3A4, который метаболизирует Зилт с образованием активного метаболита, чем объясняется положительный антиагрегантный эффект. На фоне лечения Зилтом отмечена значительная положительная динамика ИАТ, которая была в начале исследования повышена у всех больных данной группы ($19,5 \pm 0,07$). Уже на 15 день, агрегация тромбоцитов снизилась на 43,8%. В дальнейшем сохранялась заметная тенденция к снижению, достигнув максимальной величины $5,42 \pm 0,12$ ($-72,2\%$) на 30 день терапии Зилтом. Во II группе наблюдения данные липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX—тест у больных II группы осуществлялись до начала лечения и через 1,2,3,4 месяца терапии. Как видно из представленных данных, до начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические изменения. Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, Хс ЛПОНП составили соответственно: $7,1 \pm 0,13$ ммоль/л; $2,08 \pm 0,11$ ммоль/л; $4,94 \pm 0,14$ ммоль/л; $0,94 \pm 0,05$ ммоль/л. КА составил $4,82 \pm 0,12$ ммоль/л. Концентрация ХСЛПВП была снижена и составила $1,22 \pm 0,12$ ммоль/л. На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного спектра. Так уже через 1 и 2 месяца отмечены заметные позитивные изменения, которые заключались в уменьшении Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, КА. Через 3 и 4 месяца терапии, динамика выше указанных показателей, нося статистически достоверный характер, стала гораздо более выраженной, что также сопровождалось достоверным снижением Хс ЛПОНП. Что касается концентрации ХС ЛПВП, то существенной динамики не отмечалось, и последняя была статистически не достоверна. В группе больных, где проводилась сочетанная терапия препаратами Аторис и Зилт (II группа) отмечалось колебание концентрации MEGX от 20 до 40 нг/мл, что указывало о небольшом снижении активности изофермента 3A4. Поэтому, по всей вероятности, в отдельных случаях наблюдается недостаточное образование метаболита Зилта, что объясняет более слабый антиагрегантный эффект. Через 4 месяца от начала лечения, в среднем, отмечается, в целом по всей группе, уменьшение концентрации MEGX (до $26,8 \pm 1,36$ нг/мл) по отношению к исходным данным ($31,5 \pm 0,73$ нг/мл). При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне сочетанной

терапии Зилтом и Аторисом отмечена достоверная динамика, хотя степень снижения агрегации тромбоцитов, будучи весьма заметной, все же была не так выражена, как на фоне изолированного применения Зилта (ИАТ%— $16,5 \pm 0,09\%$ до начала лечения; $11,53 \pm 0,06$ через 4 месяца). Оба препарата хорошо переносились больными, побочных эффектов не отмечалось.

Заключение. Таким образом, можно отметить высокую эффективность Аториса как антигиперлипидемического препарата. Препарат Зилт без сочетанного применения с препаратом Аторис практически не оказывал никакого влияния на состояние липидного спектра крови у больных с ГЛП II А и II Б типов. При проведении MEGX теста у больных на фоне терапии Зилтом, концентрация MEGX колебалась в пределах нормы, что указывает на достаточное количество активного метаболита препарата и высокую его эффективность. При сочетанной терапии Зилтом и Аторисом отмечается подавление активности изофермента 3A4, особенно в случаях, когда суточная доза Аториса находится в пределах от 40 до 80 мг. По всей вероятности это связано с уменьшением образования активного метаболита Зилта, что способствует более слабому его антиагрегантному эффекту. Изолированное применение препарата Зилт показало его выраженную эффективность как дезагреганта. Сочетанное применение Зилта с Аторисом показывает менее выраженное действие Зилта как дезагреганта, при этом эффективность его, не будучи идентичной таковой при изолированном применении препарата, все же остается достаточно выраженной.



ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА СУР3А4 ПО СООТНОШЕНИЮ 6В-ГИДРОКСИКОРТИЗОЛ/КОРТИЗОЛ В МОЧЕ

Смирнов В. В., Раменская Г. В., Красных Л. М.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Определение активности изофермента СУР 3А4 является важной задачей для рациональной фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов. Активность ферментов микросомального окисления может изменяться под воздействием некоторых лекарственных средств — индукторов и ингибиторов микросомального окисления.

Индукция ведет к ускорению метаболизма ЛС и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Ингибирование наоборот, снижает активность ферментов и повышает концентрацию ЛС в крови.

Активность СУР3А4 в организме человека можно определить по концентрации в крови метаболита (возможно, и в других биологических жидкостях), который образуется из введенного ранее лекарственного средства, причем этот метаболит должен образовываться исключительно под действием СУР3А4. Такие лекарственные средства называют маркерными субстратами. В настоящее время для оценки активности СУР3А4 в научных целях используется несколько маркерных субстратов: эритромицин, лидокаин, нифидипин, дапсон и мидозалам.

Данные тесты обладают рядом выраженных недостатков, таких как необходимость внутривенного введения препаратов, применение которых сопряжено с риском развития НЛР и, прежде всего — аллергических реакций и аритмогенных эффектов; необходимость, как минимум, двукратного забора крови из вены; тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения; Например, МEGX может образовываться из лидокаина под влиянием не только СУР3А4, но и СУР1А2, а значит, данный тест отражает суммарную активность этих 2 изоферментов цитохрома P450.

В связи с этим более перспективны, на наш взгляд, методы оценки активности СУР3А4 по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, которые образуются только под действием СУР3А4, что исключает необходимость введения какого-либо лекарственного средства, а значит, делает метод на 100 % безопасным для больного.

Низкие значения отношения 6в-гидроксикортизол/кортизол соответствуют низкой активности СУР3А4, а высокие — высокой.

Цель. Разработать валидированную методику для определения кортизола и 6-в-гидроксикортизола в моче. На основании полученных данных сделать выводы о взаимосвязи между соотношением кортизола и 6-в-гидроксикортизола в моче и активностью изофермента СУР 3А4.

Материалы и методы. Для анализа моча отбиралась у добровольцев обоих полов. Образцы отбирались 3 раза в течение 2 месяцев. Данные заносились в лабораторный журнал.

Для определения отношения кортизола в-гидроксикортизола в моче была разработана чувствительная воспроизводимая методика. Для экстракции данных стероидов из мочи использовался метод жидко-жидкостной экстракции. Экстрагент — смесь этилацетат/изопропанол (85/15). Экстракцию проводили дважды из 2 мл мочи четырьмя миллилитрами экстрагента. После центрифугирования в течение 5 минут при скорости 300 об/мин органические слои отделяли и объединяли. Для улучшения экстракции к объединенному органическому слою добавляли 2 мл 1N раствора NaOH, пробу помещали на шейкер, и потом центрифугировали 5 минут при скорости 300 об/мин. Объединенный органический слой упаривали на вакуумно-выпарительном аппарате.

Для построения калибровочного графика были приготовлены путем добавления растворов кортизола и 6в-гидроксикортизола известных концентраций к моче здоровых добровольцев.

Определение кортизола и 6-в-гидроксикортизола в моче проводилось на приборе Agilent 1200 LC/MS. Объем вкола составлял 10 мкл. Состав подвижной фазы: 55% воды, подкисленной HCOOH (1 мл муравьиной кислоты на 1 литр воды) и 45% ацетонитрила. Скорость потока подвижной фазы — 0,5 мл/минуту. Колонка: обращеннофазная Waters (5 мкм; 4,6x150 мм), температура колонки — 35°C. Длина волны ультрафиолетового детектора — 246 нм. Масс-детектор работал в режиме сканирования в позитивной полярности. Тип ионизации: MM-ES + APCI.

Была проведена валидация метода. Определена линейность метода, его чувствительность, точность и воспроизводимость. Метод показал высокую чувствительность, точность и воспроизводимость.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали изменение отношения кортизола и 6 α -гидрокортизола в моче в течение периода времени, за который отбирались пробы. Полученные результаты были соотнесены с клиническими наблюдениями, на основании чего были сделаны соответствующие выводы о эффективности методики определения отношения кортизола и 6 α -гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP3A4.

Выводы. По результатам проделанной работы были сделаны следующие выводы:

Был разработан чувствительный метод определения кортизола и 6 α -гидрокортизола в моче с помощью жидко-жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии с масс-детектором. Проведена валидация данного метода. Метод обладает высокой чувствительностью и селективностью, благодаря тандемному сочетанию жидкостной хроматографии с УФ-детектором и масс-детектором.

Сделаны выводы о связи отношения этих гормонов с активностью CYP3A4 и возможностью использования его для определения активности

этого изофермента. Так как данный метод не требует введения в организм человека посторонних веществ, его можно применять для оценки активности метаболических ферментов даже у беременных и кормящих женщин, а так же у грудных детей.

Литература:

1. Кукес В.Г. Биотрансформация лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты // Рефарм. — 2004. — 186 с.
2. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств — путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. — 2007. — № 1. — С. 6—8.
3. Раменская Г.В. Хроматографическое определение лекарственных средств и их метаболитов для фенотипирования изоферментов цитохрома P-450 // Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 53—56.
4. Раменская Г.В., Светый Л.И., Кулинченко А.С. Влияние флуконазола на концентрацию блокаторов медленных кальциевых каналов в плазме крови // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 54—56.
5. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и соавт. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова // М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 248 с.

РАЗРАБОТКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 CYP2C9

Смирнова М.В.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. В последние десятилетия внимание специалистов привлекают так называемые «неблагоприятные события», связанные с действием лекарственных препаратов. Имеются в виду такие ситуации, как отсутствие, либо существенное ослабление терапевтического эффекта, «нетерапевтический» эффект, усиление токсического эффекта при приеме стандартной дозы препарата. Так как основным ферментом, участвующим в метаболизме лекарственных средств, является цитохром P-450, необходимо изучать его активность с целью оптимизации лекарственной терапии. Один из способов изучения активности цитохрома P-450 — исследова-

ние работы его изоферментов. Разработка методики определения активности изофермента CYP2C9 основана на метаболизме блокатора рецепторов ангиотензина лозартана. Лозартан метаболизируется (реакция карбоксилирования) до активного метаболита E-3174, концентрацию которого определяют в моче и по количеству метаболита судят об активности изофермента.

Цель. Разработать хроматографический метод оценки активности изофермента цитохрома P-450 CYP2C9.

Задача: разработать эффективный, быстрый, простой метод определения лозартана и E-3174 в моче.



Материалы и методы. Определение содержания лозартана и его активного метаболита E-3174 в биологической жидкости (моча) проводилось методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием (за основу взят метод, описанный Сычевым Д. для плазмы крови); прибор Shimadzu (LC-6A, детектор SPD-6A) колонка Hypelsil — C18 (4,6×150 мм), объем петли дозатора 100 мкл.

Результаты. В результате работы разработана эффективная методика определения лозартана и его активного метаболита в моче.

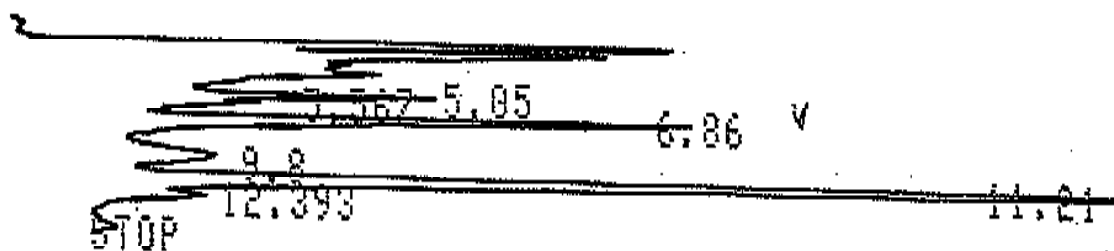
Пробоподготовка: К 1 мл пробы добавляем 1 мл воды, 5 сек. встряхиваем на Vortex, добавляем 125 мкл 0,1М H_3PO_4 , смешиваем с помощью Vortex 5 сек., добавляем 5 мл хлороформа, снова встряхиваем на Vortex в течение 5 сек. Затем проба центрифугируется при 300 об/мин — 10 мин. Отцентрифугированную пробу помещаем в морозильную

камеру (–37°C) для заморозки водной фазы. Органический слой переносили в колбы для упаривания и упаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы и аликвоту (10 мкл) вводили в хроматограф.

Хроматографическое определение: Спектрофотометрический детектор, $\lambda = 280$ нм. Подвижная фаза — ацетонитрил: 0,1 М дигидрофосфат натрия (1:1,6), pH 3,5–4,0. Подвижную фазу перед использованием фильтровали и дегазировали под вакуумом. Скорость элюирования 1 мл/мин. В этих условиях время удерживания лозартана составило $11 \pm 0,2$ мин, метаболита — $6,7 \pm 0,1$ мин.

Заключение. Таким образом, определение лозартана и E-3174 в моче с помощью описанного метода эффективно и достоверно. Использование метода предполагается при дальнейшем изучении активности изофермента цитохрома P-450 CYP2C9.

РИСУНОК 1. Образец хроматограммы



ФЕНОТИП АЦЕТИЛИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Сулейманов С. Ш., Молчанова О. В., Кирпичникова Н. В., Горлач А. А., Щенников Э. Л.

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»,

Краевая клиническая больница № 1 им. С. И. Сергеева, Хабаровск, Россия

Несмотря на значительное число антибактериальных средств, а так же увеличение материальных затрат на лечение внебольничной пневмонии (ВП), повсеместно отмечается ухудшение её исходов. Кроме этиологического спектра заболевания, уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей у различной категории больных при антибиотикотерапии ВП определенную роль

в картине развития патологии могут играть особенности ацетилирования ксенобиотиков у пациентов.

Цель исследования. Оценить влияние фенотипа ацетилирования больных на течение внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В ходе исследования были определены фенотипы ацетилирования и про-

анализированы истории болезни 35 взрослых пациентов с ВП, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска в 2009г.

Критериями диагноза пневмонии были рентгенологически подтвержденная инфильтрация легочной ткани и наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических/лабораторных признаков: лихорадка, кашель с отделением мокроты, физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, усиление бронхофонии/голосового дрожания), лейкоцитоз, и/или палочкоядерный сдвиг.

Изучение типа ацетилирования выполнено в дизайне двойного слепого проспективного исследования. Тип ацетилирования определялся методом Wollenberga в модификации Гребенникова по экскреции изониазида в моче. При выделении в моче в активном (не метаболизированном) виде менее 12,9% принятой дозы изониазида пациент считался сильным инактиватором (быстрым ацетилятором), более 12,9% — слабым (медленный ацетилятор).

В исследовании все пациенты были быстрыми ацетиляторами, но в зависимости от объема (%) выделения в активном виде принятой дозы изониазида они были разделены на 3 группы. В 1-й группе показатель составлял $\leq 1\%$, во второй — $\leq 2\%$ и в 3-й группе — более 2% соответственно. Анализ в подобных группах мог продемонстрировать особенности течения заболевания при ультра высоком типе ацетилирования у больных.

Проводилась оценка клинических и лабораторных показателей течения ВП в зависимости от показателей характеризующих тип ацетилирования: тяжести состояния при поступлении, уровня лейкоцитоза, СОЭ, длительности лихорадки, интоксикационного синдрома, продолжительности антибиотикотерапии (АБТ). Критериями отмены АБТ были: 3–4 день $t < 37,5^{\circ}\text{C}$, отсутствие интоксикации, лейкоцитоза ($> 10 \cdot 10^9/\text{л}$), положительная динамика основных симптомов заболевания.

Все больные получали амоксициллин/клавулановую кислоту («амоксиклав»), при тяжелом течении заболевания в сочетании с макролидом (спирамицином). Препараты вводились по схемам, рекомендованным Российским респираторным обществом, 2006г.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием программы ACCESS, с привлечением статистических функций EXCEL.

Результаты исследования и их обсуждение.

При поступлении удельный вес пациентов в тяжелом состоянии в различных группах не различался. Уровень лейкоцитоза был соответственно по группам 8,28–9,66–10,66 ($\cdot 10^9/\text{л}$), Динамика показателей СОЭ в группах: 47,25–46,09–45,42 мм/ч.

Продолжительность лихорадки после начала АБТ в 1 группе была 3,6 сут, во второй — 3,66, в третьей — 2,33 сут. Длительность интоксикационного синдрома составляла соответственно — 8,25–6,3–5,3 дн. Продолжительность антибиотикотерапии у пациентов в 1 группе составила — 13,4 сут., во второй — 11,72 сут., в третьей — 9,66 сут.

Как известно, тип ацетилирования предопределяет у пациентов метаболизм ксенобиотиков. То есть, не только продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, но и веществ вводимых извне, в том числе антибиотиков. У медленных ацетиляторов прогноз заболевания, как правило, хуже. Имеется склонность к более затяжному и осложненному течению заболевания.

У больных с чрезмерно высоким метаболизмом препаратов, очевидно, происходит снижение терапевтической концентрации антибиотика в крови, требуется коррекция схемы терапии. Согласно последним данным, именно адекватная антибиотикотерапия в первые часы начала пневмонии предопределяет дальнейшее течение заболевания. Последними доводами можно объяснить результаты, полученные в ходе исследования.

Выводы:

1. Особенности фенотипа ацетилирования влияют на течение внебольничной пневмонии;
2. Требуется дальнейшее рандомизированное исследование по влиянию на течение пневмонии типа ацетилирования с использованием многофакторного анализа.



ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ КРУПНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В., Маль Г. С., Григорьева Т. М., Лунова Ю. В., Мищенко Е. В., Качмарская Л. М., Корнилов А. А., Валюкевич В. Н.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава», Курск, Россия

Увеличение эффективности и безопасности лекарственной терапии социально-значимых заболеваний всегда было и остается главной задачей и проблемой клинической медицины. В этом направлении можно выделить одно из основных звеньев успешного лечения — заблаговременное определение индивидуальных различий действия лекарственных средств у пациентов.

Поиск простых и экономически доступных способов прогнозирования фармакологического эффекта препаратов является чрезвычайно актуальным для клинической практики, так как проведение фармакокинетического мониторинга лекарственных средств у каждого больного может быть доступным только в крупных исследовательских центрах, выполняющих в основном научные цели в области фармакологии.

Наиболее существенные успехи достигнуты в изучении клинического значения полиморфизма генов, контролирующих функцию ферментов метаболизма ксенобиотиков. Однако внедрение в клиническую практику фармакогенетических методов индивидуализации фармакотерапии тоже сопряжено со значительными методическими и экономическими проблемами.

С целью повышения качества лекарственной терапии в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена в течение последних 20 лет нами изучались возможности своевременного прогнозирования лечебного эффекта лекарственных средств путем определения фенотипа окислительного метаболизма у больных с использованием фармакокинетических параметров препаратов-маркеров. В областных и городских больницах г. Курска и г. Орла были созданы фармакокинетические лаборатории для нужд практического здравоохранения. Их работу обеспечивали специалисты нового профиля — клинические провизоры, подготовленные на факультативной основе в КГМУ в порядке эксперимента, разрешенного МЗ РФ.

Исследование фармакологического эффекта в группах больных проводили простым слепым ран-

домизированным перекрестным плацебо-контролируемым методом. Скорость окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации пиридинолкарбамата (пармидина). После прекращения его выпуска фенотипирование пациентов осуществляли по фармакокинетическим параметрам теофиллина. Период полувыведения тест-препаратов устанавливали путем определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии концентрации препарата в слюне в течение суток после его перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров, проводимого на основании одночастевой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка. Хроматографирование проводили на хроматографе «Милихром» (РФ). При повторных фармакокинетических исследованиях отмечалась воспроизводимость периода полуэлиминации пармидина и теофиллина. В процессе фенотипирования было получено тримодальное распределение больных по скорости окислительного метаболизма.

В группах больных с ведущими заболеваниями внутренних органов (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.) было выполнено определение фенотипа окислительного метаболизма лекарственных средств по периоду полуэлиминации тест-препаратов (пармидин, теofilлин) и проведено сопоставление с лечебным эффектом бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, антисекреторных препаратов и др. Установлена корреляционная зависимость средней и сильной степени между изучавшимися показателями, что позволяет заблаговременно прогнозировать ожидаемый фармакодинамический эффект.

Предлагаемый методический подход прогнозирования лечебного эффекта препаратов, подвергающихся окислительному метаболизму, позволяет осуществлять правильный выбор ин-

дивидуальных стартовых доз в начале лечения, предупреждать побочные эффекты у «медленных окислителей», избежать малоэффективного варианта терапии у «быстрых окислителей». В конечном итоге можно ожидать экономический эффект от внедрения предлагаемого метода дифференцированного лечения по сравнению с эмпирической терапией.

Вместе с тем следует отметить, что хотя предложенный апробированный подход является менее затратным, чем все ранее применявшиеся фармакокинетические и фармакогенетические методы оптимизации фармакотерапии, он все же не дешевый и требует дополнительных усилий и затрат для внедрения в условиях нынешнего финансового положения практического здравоохранения.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ БЛОКАТОРОВ НА АКТИВНОСТЬ CYP3A4, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ MEGX-ТЕСТА

Чаукина С. В., Савченко А. Ю., Раменская Г. В.

Кафедра клинической фармакологии ММА имени И. М. Сеченова, Москва, Россия;
Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия

Цель: оценить степень влияния H_2 -гистаминовых блокаторов: фамотидина, ранитидина и циметидина на активность CYP3A4.

Материалы и методы: оценку влияния H_2 -гистаминовых блокаторов на активность CYP3A4 проводили с использованием MEGX-теста. Концентрацию метаболита лидокаина (MEGX) определяли методом ВЭЖХ. Методика основана на комбинации разделения методом ВЭЖХ и обнаружения флуоресценции — после реакции дериватизации MEGX с 7-флюоро-4-нитробензо-2-оксо-1,3-диазол (NBD-F; Aldrich Chemical Co., Steinheim, Германия). В исследовании участвовали 48 пациентов (4 группы по 12 пациентов). Пациенты первых трех групп принимали *per os* один из препаратов блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (I группа — препарат Фамотидин (Квамател); II группа — Ранитидин (Зантак); III группа — циметидин; IV группа (контрольная группа) — Альмагель, суспензию для приема внутрь, у данной группы проводился только MEGX-тест). Длительность исследования — 7 дней. MEGX-тест проводился на 1-ый, 3-ий, 5-ый и 7-ой день. MEGX-тест проводили путем введения 2 % раствора лидокаина. Раствор лидокаина разводили в 5 мл физиологического раствора и вводили пациентам внутривенно в дозе 1 мг/кг в виде болюсной инъекции. Время введения составляло 1-2 мин. Перед каждым введением лидокаина производили забор крови. На 30 минуте с момента инъекции выполнялся повторный забор крови из вены, отличной от места введения лидокаина. Заборы крови проводили в

центрифужные пробирки по 5-7 мл. Затем, через 40 минут пробы крови центрифугировали (10 минут при 3000 об/мин), образовавшуюся плазму отбирали по 1,5 мл и переносили в пластиковые пробирки. Далее замораживали и хранили плазму до проведения количественного анализа при температуре не выше -20°C . Для подготовки испытуемого раствора к 1 мл чистой плазмы добавляли 0,5 мл раствора MEGX (10 мкг/мл) и 300 мкл раствора внутреннего стандарта (MPGX 0,2 мг/л), смешивали при помощи vortex, затем добавляли 600 мкл боратного буфера (pH = 9,5), 30 секунд смешивали при помощи vortex, добавляли 2 мл дихлорметана, 1 мин экстрагировали при помощи vortex, далее центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут. Органический слой отбирали в чистые пластиковые пробирки с коническим дном и упаривали до получения сухого остатка, к остатку прибавляли 100 мкл насыщенного раствора тетрабората натрия в метаноле и 10 мкл раствора NBD-F, перемешивали при помощи vortex, отбирали все содержимое и перемещали в пробирки, 10 мин нагревали на водяной бане при 60°C , добавляли 6 мкл 25 % соляной кислоты, охлаждали до комнатной температуры и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 3 минут. Аликвоту объемом 50 мкл помещали в хроматографическую систему.

Хроматографирование осуществляли на хроматографической колонке с подвижной фазой, содержащей ацетонитрил и фосфатный буфер и тетрагидрофуран при температуре 47°C . В качестве детектора использовали флуориметрический детектор (длина волны экстинкции составляла 340 нм, длина волны



эмиссии — 520 нм). Количественное определение проводилось методом внутреннего стандарта. Статистический анализ результатов проводился при помощи *t*-теста.

Результаты: Все пациенты во всех группах удовлетворительно перенесли и благополучно закончили 7-ми дневное исследование. Прием пациентами всех групп H_2 -гистаминовых блокаторов не вызвал никаких нежелательных реакций. Проведение MEGX-теста в большинстве случаев пациенты также перенесли удовлетворительно.

Полученные данные не отражали статистически значимое понижение концентрации метаболита ли-

докаина в плазме крови у пациентов I группы, отражали выраженное понижение концентрации MEGX в плазме крови у пациентов II группы и сильно выраженное понижение концентрации MEGX в плазме крови у пациентов III группы (таблица 1).

Вывод: Фамотидин не оказывает выраженного ингибирующего влияния на метаболическую активность CYP3A4. Ранитидин и Циметидин оказывают влияние на метаболическую активность CYP3A4, причем влияние Циметидина наиболее выраженное, что необходимо учитывать при назначении H_2 -гистаминовых блокаторов в комбинации с другими лекарственными средствами.

ТАБЛИЦА. Концентрации MEGX у пациентов на фоне приема фамотидина, ранитидина и циметидина на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й день исследования

Препарат	показатель	MEGX, нг/мл	MEGX, нг/мл	MEGX, нг/мл	MEGX, нг/мл
		1 день	3 день	5 день	7 день
Фамотидин (группа I)	Mean	81,6	77,9	75,6	75,5
	CV	21	24	24	25
	Cmin	58,3	50,2	48,8	49,5
	Cmax	98,2	96,7	94,8	93,3
Ранитидин (группа II)	Mean	84,1	56,8	32,4	29,3
	CV	16	29	21	28
	Cmin	59,0	28,8	19,7	13,4
	Cmax	96,3	78,7	41,3	38,2
Циметидин (группа III)	Mean	83,8	10,3	5,1	4,6
	CV	14	19	29	29
	Cmin	59,7	7,1	2,3	2,0
	Cmax	95,3	13,4	8,1	7,3

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОМОНИТОРИГА АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ

Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Шаравии Л. К., Садыкова А. В., Пилюгина М. С.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства Российского Здравоохранения», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярск, Россия

Введение. Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% процентах случаях пожизненного приема противосудорожных препаратов. Проблема эпилепсии является одной из наиболее актуальных в современной неврологии (Гусев Е. И., Бурд Г. С., 1995;

Карлов В. А., 1990, 1998; Hauser W. A., 1988, 1995). По данным Европейской комиссии по эпилепсии около 50 млн. человек в мире страдает эпилепсией (Brodi M., 1997). Значимость проблемы обусловлена ростом заболеваемости, количеством осложнений, высоким уровнем нетрудоспособности и леталь-

ности, снижением качества жизни больных (Громов С. А., 2004; Киссин М. Я., 2007; Porter R. J., 1985). Согласно рекомендациям Международной комиссии по оценке исхода терапии при эпилепсии (International Commission on Outcome Measurement in Epilepsy) для всестороннего анализа исходов лечения необходим учет всех компонентов, а именно: изолированный анализ частоты приступов в сочетании с систематической оценкой тяжести приступов, побочных эффектов и влияние противоэпилептической терапии на качество жизни пациента.

По данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения. Ошибки в диагностике и лечении больных эпилепсией встречаются достаточно часто (Карлов В. А., 2002; Зенков Л. Р., 2004; Дарбинян В. Ж., 2007; Кузьмина М. В., 2007). В России 63% больных эпилепсией не получают рациональную противоэпилептическую терапию (Белоусов Д. Ю. и соавт., 2002).

Для получения адекватного терапевтического эффекта с минимальными отрицательными последствиями антиэпилептической терапии, необходимо знать содержание лекарственных средств в организме, что можно реализовать с помощью терапевтического лекарственного мониторинга — определения концентрации антиконвульсантов в сыворотке крови в процессе лечения эпилепсии. Это позволит исследовать фармакокинетические реакции организма индивидуально, для каждого пациента, а также оценить уровень антиэпилептических препаратов в сыворотке крови в различные периоды терапии при различных дозах.

Цель — оценить эффективность и безопасность антиэпилептической терапии путем сравнительной оценки концентрации антиэпилептических препаратов в сыворотке крови с её терапевтическим уровнем.

Материалы и методы. Проанализированы базы данных регистров эпилепсии и эпилептических синдромов, проводимых кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России на базе клинических кафедр в 2006-2009 гг., включая: регистр в г. Красноярске (2006-2007 гг.), регистр в ЗАТО Железногорск Красноярского края (2007-2009 гг.), регистр в Республике Тыва (2005-2008 гг.). Проведен анализ амбулаторных карт, историй болезни, статистических талонов, данных профилактических и периодических медицинских осмотров населения на предмет выявления эпилепсии и эпилептических синдромов в указанных территориях. Проанализирована структура назначения антиконвульсантов больным эпилепсией

и эпилептическими синдромами в указанных территориях на момент обработки данных регистров.

Клинический фармакомониторинг АЭП проводился на биохимическом анализаторе «ARHITECт с 8000» («АВВОТ», США). Обследовано 130 больных, из них больные эпилепсией, проживающие в Красноярском крае 74/130 (56,9%), больные эпилепсией, проживающие в ЗАТО Железногорск — 56/130 (43,1%). Проведено 162 исследования, в том числе 130/162 (80,2%) — уровня вальпроевой кислоты, 21/162 (6,8%) — карбамазепина, 11/162 (6,8%) — фенобарбитала. Возраст пациентов варьировал от 0 до 80 лет, средний возраст составил 33,8 года ± 12 лет. Забор крови осуществлялся натощак, учитывая фармакокинетические особенности АЭП (время достижения максимальной (пиковой) концентрации в крови), сопутствующую лекарственную терапию и индивидуальные особенности пациентов, через 2 недели после начала лечения, затем через месяц и далее — каждые 3 месяца. При необходимости (учащение эпилептических приступов, появление побочных эффектов, изменение порядка приема препаратов и др.) клинический фармакологический мониторинг проводился чаще (по индивидуальным показаниям).

Результаты и их обсуждение. В Красноярске распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов у взрослого населения составила 44,1 случая на 100 000. Распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов в ЗАТО Железногорск составила: у детей — 540,0 случая на 100 000, у подростков — 610 случаев на 100 000, у взрослых — 240 на 100 000. В Республике Тыва распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов составила 318,8 на 100 000 детского населения. Пациенты принимали различные антиэпилептические препараты (см. табл.).

Наиболее часто применяемые АЭП в указанных территориях являются препараты вальпроевой кислоты — это депакин-хроно, депакин-энтерик, энкорат-хроно, конвулекс, конвульсофин. Мы впервые внедрили в Красноярском крае клинический фармакомониторинг АЭП в периоде титрования дозы, а также после достижения терапевтического эффекта — 1 раз в квартал, для исключения его токсичности и сохранения эффективности препарата, вследствие изменений в длительности периода полувыведения препаратов при длительном лечении и индивидуальных различий в их метаболизме. В результате чего, выявлено, что: уровень концентрации АЭП в сыворотке крови соответствовал лабораторной норме (в пределах терапевтического коридора) в 74/162 (45,7%) случаях, был ниже терапевтичес-

**ТАБЛИЦА.** Антиэпилептические препараты, применяемые в г. Красноярске, ЗАТО Железногорск и Республике Тыва

Антиэпилептический препарат	г. Красноярск	ЗАТО Железногорск	Республика Тыва
Вальпроаты	58,3 %	60 %	56,7 %
Депакин-хроно	35,1 %	42 %	52,1 %
Депакин-энтерик	5,3 %	-	1,9 %
Энкорат-хроно	-	-	1,4 %
Конвулекс	-	3 %	1,3 %
Конвульсофин	17,9 %	15 %	-
Карбамазепин	15,9 %	7 %	27,5 %
Фенобарбитал	-	8 %	-
Топамакс	9,9 %	7 %	-
Леветирацетам	0,7 %	1 %	-
Ламиктал	-	1 %	-
Бензонал	15,2 %	5 %	-
Финлепсин	-	11 %	15,8 %

кого уровня — в 45/162 (27,8 %), выше токсического уровня — в 41/162 (25,3 %). В двух случаях проведения клинического фармакомониторинга позволило верифицировать случай низкой комплаэнтности с врачом-эпилептологом — несмотря на утверждение больных о регулярном приеме АЭП, при проведении фармакомониторинга препаратов в сыворотке крови не определено.

Результаты фармакологического мониторинга у 88/130 (67,7 %) пациентов позволили своевременно провести коррекцию лечения в виде снижения дозы — в 39/162 (24,1 %) случаях, повышения — в 32/162 (19,8 %), замены АЭП — в 17/162 (10,5 %).

Выводы. Таким образом, внедрение клинического фармакологического мониторинга АЭП в сыворотке крови, позволило достичь значимого фармакоэкономического эффекта, повысило эффективность антиэпилептической терапии и уменьшило число возникновения негативных лекарственных реакций с 28 % (до внедрения) до 12–15 % (после внедрения).

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1, ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 CYP2C19*2, CYP2D6*4 и CYP2C9*2 И РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Голухова Е. З., Саркисова М. К., Сычев Д. А.

НЦССХ им. Бакулева РАМН, Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Россия

Цель исследования. Определить корреляционную зависимость между полиморфным маркером С3435Т гена MDR1, а также полиморфными маркерами цитохрома P450—маркера С430Т гена CYP2C9*2, маркером G681A гена CYP2C19*2 и маркером G1934A гена CYP2D6*4 и развитием рестенозов коронарных артерий (КА) у российской популяции больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарной ангиопластики.

Материалы и методы. Проведен анализ полиморфизма гена MDR1, а также полиморфных маркеров цитохрома P450 — маркера С430Т гена CYP2C9*2, маркера G681A гена CYP2C19*2 и маркера G1934A гена CYP2D6*4 у 33 пациентов с диагностированной ИБС. Пациентам были имплантированы металлические стенты и стенты с покрытием. Все пациенты принимали стандартную терапию в суточной дозировке: статины (симvastatin 10 мг или розувастатин 10 мг), клопидогрель 75 мг и аспирин 100 мг. Пациентам была проведена коронарография не ранее, чем через 6 месяцев после проведенной ангиопластики. Средний возраст выборки составил в среднем $58,1 \pm 8,3$ года. Среди обследованных, 27 человек — мужчины (81,8%), 6 — женщины (18,2%). Вначале больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты со стентами с покрытием (63,6%), во вторую — с металлическими стентами (36,4%). Затем больные были разделены на 2 группы по принимаемым статинам. В первую группу вошли пациенты, принимавшие симvastatin в дозировке 10 мг (48,5%), произведена корреляция между маркером G1934A гена CYP2D6, а также маркером С3435Т гена MDR1 и наличием и отсутствием рестеноза. Во вторую группу вошли пациенты, принимавшие розувастатин 10 мг (51,5%), произведена корреляция между маркером С430Т гена CYP2C9*2, маркером G681A гена CYP2C19*2, а также маркером С3435Т гена MDR1 и наличием или отсутствием рестенозов.

Результаты. Корреляция между полиморфизмом генов MDR1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 и рестенозом КА после стентирования оказалась недостоверной во всех группах, как с металлическими и покрытыми стентами, так и в группах, принимавших симvastatin и розувастатин.

Выводы. Полиморфизм вышеуказанных генов не влияет на частоту рестенозов КА у российской популяции больных ИБС после коронарной ангиопластики.



ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ CYP2C9 И VKORC1 И ОСОБЕННОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ АЦЕНОКУМАРОЛА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Емельянов Н. В.^{1*}, Кропачева Е. С., Игнатьев И. В., Сычев Д. А., Панченко Е. П., Милованова В. В., Наумова Ю. В., Кукес В. Г.

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора,

Институт клинической кардиологии РКНПК Росмедтехнологий,

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Различные виды тромбозов представляют одну из основных причин смерти и нетрудоспособности населения в индустриально развитых странах. Важную роль в профилактике тромбозов играют оральные антикоагулянты из класса кумаринов, также называемые антагонистами витамина К. Поэтому проблемы контроля антикоагулянтной терапии, стандартизации лабораторной диагностики, предотвращения и лечения передозировки антикоагулянтов и их нежелательных побочных эффектов относятся к актуальным вопросам современной медицины.

Эффективность применения непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда у больных с высоким риском тромбозов осложненных доказана в многочисленных исследованиях. Но у этой группы препаратов есть существенный минус — при их применении часто развиваются нежелательные лекарственные реакции (кровотечения), в том числе — опасные для жизни. У европейцев наиболее клинически значимы полиморфизмы CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Leu359Leu), замены в которых ведут к снижению метаболической активности цитохрома CYP2C9 на 30 и 80% соответственно. Известно, что полиморфизм гена CYP2C9*3, приводящий к замене Leu359Leu, ассоциирован с низкими подобранными дозами антикоагулянта при применении варфарина. Также с необходимостью применения низких доз этого препарата ассоциирован полиморфизм G-1639(3673) A гена мишени всех кумаринов — субъединицы I комплекса витамин К-эпоксид редуктазы — VKORC1. До сих пор остаётся неясным, наблюдаются ли подобные ассоциации

для другого непрямого антикоагулянта — аценокумарола (4-нитроварфарина), который также метаболизируется изоферментом CYP2C9.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфных маркеров *1, *2 и *3 гена CYP2C9 и G-1639(3673) A гена VKORC1 с необходимостью применения низких доз аценокумарола в группе российских больных с постоянной формой мерцательной аритмии.

Материалы и методы. В исследование вошли 52 пациента (35 мужчин и 17 женщин) с высоким риском тромбозов осложненных (постоянная форма мерцательной аритмии), средний возраст — 59 лет (от 40 до 78). Доза аценокумарола подбиралась традиционным методом, начиная с 4 мг/сут, под контролем международного нормализованного отношения (целевой уровень МНО 2—3), после подбора дозы МНО определяли 1 раз в месяц. Длительность наблюдения составляла от 1 года до 6 лет. Генетическое тестирование проводили методом ПЦР-ПДРФ, после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови. Достоверность различий оценивали с помощью точного критерия Фишера и критерия Краскела—Уоллиса.

Результаты. После генотипирования всех 52 пациентов с мерцательной аритмией были получены следующие частоты аллелей по CYP2C9: CYP2C9*1 («дикий тип») — 77,88%, CYP2C9*2 — 10,58% и CYP2C9*3 — 11,54%. По гену VKORC1: 61,54% для аллеля G и 38,46% для A. Распределение количества пациентов с разными подобранными дозами аценокумарола относительно генотипов по обоим генам представлено в таблице ниже.

ТАБЛИЦА. Распределение количества пациентов с разными подобранными дозами аценокумарола относительно генотипов по генам CYP2C9 и VKORC1

Генотип	Дозы, мг/сут		
	≤1	1 < x ≤ 4	> 4
CYP2C9*1/*1	—	31	2
CYP2C9*1/*2	—	6	—
CYP2C9*1/*3	1	7	1
CYP2C9*2/*2	1	1	—
CYP2C9*2/*3	—	1	—
CYP2C9*3/*3	—	1	—
VKORC1 GG	—	18	3
VKORC1 GA	—	22	—
VKORC1 AA	2	7	—

Из таблицы можно увидеть, что аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 обнаружены всего у 2 пациентов с необходимостью применения низких доз аценокумарола, в то время как большая часть носителей таких вариантов нуждалась в средних дозах (16 человек) и один пациент — в высокой дозе аценокумарола. Если же провести сравнение распределения подобранных доз аценокумарола для носителей генотипа CYP2C9*1/*1 по сравнению с носителями остальных генотипов (не-CYP2C9*1/*1), то получится, что уровень подобранной дозы препарата

практически не зависит от генотипа по гену CYP2C9 ($p=0,354$). По всей видимости, отсутствие такой зависимости связано с тем, что аценокумарол метаболизируется кроме CYP2C9 также и другими изоферментами: CYP1A2, CYP3A4, и CYP2C19, которые также вносят свой вклад в его метаболизм. В случае с полиморфизмом G-1639(3673) A гена VKORC1 мы наблюдали чёткую ассоциацию ($p=0,0144$) между генотипами и значением подобранных доз. Таким образом, можно предположить, что даже наличие в генотипе пациента одного аллеля A по полиморфному маркеру G-1639(3673) A гена VKORC1 может вносить весомый вклад в значение необходимой данному пациенту дозы аценокумарола. Данная гипотеза требует подтверждения на более крупных выборках пациентов и проверки в проспективном исследовании.

Заключение. Нами не выявлена ассоциации полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 со значением необходимых пациентам доз аценокумарола в российской популяции больных, обнаруженная ранее для варфарина. Также нами обнаружена связь полиморфизма G-1639(3673) A гена VKORC1 с необходимостью применения низких доз аценокумарола в группе российских больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Данная закономерность имеет большое практическое значение и может использоваться в дальнейшем для разработки индивидуализированного подхода к терапии аценокумаролом с помощью фармакогенетического тестирования.

СРАВНЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кудряшов А. В. ^{1*}

ГУ НИИ МББ СО РАМН, Новосибирск, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Актуальность темы. Появление устойчивых штаммов *M. tuberculosis* требует все более «жестких» схем лекарственной терапии, следствием чего является увеличение частоты токсических реакций. Наиболее часто из побочных реакций встречается гепатотоксичность. В связи с этим становится актуальным развитие подходов, позволяющих прогнозировать развитие гепатотоксич-

ности. Большие надежды связаны с диагностикой индивидуальных особенностей метаболизма ксенобиотиков.

Цель исследования — определить, насколько эффективно определение генотипа N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) и фармакокинетики изониазида у больных туберкулезом легких при прогнозировании гепатотоксических реакций.

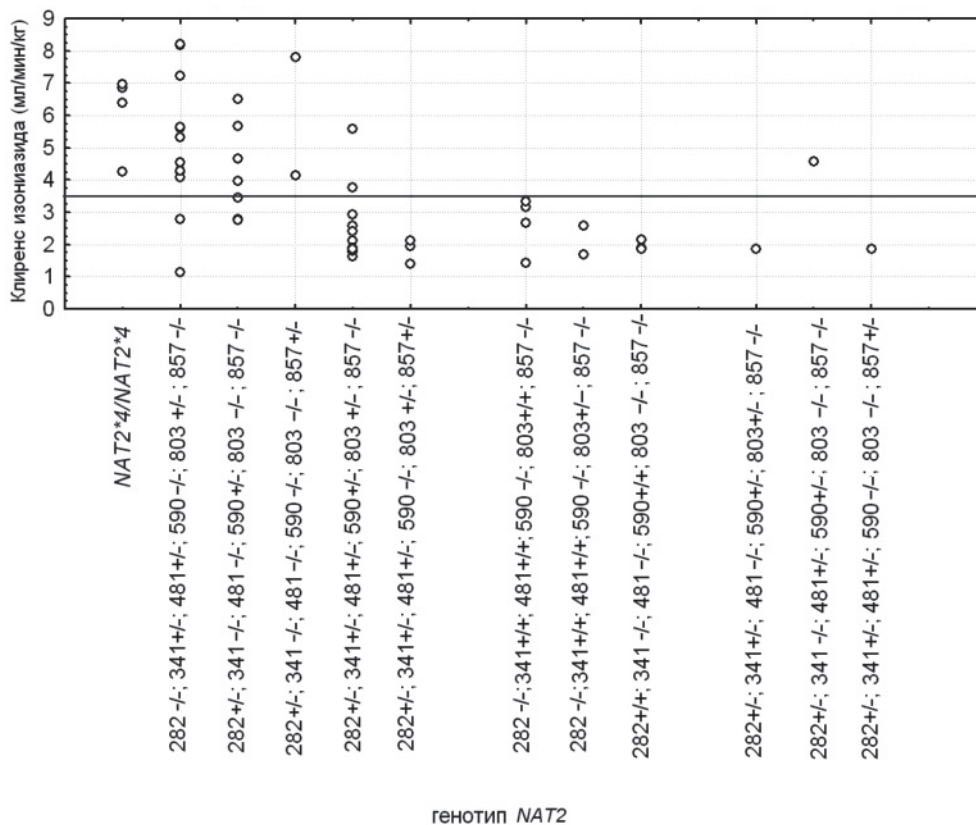


Материалы и методы. Больные подразделялись на две группы по режимам терапии. I группа принимала противотуберкулезные препараты в интермиттирующем режиме (2 раза в неделю). Изониазид 12 мг/кг и рифампицин 10 мг/кг вводился внутривенно-капельно, пиразинамид 25 мг/кг и этамбутол 20 мг/кг принимались внутрь, стрептомицин 16 мг/кг вводился внутримышечно. Пациенты II группы ежедневно принимали внутрь изониазид 10 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, и рифампицин 10 мг/кг, стрептомицин 16 мг/кг вводился внутримышечно. Определение концентраций изониазида в сыворотке крови осуществлялось с помощью градиентной обращено-фазовой ион-парной ВЭЖХ, расчет фармакокинетических параметров — с помощью программы ASKID (Дорохов, Холодов). При генотипировании NAT2 использовался метод полимеризации длин рестрикционных фрагментов и аллель-специфичная ПЦР. Определение показателей развития гепатотоксичности — уровней сывороточных активностей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), проводилось в клинике ФГУ «Новосибирский НИИ туберкулеза».

Было определено 11 полиморфизмов гена NAT2: C111T, C190T, G191A, C282T, T341C, A434C, C481T, G590A, A803G, G857A, 859Del. Из всех определяемых вариантов NAT2 полиморфизмы C111T, C190T, G191A, A434C и 859Del в выборке отсутствовали. Частоты других полиморфных вариантов соответствовали таковым в выборках из русской популяции и составляли: C282T — 35,5%, T341C — 39,7%, C481T — 37,9%, G590A — 29,7%, A803G — 36,2%, G857A — 4,8%. Определение фармакокинетики изониазида в I группе выявило бимодальное распределение клиренса изониазида с положением антимоды 3,5 мл·мин⁻¹·кг⁻¹. Пациентов с клиренсом больше 3,5 мл·мин⁻¹·кг⁻¹ отнесли к фенотипически быстрым ацетиляторам, а пациентов с клиренсом меньше, либо равным 3,5 мл·мин⁻¹·кг⁻¹ — к фенотипически медленным.

При сравнении уровней АЛТ в I группе при поступлении и на первом месяце лечения, у фенотипически выявленных медленных ацетиляторов наблюдалось достоверное увеличение АЛТ по критерию Вилкоксона для парных сравнений ($p=0,0148$), в то время как у фенотипически выявленных быстрых ацетиляторов достоверного увеличения АЛТ не наблюдалось. Между группами фенотипически

РИСУНОК 1. Распределение генотипов NAT2 по клиренсу изониазида



выявленных быстрых и медленных ацетиляторов I группы наблюдались статистически достоверные различия в уровнях АЛТ на первом месяце лечения по критерию Вальда-Вольфовица ($p=0,0145$).

Результаты. Анализ распределения генотипов NAT2 в диаграмме клиренса изониазида в I группе показал, что все гомозиготы «дикого типа» по всем определяемым заменам (NAT2*4/NAT2*4) и пациенты, имеющие гетерозиготный генотип по мутациям C282T и G857A относятся к фенотипически быстрым ацетиляторам, а все пациенты с генотипами «282+/-; 341+/-; 481+/-; 590-/-; 803+/-; 857+/-», «282-/-; 341+/-; 481+/+; 590-/-; 803+/+; 857-/-», «282-/-; 341+/+; 481+/+; 590-/-; 803+/-; 857-/-», «282+/+; 341-/-; 481-/-; 590+/+; 803-/-; 857-/-» — к фенотипически медленным ацетиляторам (рис. 1). (Примечание: знак «+» означает наличие мутации). Разделение на генетически предсказанных быстрых и медленных ацетиляторов,

было использовано для анализа гепатотоксических реакций во II группе.

При сравнении уровней АЛТ во II группе при поступлении и на первом месяце лечения, у генетически предсказанных медленных ацетиляторов наблюдалось статистически достоверное увеличение АЛТ по критерию Вилкоксона для парных сравнений ($p=0,0072$), тогда как у генетически предсказанных медленных ацетиляторов достоверного повышения АЛТ на этом сроке не наблюдалось. Анализ уровней АЛТ на первом месяце лечения у пациентов II группы не показал статистически достоверных различий между генетически предсказанными быстрыми и медленными ацетиляторам.

Заключение. Определение фармакокинетики является более информативным подходом, чем генотипирование NAT2 при прогнозировании гепатотоксических реакций у больных туберкулезом.

СООТВЕТВИЕ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

Макарова С. И., Вавилин В. А., Кудряшов А. В.

ГУ НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск, Россия

Актуальность темы. Ариламин N-ацетилтрансфераза (NAT2) является ферментом, участвующим в метаболизме эндогенных и чужеродных соединений ариламидной природы, включая лекарственные препараты. Ген этого фермента высокополиморфен, в настоящее время известно более 52 его аллелей, которые содержат в себе от 0 до 4-х однонуклеотидных замен (SNP). В настоящее время известно 25 SNP для этого гена. Частоты встречаемости этих замен различны. В Российских популяциях наиболее часто встречающимися заменами являются C282T (0,279—0,347), C481T (0,388—0,442), G590A (0,268—0,317), A803G (0,395—0,428). Для многих лекарственных препаратов — субстратов NAT2, таких как ацетилсалициловая кислота, дапсон, дигидралазин, изониазид, прокаинамид, сульфаниламидные препараты, мезаламин, мапротилин, флутамид описаны различные гепатотоксические реакции. Добиться снижения риска побочных реакций при терапии этими препаратами можно учитывая статус ацетилирования пациента. Статус ацетилирования определяется по метаболизму тестового лекарства (сульфадимизин, изониазид, кофеин). Однако клиническая практика нуждается в предик-

тивных тестах, которые дадут возможность врачу сразу индивидуализировать терапию. Таковыми являются заранее выполненные генетические тесты, для которых надежно установлены соответствия между определенным полиморфизмом (мутацией) и его функциональным проявлением. Для большинства полиморфизмов такая связь в настоящее время не изучена. Оценка генотипа не требует применения тестовых препаратов, может быть произведена быстро и при развитии современных технологий дешево. Поэтому определение генотипов, ведущих к проявлению фенотипа медленного ацетилятора, является актуальной задачей.

Целью нашей работы была оценка соответствия статуса ацетилирования пациента, предсказанного по генотипу пациента, определённому по известным SNP, и, определённому непосредственно.

Материалы и методы. Было обследовано две группы пациентов: 100 детей, больных бронхиальной астмой, пациенты пульмонологического отделения 3 муниципальной детской больницы скорой помощи г. Новосибирска и 53 больных туберкулезом, пациенты НИИ Туберкулеза МЗ г. Новосибирска. В условиях стационара дети принимали утром



ТАБЛИЦА. Ассоциации генотипов по NAT2 с фенотипом быстрого ацелирования

Замена	Генотип	OR (ТБ)	р	OR (БА)	р
C282T	10	0,15	0,0028		
	00	8,67	0,0007		
C481T	11	<0,16	0,06	0,14	0,0044
G590A	11	<0,57	0,64	0,10	0,023
	10	0,25	0,034	0,77	0,145
	00	5,65	0,007	1,06	0,793
C282T–C481T	00 00	9,54	0,043		
	00 01	26,67	0,0004		
	01 01	0,07	0,0031		
C282T–G590A	00 00	10,80	0,0003		
	10 10	0,25	0,03		
C282T–A803G	00 01	12,00	0,003		
	10 10	0,06	0,002		
C282T–G857A	00 00	8,67	0,00079		
	10 00	0,26	0,03		
C481T–G590A	00 00	13,33	0,013	4,61	0,05
	11 00	<0,33	0,289	0,07	0,0038
C481T–A803G	10 10	32,14	0,0002		
G590A — A803G	00 10	5,75	0,017		
	10 10	0,08	0,008		
G590A — G857A	00 00	11,38	0,00019		
	10 00	0,25	0,032		
C282T–C481T–G590A	00 00 00	>9,54	0,04		
	00 10 00	26,67	0,00046		
	10 10 10	0,11	0,022		
C282T–C481T–A803G	00 00 00	>9,09	0,03		
	00 10 10	27,43	0,0006		
	10 10 10	0,08	0,006		
C481T–G590A–803G	00 00 00	9,09	0,05		
	10 00 10	6,29	0,01		
	10 10 10	0,13	0,046		
C282T–C481T–G590A–A803G	00 00 00 00	>9,09	0,05		
	10 10 00 10	28,57	0,0002		
	10 10 10 10	<0,13	0,037		

натошак дозу сульфадимезина (из расчёта 10 мг/кг веса тела). В порции мочи, собранной за 6 ч, определяли соотношение свободного и ацетилированного сульфадимезина. Для оценки фона брали пробы мочи до приема SDM. Ацетилсульфадимезин и сульфадимезин определяли методом ВЭЖХ в моче, собранной за 6 час. В 10 часов утра, больным туберкулёзом проводили венепункцию и отбирали 5 мл крови из вены, после чего внутривенно капельно в течение 40 минут вводили изониазид в дозе 12 мг/кг. Дальнейший забор крови проводился в 10 ч 40 мин после прекращения введения препарата через 40 мин, 3 час, 20 мин, 7 час, 20 мин и 24 час утра следующего дня. Определение концентраций изониазида, ацетилизониазида в сыворотке крови осуществлялось с помощью градиентной обращено-фазовой ион-парной ВЭЖХ, расчёт фармакокинетических параметров с помощью программы ASKID. Для генотипирования NAT2 определялись следующие замены: в группе больных бронхиальной астмой C481T и G590A, а в группе больных туберкулёзом кроме этих ещё и C282T, A803G и G857A с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты и их обсуждение. Наличие мутации мы обозначали цифрой 1, её отсутствие — 0, соответственно 11 или 00 — гомозигота, 10 — гетерозигота по данной мутации. В случае двух и более замен первые две цифры обозначают генотип по первой замене, следующие две — по второй и т.д. В таблице показаны ассоциации генотипов с фенотипом быстрого ацетилятора. Показаны лишь достоверные значения.

Видно, что дикие генотипы как ассоциированы в основном с фенотипом быстрого ацетилятора и начиная с определения трёх замен, не было выявлено ни одного индивида с фенотипом медленного ацетилятора. Гетерозиготные генотипы ассоциированы в основном медленного ацетилятора. Определение замены в 481 положении значительно повышает точность прогноза.

Заключение. Таким образом, одновременная оценка нескольких однонуклеотидных замен в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилирование, но даже одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилирования пациента.

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР C3435T ГЕНА MDR1 ПРОЯВЛЯЕТ ТЕНДЕНЦИЮ К АССОЦИИИ С РАЗВИТИЕМ ЭПИЗОДОВ ЧРЕЗМЕРНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Милованова В. В.^{1*}, Игнатьев И. В., Росса А. Р., Кропачева Е. С., Михеева Ю. А., Наумова Ю. В., Сычев Д. А., Панченко Е. П.

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора,

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова,

Институт клинической кардиологии РКНПК Росмедтехнологий, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Актуальность темы. При применении прямых антикоагулянтов, типичным представителем которых является варфарин, основным маркером эффективности и безопасности терапии служит показатель международного нормализованного отношения (МНО). Если МНО снижается менее 2,

терапия становится неэффективной — возрастает риск развития тромбоза. Если же показатель МНО выходит за пределы терапевтического диапазона в большую сторону, тогда значительно возрастает риск геморрагий — такое состояние называется чрезмерной гипокоагуляцией. При пос-



туплении в организм, варфарин абсорбируется из тонкого кишечника, затем с кровотоком поступает в печень, где осуществляется его метаболизм и терапевтическое действие (ингибирование субъединицы I комплекса редуктазы эпокси витамина К). Предполагается, что варфарин является одним из субстратов гликопротеина Р. Данный транспортер может замедлять всасывание варфарина из тонкого кишечника и одновременно осуществляет выброс неизмененного варфарина из гепатоцитов в желчь. Таким образом, пониженная активность гликопротеина Р может приводить к увеличению биодоступности варфарина, и, как следствие, к развитию нежелательных лекарственных реакций. На сегодняшний день полиморфный маркер С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, считается предиктором снижения активности данного мембранного транспортера в организме. В нашей работе мы оценивали перспективность использования данного генетического фактора для индивидуализации терапии варфарином у больных с мерцательной аритмией.

Цель исследования: оценить ассоциацию генетического полиморфизма гликопротеина Р с развитием эпизодов чрезмерной гипокоагуляции у больных с мерцательной аритмией, длительно принимающих варфарин.

Материалы и методы: 76 больным с постоянной формой мерцательной аритмии, длительно принимающим варфарин под контролем показателя МНО, проводили генетическое тестирование методом «полимерная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов» (ПЦР-ПДРФ) на образцах ДНК, выделенных из венозной крови стандартным фенольным методом с протеиназой К. Идентификация генотипов проводилась с использованием эндонуклеазы рестрикции 2 типа MboI. Проводилось сопоставление частот аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, в подгруппах с эпизодами чрезмерной гипокоагуляции и без таковых. Статистическая достоверность наблюдаемых различий оценивалась с помощью критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на подгруппы пациентов, у которых наблюдались эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (увеличение МНО выше 3), и на подгруппу пациентов без таковых. Соответственно, в двух данных подгруппах изучались частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1, а затем оценивалась достоверность наблюдаемых различий (см. табл.).

ТАБЛИЦА. Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 между подгруппами пациентов с эпизодами чрезмерной гипокоагуляции и без таковых

Генотип/ аллель	Подгруппа 1 N=44 (88)	Подгруппа 2 N=32 (64)	χ^2/p
СС	0,1136	0,1875	1,598 / 0,450
СТ	0,5909	0,6250	
ТТ	0,2955	0,1875	
С	0,4091	0,5000	0,898 / 0,343
Т	0,5909	0,5000	

В подгруппе пациентов с эпизодами чрезмерной гипокоагуляции (у которых наблюдались случаи выхода показателя МНО за пределы терапевтического диапазона) было 5 пациентов с генотипом СС (11,36%), 20 пациентов с генотипом СТ (59,09%) и 13 пациентов с генотипом ТТ (29,55%). В подгруппе, в которую входили пациенты без эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, обнаружено 6 носителей генотипа СС (18,75%), 20 — СТ (62,50%) и 6 — ТТ (18,75%). Что касается частоты аллелей полиморфного маркера С3435Т гена MDR1, то в первой подгруппе она составила 40,91% и 59,09% для аллелей С и Т, соответственно, а во второй подгруппе — 50% и 50%. Проверка достоверности наблюдаемых различий с помощью критерия χ^2 показала, что наблюдаемые различия являются статистически недостоверными ($\chi^2=1,598$, $p=0,450$ для генотипов и $\chi^2=0,898$, $p=0,343$ для аллелей, соответственно). Вместе с тем, можно говорить о тенденции к ассоциации, поскольку различия, все-таки, приближаются к 10%.

Вывод. Полиморфный маркер С3435Т гена MDR1 не ассоциирован с эпизодами чрезмерной гипокоагуляции у больных с мерцательной аритмией. Однако наблюдается тенденция к ассоциации, для ее проверки необходимо провести аналогичную работу на большем числе больных.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА 1E359LEU ГЕНА CYP2C9 У БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ФОНЕ ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (предварительные данные)

Обжерина А. Ю.^{1*}, Игнатъев И. В., Емельянов Н. В., Дмитриев В. А., Сычев Д. А., Муравьев Ю. В., Пантелеева Л. Р., Кукес. В. Г.

ММА им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Проблема нежелательных лекарственных реакций (НЛР) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) известна давно. Поиск возможностей прогнозирования и предотвращения их развития является чрезвычайно важной и актуальной задачей современной научной медицины, поскольку НПВП на сегодняшний день являются одними из наиболее эффективных лекарственных средств (ЛС) с обезболивающей и противовоспалительной активностью, и большая группа пациентов во всем мире нуждается в их регулярном и зачастую длительном приеме. Последние годы большой вклад в возможность прогнозирования риска развития НЛР вносит фармакогенетика — наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственное средство. Метаболизм НПВП происходит с участием ферментов, кодируемых геном CYP2C9. И уже есть некоторые неоднозначные данные зарубежных исследователей о том, что полиморфизм гена CYP2C9 оказывает влияние на риск развития НЛР НПВП (в частности, как одних из наиболее частых, эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их осложнений (кровотечение верхних отделов ЖКТ). Однако эти данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения, по возможности, в каждой отдельно взятой популяции.

Цель исследования. Выявление ассоциации между полиморфизмом гена CYP2C9 и возникновением побочных эффектов НПВС у больных с полиостеоартрозом.

Материалы и методы. На сегодняшний день в исследование включены 19 больных, страдающих ос-

теоартрозом, с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (данные подтверждены эндоскопически). Среди больных, включенных в исследование, 5 мужчин и 14 женщин, средний возраст около 55 лет. Больные принимают от 1 месяца до 7-ми лет диклофенак (14 человек), диклофенак + нимесулид (1 человек), диклофенак + мелоксикам (1 человек), диклофенак + индаметацин (1 человек), диклофенак + ибупрофен (1 человек), нимесулид (1 человек). Помимо рутинного клинического обследования проведено генотипирование больных по CYP2C9 методом ПЦР-ПДРФ, предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови. На первом этапе изучалось носительство генотипов по полиморфному маркеру 1E359Leu гена CYP2C9, поскольку этот полиморфный маркер связан с наибольшим снижением активности фермента биотрансформации НПВП CYP2C9.

Результаты. Носительство аллеля 359Leu гена CYP2C9 обнаружено у 3 (16%) из 19 обследованных больных. Учитывая, что в популяции московского региона носительство аллеля 359Leu гена CYP2C9 встречается с частотой 8%. Полученные результаты позволяют планировать параллельное определение других полиморфных маркеров гена CYP2C9, носительство которых также влияет на изменение метаболизма НПВП, что может повысить чувствительность исследования. Исследование продолжается.

Выводы. В ходе исследования выявлена тенденция к более высокой частоте аллеля 359Leu гена CYP2C9 у больных с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП по сравнению с общей популяцией.



РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЙ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ARG16GLY ГЕНА ADRB2, КОДИРУЮЩЕГО БЕТА2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ, С ВЕРОЯТНОСТЬЮ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Прилуцкий А. В., Сокова Е. А., Игнатъев И. В., Чилова Р. А.

Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора,

ММА им. И. М. Сеченова, ГКБ № 20, Москва, Россия

Введение. Преждевременные роды являлись и являются актуальной проблемой здравоохранения. Известно много социальных, психологических и физиологических факторов, способствующих прерыванию беременности. В последнее время обнаружено, что немалую роль в возникновении этого состояния играют и генетические факторы.

Материалы и методы. Поиск выполнялся в базе данных: MEDLINE. Мета-анализ проводился с помощью программы Review mAnager 4,2,6. (Cochrane Collaboration, 2006).

Были определены следующие ключевые слова:

1. preterm birth, preterm delivery, premature birth, premature delivery;
2. v2AR, Arg16;
3. polymorphism, genetic, allele, genetic polymorphism.

Результаты и их обсуждение. В мета-анализ были включены 3 клинических исследования, проведенные в период с 2002 по 2008 гг. [1, 2, 3]. Женщины в каждом из исследований подразделялись на основную группу — перенесшие преждевременные роды (до 37 недели беременности) 1 живым ребен-

ком; и контрольную группу — женщины, родоразрешившиеся 1 живым ребенком срочными родами. Исследования проводились на женщинах белой расы. Критериями исключения во всех случаях являлись пороки репродуктивной системы, урогенитальные инфекции, патология плаценты, злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, пороки развития ребенка. Во всех случаях проводилось генетическое тестирование по идентификации генотипов полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецепторы, и рассматривалась ассоциация данного маркера с риском преждевременных родов.

Гетерогенность работ, включенных в мета-анализ [2, 3], соответствует $p=0,78$, что при принятом уровне значимости, указывает на достаточную статистическую однородность исследований. (Рисунок 1). Мета-анализ двух работ посвященных этой проблеме указали на статистически достоверное наличие подобной связи: в результате объединенных данных: отношение шансов 0,01 [0,02; 0,4]. Однако следует отметить, что незначительный объем выборки основной группы снижает доверие к результатам проведенных исследований.

РИСУНОК 1. Результаты мета-анализа исследований ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 с вероятностью преждевременных родов

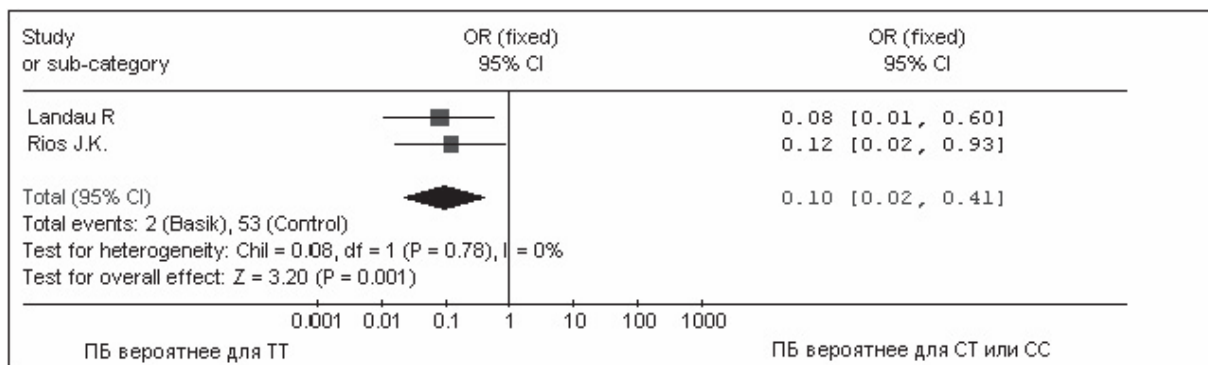


РИСУНОК 2. Результаты мета-анализа исследований ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 с вероятностью преждевременных родов

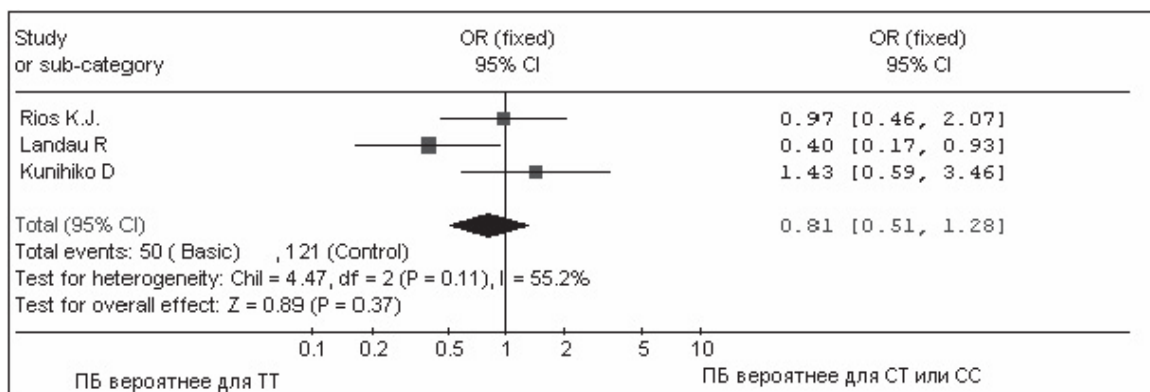


Рисунок 2 иллюстрирует противоречивые результаты работ разных авторов, изучавших ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 с вероятностью прерывания беременности. Гетерогенность работ, включенных в мета-анализ, соответствует $p=0,16$, что при принятом уровне значимости, указывает на недостаточную статистическую однородность исследований. Однако можно отметить, что отношение шансов, определенное по совокупному результату принятых в работу исследований 0,81 [0,51; 1,28] нельзя назвать статистически достоверным, так как доверительный интервал пересекает единицу по оси абсцисс.

Подобные разногласия можно объяснить малыми выборками, принятыми в исследование, полиэтилогичностью патологии, различающимся этническим составом групп.

Заключение: Вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена ADRB2 с вероятностью преждевременных родов в настоящее время нельзя считать решенным. Необходимо проведение дальнейших исследований на больших выборках, в различных этнических группах, с учетом уже известных предикторов прерывания беременности.

Литература:

1. Kunihiko D., Istvan S., Santosh V. et al. β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome // Journal of Perinatal Medicine. — 2004. — Vol. 32. — P. 413-417
2. Landau R, Xie HG, Dishy V, Stein CM, et al. Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery. // Am J Obstet Gynecol. — 2002. — Vol. 187. — P. 1294-1298.
3. Rhos J.C., McEwen J. G, Cuartas A. et al. Evaluaciyn del efecto de cuatro polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico β -2 en el parto pretérmino // Colomb. Med.. — 2008. — Vol. 56. — P. 7-15



ОЦЕНКА РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6 И MDR1 В РАЗВИТИИ НЛР, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Савельева М. И., Игнатъев И. В., Аведисова А. С., Канаева Л. С., Алдушин А. А., Сычев Д. А., Казаков Р. Е., Вазагаева Т. И., Захарова К. В., Дрожжин А. П., Дмитриева Т. Б., Кукес В. Г.

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия,

ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского Росздрава», Москва, Россия

Имеющиеся в литературе данные по клиническому применению тимоаналептиков не учитывают ряд факторов, в частности генетических, которые могут существенно менять их фармакокинетику, вызывая развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Так, G1846A является полиморфным маркером гена CYP2D6, отвечающим за функциональную активность изофермента цитохрома P-450 2D6, принимающего участие в метаболизме большинства антидепрессантов. Генотипы AA и частично GA относятся к нефункциональным и считаются фактором риска возникновения НЛР при применении антидепрессантов. C3435T является полиморфным маркером гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, транспортер лекарственных средств, в том числе и некоторых антидепрессантов. Генотип TT считается возможным фактором риска возникновения НЛР при применении антидепрессантов.

Цель исследования: Изучить ассоциации генотипов полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6, а также полиморфного маркера C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, с нежелательными лекарственными реакциями на антидепрессанты у больных с хроническими депрессивными расстройствами.

Материалы и методы: Для выявления взаимосвязи носительства аллельного варианта CYP2D6*4 с развитием НЛР при применении антидепрессантов было отобрано 78 пациентов с хроническими депрессивными расстройствами, 70 женщин (89,7%) и 8 мужчин (10,3%), средний возраст которых составил $41,4 \pm 13,7$ лет. Длительность применения антидепрессантов — от 7 дней до 2 месяцев. Все пациенты были рандомизированы на две группы: с наличием выраженных НЛР (НЛР+) и без выраженных НЛР (НЛР-). В первую группу (НЛР+) вошли 27 пациентов (39,1%), а во вторую (НЛР-) — 42 пациента

(60,9%). Обе группы статистически значимо не различались между собой по демографическим и клиническим показателям.

Для выявления взаимосвязи носительства аллельного варианта TT полиморфного маркера C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, с развитием НЛР при применении антидепрессантов было отобрано 85 пациентов с хроническими депрессивными расстройствами, 76 женщин (89,4%) и 9 мужчин (10,6%), средний возраст которых составил $41,5 \pm 13,2$ лет. Длительность применения антидепрессантов — от 7 дней до 2 месяцев. Все пациенты были рандомизированы на две группы: с наличием выраженных НЛР и без выраженных НЛР. В первую группу (НЛР+) вошли 35 пациентов (46,1%), а во вторую (НЛР-) — 41 пациента (53,9%). Обе группы статистически значимо не различались между собой по демографическим и клиническим показателям.

Идентификацию генотипов полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 изофермента CYP2D6, а также полиморфного маркера C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, проводили методом ПЦР-ПДРФ. Статистическая значимость наблюдаемых различий оценивалась с помощью критерия χ^2 . Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов, отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CI) рассчитывали по общепринятым формулам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования: Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по CYP2D6, что выявило наличие статистически достоверной корреляции между носительством аллельного варианта CYP2D6*4 (гетеро- и гомозиготы оценивались совместно) и наличием выраженных НЛР у пациентов с ХДР, принимающих антидепресс-

санты: $\chi^2=5,039$, $p=0,0248$, чувствительность 16 %, специфичность 56 %, PPV=36 %, NPV=30 %, OR=0,25 при 95 % CI: 0,08227–0,7597.

Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, что выявило наличие статистически достоверной корреляции между носительством генотипа ТТ и наличием выраженных НЛР у пациентов с ХДР, принимающих антидепрессанты: $\chi^2=3,979$, $p=0,0461$ против объединенной группы генотипов СС и СТ. Таким образом, нами обнаружена взаимосвязь генотипа С3435ТТ полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с развитием НЛР при примене-

нии антидепрессантов, при этом чувствительность 17 %, специфичность 58 %, PPV=47 %, NPV=24 %, OR=0,293 при 95 % CI: 0,09910–0,8664.

Вывод: Для снижения риска развития выраженных НЛР при применении антидепрессантов необходимо проводить генотипирование по аллельному варианту CYP2D6*4 изофермента CYP2D6 и по генотипу ТТ полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 гликопротеина-Р для персонализированного выбора тимоаналептика.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДЕТЕРМИНАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Сидоренкова Н. Б., Терентьева Н. В., Карпова Е. С., Костюченко Г. И., Зальцман А. Г., Кондакова Н. В., Криволицкая О. Ю., Гридчина А. В., Перевозчикова Т. В., Батанина И. А.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия,

КГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница», Барнаул, Россия,

НУЗ «ОКБ на станции Барнаул ОАО РЖД», Барнаул, Россия

Введение. Интенсивная исследовательская работа над проблемой генетических полиморфизмов, открывает широкие перспективы в переосмыслении и более глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования большинства известных болезней. Не является исключением и эссенциальная артериальная гипертензия — многофакторное заболевание, при котором генетические мутации рассматривают в комплексе с экзогенными факторами. В настоящее время дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, гемореологические нарушения, дислипидемия и другие изменения в системе гомеостаза являются важными маркерами риска развития наиболее значимых осложнений артериальной гипертензии, в том числе атеротромбоза [1]. Существующие на сегодняшний день данные о влиянии полиморфизма С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы

(MTHFR) на повышение плазменного уровня гомоцистеина и повреждающее действие на эндотелий сосудов, получены, в основном, в группах пациентов с уже развившимися осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний, таких как нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда [2, 3]. В то же время, частота встречаемости и степень активности данного полиморфизма у пациентов с артериальной гипертензией без развития ассоциированных состояний изучена недостаточно, что касается работников железнодорожного транспорта, то этот вопрос в литературе не освещен.

Целью нашего исследования является изучение распространенности и детерминантной активности полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с артериальной гипертензией, работающих на железнодорожном транспорте.



Материалы и методы. В исследование было включено 35 пациентов, мужского пола, в возрасте $50,6 \pm 5,9$ лет, работников ОАО «РЖД» Алтайского отделения Западно-Сибирской железной дороги с артериальной гипертонией 2 степени. У всех пациентов в семейном анамнезе наблюдалась отягощенная наследственность по артериальной гипертонии. В исследование не включались пациенты с сопутствующей патологией, требующие назначения дополнительной фармакотерапии. Диагноз артериальной гипертонии, ее стадии и степени, расчет риска развития осложнений определялись на основании современной классификации [4]. Для определения точковой мутации С677Т гена MTHFR, характеризующей нарушение активности данного фермента, использовалась полимеразная цепная реакция с последующей рестрикцией амплификатов и оценкой продуктов рестрикции методом электрофореза. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя диагностические наборы фирмы Axis, (Норвегия). Статистическую обработку результатов проводили стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета статистических программ «Biostat». Для оценки достоверности различий между значениями использовали t-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У работников железнодорожного транспорта уровень офисного артериального давления на момент включения в исследование составил: САД- $150,9 \pm 18,9$ мм.рт.ст; ДАД — $92,6 \pm 9,1$ мм.рт.ст. Кроме того, была выявлена большая распространенность факторов риска: курение — 62,8%, избыточная масса тела — 71,4%, дислипидемия — 46,8%. В 74,3% случаев диагностировано сужение артерий глазного дна, в 40% — гипертрофия левого желудочка, в 82,8% — ультразвуковые признаки атеросклероза сонных артерий. То есть, включенные в исследование пациенты, соответствовали 2 степени, II стадии артериальной гипертонии.

Генотипы полиморфизма С677Т гена MTHFR распределились следующим образом: гомозиготное носительство С аллеля (СС генотип) присутствовало у 19 пациентов (в 55,9% случаев); гетерозиготное носительство (СТ генотип) — у 11 пациентов (в 32,3% случаев); гомозиготное носительство Т аллеля (ТТ генотип) — у 4 пациентов (в 11,8% случаев). Следовательно, в исследуемой популяции преобладали гомозиготные носители С аллеля — так называемого «дикого типа». Встречаемость мутантного Т аллеля, детерминирующего сниженную энзиматическую

активность метилентетрагидрофолатредуктазы, составила 44,1%.

Далее у этих пациентов определяли плазменные концентрации гомоцистеина. Было получено, что содержание гомоцистеина у гомозиготных носителей С аллеля полиморфизма С677Т гена MTHFR составило $11,34 \pm 0,64$ мкмоль/л. У гетерозиготных и гомозиготных обладателей Т аллеля был выявлен достоверно больший уровень гомоцистеина — $15,33 \pm 0,57$ мкмоль/л ($p < 0,001$), по сравнению с представителями «дикого типа». Это свидетельствует о значимом вкладе генетически детерминированного обмена метионина в развитии гипергомоцистеинемии у данной категории пациентов.

Заклучение. У работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертонией 2 степени, II стадии, являющихся гетерозиготными и гомозиготными носителями Т аллеля полиморфизма С677Т гена MTHFR уже на ранней стадии развития заболевания выявлена гипергомоцистеинемия.

Литература:

1. Frosst P A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase/ P A Frosst, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, mAtthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van der Heuvel LP, Rosen R// Nat Genet — 1995 — №10. — С 98–111.
2. Родионов Р.Н. Современные представления о гипергомоцистеинемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний/ Родионов Р.Н., Лентц С.Р. // Артериальная гипертония — 2008. — №2. — С. 110-115.
3. Латифуллин И.А. Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертонии с точки зрения генетической предрасположенности к развитию заболевания /И. А. Латифуллин М.Г. Андреева, А. Н Аскарлова. Р.Г. Мухамадиева// Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2003. — №2. — С. 28-32.
4. 2007 Guidelines for the Arterial Hypertension. The Task Force for the mAnagement of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESA) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. — Vol. 25.-P. 1105-1187.

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР С3435Т ГЕНА MDR1, КОДИРУЮЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИН Р, АССОЦИИРОВАН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ЕЕ ПРЕРЫВАНИЯ

Сокова Е. А., Прилуцкий А. В., Игнатъев И. В., Чилова Р. А.

Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора, Москва, Россия

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

ГКБ № 20, Москва, Россия

Введение. Исследования последних лет показали, что транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном MDR1, локализуется на материнской и плодной стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, где он осуществляет активное выведение ксенобиотиков, в том числе и липофильных лекарственных средств из плодного компартмента, выполняя, таким образом, фетопротективную роль. В настоящее время показано, что ген MDR1 обладает полиморфизмом, а наиболее изученным и значимым является полиморфный маркер 3435С→Т, который может нарушать экспрессию и функцию гликопротеина Р.

Цель: изучить ассоциацию полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с неблагоприятными перинатальными исходами у женщин с угрозой прерывания беременности.

Материалы и методы. Работа проведена на базе послеродового отделения ГКБ №20. Дизайн исследования согласован с Региональным Этическим комитетом. В клиническое исследование были включены 81 пара мать-ребенок. Комплексное обследование беременных проводили по специально разработанной карте, в которую вносили данные анамнеза (паспортные данные матери и отца, антропометрия, аллергоанамнез, наследственность, перенесенные заболевания, вредные привычки), полный акушерский анамнез, включающий предыдущие беременности, особенности их течения, осложнения, способы родоразрешения. В карту обследования были включены сроки и способы родоразрешения в настоящую беременность и перинатальные исходы с клинической характеристикой новорожденных. Всем новорожденным проведена оценка по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте. Всем женщинам и новорожденным проводили генотипирование ме-

тодом ПЦР-ПДРФ на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов стандартным фенольным методом. Образцы крови для проведения генотипирования отбирали во время родов — у рожениц из кубитальной вены в количестве 1 мл и у плода из пуповины в количестве 1 мл.

Оценка статистической достоверности различий между группами в случае качественных показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат; в случае количественных — с использованием критериев Краскелл-Уолеса и Манн-Уитни. Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$.

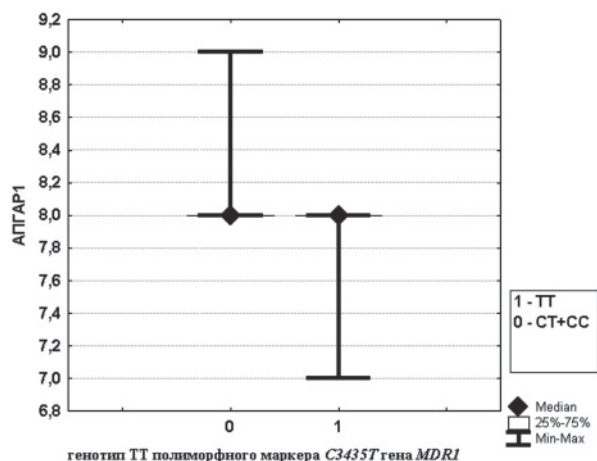
Результаты и их обсуждение. Ранее нами показано, что генотип ТТ и аллель Т по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 являются фактором риска развития прерывания беременности. Достоверных различий по частотам генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 между подгруппами у пациенток с угрозой прерывания беременности и без таковой и между подгруппами с развитием позднего гестоза и без такового не выявлено (p во всех случаях $> 0,05$).

В результате генетического тестирования по идентификации аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 новорожденных, получено следующее распределение генотипов: ТТ — у 16 (19,8%), СТ — у 57 (70,4%), СС — у 8 (9,9%).

У новорожденных, рожденных от женщин с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, отмечено более тяжелое состояние по шкале Апгар на первой минуте (от 7 до 8 баллов, 8,0 [7,5; 8,2]), по сравнению с новорожденными, рожденными от женщин с генотипами СТ и СС (шкала Апгар от 8 до 9 баллов, 8,0 [8,0; 8,1]). Однако к пятой минуте эти различия нивелировались (см. рис.).



РИСУНОК. Распределение новорожденных по результатам генетического тестирования идентификации генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 и состояния новорожденных по шкале Апгар



Нами не отмечалось достоверных различий по весу и росту новорожденных, рожденных женщинами с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1.

Заключение. Наличие у матери генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 ассоциировано с более тяжелым состоянием новорожденного, оцененного по шкале Апгар на первой минуте после рождения по сравнению новорожденными, рожденными от матерей с генотипами СТ и СС по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1. Однако эти различия нивелируются к пятой минуте. Для

оценки клинического значения ассоциации генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 беременной с более тяжелым состоянием новорожденного, оцененного по шкале Апгар на первой минуте после рождения, необходимы эпидемиологические и фармакоэпидемиологические клинические исследования в постнатальном периоде этих детей. Эти исследования необходимы для предсказания риска отклонений в постнатальном развитии и в плане проведения безопасной фармакотерапии лекарственными средствами, которые являются субстратами гликопротеина Р, а это сердечно-сосудистые средства, антибактериальные препараты, лекарственные средства, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции у матери и ребенка, опухолевых и многих других заболеваний.

Литература

1. Сокова Е. А., Прилуцкий А. В. Фармакогенетические аспекты угрозы прерывания беременности // Материалы второго съезда клинических фармакологов Сибирского Федерального округа с международным участием. — 2009 — с. 38-40.
2. Sokova H., Ignatev I., Prilutsky A. C3435T polymorphism in MDR1 gene is associated with the risk of threatened pregnancy interruption // Basic clinical pharmacology and toxicology. — 2009;7(4):421-422.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ОКИСЛЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЕННОГО ПО ПРЕПАРАТУ-МАРКЕРУ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОМЕПРАЗОЛА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Степченко А. А., Филлипенко Н. Г., Прибылова Н. Н., Мищенко Е. В., Поветкин С. В., Григорьева Т. М.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Курск, Россия

Введение. Для назначения индивидуальных схем препаратов необходима оценка функционального состояния микросомальных ферментов печени у людей.

CYP2C19 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме ингибиторов протонной помпы (ИПП), в связи с чем изучение его генного полиморфизма привлекает внимание исследователей для оценки эффективности и безопасности применения этой фармакологической группы и разработки практических рекомендаций по индивидуальному выбору препарата для конкретного больного. Наряду с CYP2C19, в метаболизме ИПП принимают участие и другие изоферменты, в частности, CYP3A4.

Цитохром P450 не один фермент, а целое суперсемейство изоферментов с одинаковой каталитической активностью и различной субстратной специфичностью (Сибиряк С. В., 2003). Существует ряд прямых и косвенных методов определения активности этих ферментов. В этой связи перспективным представляется изучение межиндивидуальных различий скорости окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью (ЯБ) с использованием тест-препаратов, одним из которых является эуфиллин. Эуфиллин метаболизируется с помощью изофермента CYP1A2, по определению активности которого можно косвенно судить об активности других изоферментов, метаболизирующих омепразол, и о фенотипе окислительного метаболизма в целом. Это позволит оптимизировать методы терапии, решить проблемы индивидуализации антисекреторной терапии.

Цель исследования. Сопоставить клинический эффект омепразола при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с исходными показателями скорости окисления препарата — маркера эуфиллина.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 больных язвенной болезнью двенадцати-

перстной кишки (14 мужчин и 11 женщин, средний возраст 32 года), получавших монотерапию в виде омепразола в дозе 40 мг/сут. В группе обследованных больных ЯБ было проведено исследование фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации препарата-маркера эуфиллина. Использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного университета методика определения эуфиллина в биожидкостях (слюна), с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Скорость окислительных процессов устанавливали путем определения у испытуемых в течение суток концентрации эуфиллина в слюне через 3, 5, 7, 10, 12, 24 часа после его перорального приема в дозе 2 мг/кг, с последующим расчетом параметров фармакокинетики препарата. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации эуфиллина ($T_{1/2}$). Границы фенотипических групп: $T_{1/2} < 9$ час — «быстрые», $T_{1/2} = 9-15$ час — «медленные» и $T_{1/2} > 15$ час — «очень медленные» окислители. Также оценивались некоторые фармакокинетические параметры эуфиллина: V — общий объем распределения и AUC — площадь под кривой концентрация-время. Эуфиллин, по инструкции по медицинскому применению, не противопоказан больным язвенной болезнью, указано только осторожное его использование при данной патологии. Однократное его использование для выполнения целей нашего исследования одобрено этической комиссией университета и не вызывало нежелательных реакций и побочных эффектов у обследуемого контингента. Изучение полиморфизма гена CYP2C19 в цели исследования не входило.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что среди 25 человек, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, быстрый фенотип окисления определен у 7 больных

**ТАБЛИЦА.** Распределение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по скорости окислительного метаболизма в зависимости от клинического эффекта омепразола

Синдромы заболевания	Фенотип окислительного метаболизма			Достоверность различий, p		
	«быстрый»	«медленный»	«очень медленный»	1-2	1-3	2-3
Болевой, дни	4,8 ± 1,23	2,2 ± 1,03	1,8 ± 1,12	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,05
Диспепсический, дни	5,1 ± 1,14	2,5 ± 1,43	2,1 ± 1,21	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,05

(28 %), медленный фенотип окисления — у 14 пациентов (56 %), у 4 больных обнаружен очень медленный фенотип окисления (16 %).

Сопоставление сроков купирования основных симптомов с исходными показателями окисления выявил следующие закономерности: в группе больных с быстрым фенотипом окисления прием омепразола в дозе 40 мг/сут приводил к значительно позднему развитию клинического эффекта по сравнению с группой «медленного фенотипа окисления» (см. табл.).

У пациентов с очень медленным фенотипом окисления в первые же дни появились такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение, сонливость. Купирование основных симптомов произошло в среднем значительно раньше, чем у больных с быстрым фенотипом окисления. Фармакотерапия омепразолом оказалась наиболее эффективной в группе больных с медленным фенотипом окисления, где клинический эффект был достигнут ко 2-3 дню приема препарата. Побочных эффектов в этой группе больных зарегистрировано не было.

У больных язвенной болезнью установлено достоверное влияние фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации

препарата — маркера эуфиллина на выраженность клинического эффекта ингибитора протонной помпы. Определена достоверная корреляционная связь показателя регресса болевого синдрома с некоторыми фармакокинетическими параметрами эуфиллина: V ($r=0,43$, $p<0,05$), AUC ($r=0,48$, $p<0,05$) у больных с язвенной болезнью.

Заключение. Наличие медленного фенотипа окисления у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол, позволяет ожидать выраженный клинический эффект в краткие сроки. Наличие очень медленного фенотипа окисления позволяет предполагать быстрое возникновение побочных эффектов при применении средних доз препарата, в связи с чем суточная доза препарата должна быть уменьшена. При быстром фенотипе окисления средние дозы могут не оказать необходимого клинического эффекта, и поэтому точную дозу омепразола у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Определение скорости окислительного метаболизма препарата в печени позволяет индивидуализировать фармакотерапию омепразолом больных язвенной болезнью.

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАПТОГЛОБИНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ.

Чернов Ю. Н., Батищева Г. А., Котельникова Т. Е.

Кафедра клинической фармакологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко,

НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», Россия

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении артериальной гипертонии (АГ), у отдельных пациентов добиться адекватного гипотензивного эффекта не всегда удается. При этом частота резистентных форм АГ варьирует в широких пределах от 3 до 25 % (Гуревич М. А. 2006). Выделяют генетические маркеры менее бла-

гоприятного течения АГ и высокого риска развития, резистентных к лечению форм. Одним из легко определяемых генетических маркеров, является белок острой фазы гаптоглобин сыворотки крови, рассматриваемый как ген-кандидат влияющий на развитие и течение эссенциальной гипертонии. Различают типы Нр, связанные с полиморфизмом

его гена — гомозиготные носители двух аллелей Hр1 (тип Hр 1-1), гомозиготные носители двух аллелей Hр2 (тип Hр 2-2) и гетерозиготные носители двух аллелей гаптоглобина (тип Hр 2-1). В настоящее время получены данные, позволяющие рассматривать фенотип Hр (тип Hр 2-2), как генетический маркер более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также менее благоприятного течения кардио-васкулярных заболеваний (J. R. Delanhe [et al] 1995). Наряду с определением генотипа Hр, клиническое значение имеет определение его концентрации в сыворотке крови у больных АГ, что позволяет получить дополнительную информацию об уровне белков острой фазы. Среди факторов, имеющих значение для развития сердечно-сосудистой патологии, существенное место занимает также повышенное потребление поваренной соли. Об уровне потребления ионов натрия с пищей у больных АГ можно косвенно судить по порогу вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС). Ряд исследователей связывают наличие солечувствительности с уровнем Hр и полиморфизмом его гена. Полиморфизм гаптоглобина связан с наличием солечувствительности, вследствие влияния на уровень ионтранспортной функции (натрий—литиевым транспортом) плазматической мембраны клеток, дефекты которых играют ключевую роль (Ю. В. Постнов, 1998) в развитии АГ.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности гипотензивной терапии у лиц трудоспособного возраста, связанных с движением поездов с учетом генетических особенностей.

Материалы и методы. Обследовано 79 железнодорожников ст. Воронеж 1 Юго-Восточной железной дороги (машинисты, помощники, диспетчеры, проводники), страдавших АГ I—II ст. и 31 здоровых лиц, имевших нормальные показатели артериального давления (АД). Группы были сопоставимы по возрасту и стажу работы на железнодорожном транспорте. Фармакологическая коррекция АГ проводилась препаратами атенолол (n=38) в дозе 50-100 мг/сутки или лизиноприл (n=41) в дозе 5-20 мг/сут. Гипотензивные препараты применялись в режиме монотерапии, в амбулаторных условиях, без отрыва от основной производственной деятельности. Контроль эффективности и безопасности терапии осуществлялся через 2 и 4 недели наблюдения с коррекцией режима дозирования и последующим наблюдением участковым терапевтом. Критериями эффективности являлось достижение целевого уровня АД ($\leq 140/90$ мм.рт.ст.) или снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) на 10% и более от исходного уровня.

Для определения генетически детерминированных трех типов Hр использовали электрофорез Hр-образцов в 7,5% полиакриламидном геле по стандартной методике (Davis B. J 1964) с последующим выявлением специфической окраски зон пероксидазной активности (ПО-активности). Гели высушивали на стеклянных пластинах в растворе спирта: глицерин (1:1), затем сканировали с разрешением 300 dpi в течение 4–8 секунд. У всех исследуемых определяли порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по модифицированной методике R. Henkin (1963) и определение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови (И. И. Геронимус, 1968).

Результаты исследования. При сравнении распределения типов гаптоглобина (Hр) установлено, что в группе лиц с АГ, по сравнению со здоровыми пациентами, наблюдалось увеличение типа Hр 2-2, наряду с уменьшением доли типа Hр 1-1, который преобладал у здоровых лиц. Тип Hр 1-1 обнаружен у 48,1% больных АГ, что в 1,7 раз было меньше, чем у здоровых железнодорожников. Прогностически неблагоприятный тип Hр 2-2 обнаружен лишь у 1 человека (3,2%) с нормальными показателями АД. Среди железнодорожников, страдавших АГ, напротив, выявлено 13 пациентов (16,5%) с гаптоглобином типа Hр 2-2 и 28 лиц (35,4%) — гетерозиготных носителей двух аллелей гаптоглобина (тип Hр 2-1), что превышало соответствующие показатели здоровых лиц.

При исследовании количественного содержания гаптоглобина (Hр) было обнаружено, что в группе здоровых пациентов уровень Hр у лиц с типом гаптоглобина 1-1 и 2-1 соответствовал нормальным значениям — 91-141 мг%. Количественный уровень гаптоглобина среди пациентов, страдающих АГ, с типами Hр 1-1; 2-1 и 2-2, по сравнению с контрольной группой и составил $154,2 \pm 5,7$ мг%, $170,8 \pm 7,1$ мг% и $169,3 \pm 9,2$ мг% соответственно.

Определение вкусовой чувствительности к поваренной соли, позволило выявить в контрольной группе у лиц с типом Hр 1-1 и 2-1 преобладание низкого (концентрация раствора NaCl=0,08% и менее) и среднего ПВЧПС (концентрация раствора NaCl=0,16%) — в 80 и 74% соответственно. Напротив, среди больных АГ отмечено преобладание высокого ПВЧПС (концентрация раствора NaCl > 0,32%), который выявлен у 55% пациентов с типом Hр 1-1, у 77% пациентов с типом Hр 2-1, а среди пациентов с типом Hр 2-2 данный ПВЧПС имели практически все пациенты — 92%.

Клиническое наблюдение пациентов через 4 недели фармакотерапии показало, что достижение целевого уровня АД $140/90$ мм.рт.ст. имелось при лечении атенололом у 84,2% больных, при приеме



лизиноприла у 85,3% пациентов. При этом у пациентов, достигших целевых цифр, определялись преимущественно генотипы Нр 1-1 и Нр 2-1, и не было ни одного случая выявления генотипа Нр 2-2. В результате исследования была выделена группа пациентов ($n=13$), у которых достичь целевых цифр АД ($\leq 140/90$ мм. рт. ст.) не удалось, из них 6 человек получали атенолол в суточной дозе 100 мг/сут. и 7 пациентов — лизиноприл в дозе 20 мг/сут., что потребовало добавления второго гипотензивного препарата индапамид в дозе 1,5 мг/сут.

При исследовании содержания гаптоглобина у больных с типом Нр 2-2 через 4 недели лечения уровень гаптоглобина оставался на прежних значениях и составлял $169,5 \pm 16,6$ мг% при исходном значении $168,5 \pm 14,9$ мг%, тогда как, у больных АГ с типом Нр 1-1 и Нр 2-1 на фоне эффективной гипотензивной терапии отмечалось снижение уровня гаптоглобина с $159,1 \pm 7,6$ мг% до $146,3 \pm 11,6$ мг% и с $171,8 \pm 10,1$ мг% до $160,3 \pm 9,4$ мг% соответственно.

Обсуждение результатов. Результаты проведенного исследования показали важность определения генетического полиморфизма белков при патологии сердечно-сосудистой системы. Выделение в резуль-

тате комплексного обследования группы больных АГ, имевших прогностически неблагоприятный тип Нр 2-2, выраженные изменения солевой чувствительности, повышение концентрации Нр в сыворотке крови имеет практическое значение в железнодорожной медицине для определения лиц, требующих обязательного диспансерного наблюдения. Определение повышенной концентрации Нр у больных АГ указывает на дисбаланс метаболических процессов в организме при возможном участии белков острой фазы в формировании эндотелиальной дисфункции.

Выводы. Определение высокого порога солевой чувствительности (концентрация раствора $\text{NaCl} \geq 0,32\%$) в сочетании с генотипом Нр 2-2 имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных, которые представляют группу высокого риска развития устойчивых к фармакотерапии форм артериальной гипертензии. Это имеет важное значение у работников железнодорожного транспорта для определения дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и может использоваться в работе дорожной врачебной экспертной комиссии при решении вопроса профессионального отбора.

ОПЫТ РАБОТЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РОССИЙСКОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ (РДКБ)

Ваганов Н. Н., Белоусов Ю. Б., Бологов А. А., Костылева М. Н., Грацианская А. Н.,
Постников С. С., Татаринцев П. А.

Российская Детская Клиническая Больница, Москва, Россия,

Российский Государственный Медицинский Университет, кафедра клинической фармакологии, Москва, Россия

Актуальность: органы фармаконадзора всех стран сталкиваются с проблемой недосообщений. РДКБ располагает всеми профессиональными и техническими возможностями для обеспечения работы по выявлению неблагоприятных побочных реакций (НПР). В настоящее время в РДКБ организована система спонтанных сообщений о подозреваемых НПР, а также система активного мониторинга (АМ) безопасности отдельных лекарственных средств (ЛС).

Цель исследования: обеспечить выявление НПР и сообщения о них в федеральный центр по фармаконадзору, а также накопление данных по безопасности ЛС, применяемых «off label».

Материалы и методы: метод спонтанных сообщений предполагает заполнение карты-извещения о подозреваемых НПР. Заполненные карты-извещения отправляются в Федеральный центр заказным письмом. Список ЛС для АМ включает фторхинолоны (ФХ), ингибиторы протонной помпы (ИПП), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов 2 типа, бета-интерфероны (БИ). При назначении ЛС из списка, клинический фармаколог заводит и постепенно заполняет карту, в которую вносит все медицинские «события», происходящие с пациентом в период лечения ЛС, независимо от того, считает ли он это событие связанным с приемом ЛС или нет. Карта для АМ была переведена и адаптирована нами по образцу используемой для АМ в Великобритании.

Результаты: за 3 года получено 152 спонтанных сообщений из 20 клинических отделений. Больше всего сообщений (79) мы получили на антибактериальные препараты, на втором месте — антиконвульсанты (29 сообщений), что совпадает с общемировыми тенденциями. Из 152 сообщений 4,6% (7 случая) были расценены как серьезные: 1 — аплазия костного мозга (6-меркаптопурин); 1 — хинолоновая артропатия (пемфлосацин); 2 случая — анафилактический шок (цефтриаксон), 1 — анафилактический шок (ропивакаин), 1 — гемолитическая почка (парацетамол),

1 — агранулоцитоз (купренил). При анализе спонтанных сообщений выяснилось, что в 53 случаях из 152 у пациентов отмечался отягощенный аллерго- и лекарственный анамнез, в 67 случаях препарат был отменен, в 6 случаях удалось, маневрируя дозой, сохранить назначение. Более, чем в половине случаев, (79) неблагоприятная реакция потребовала назначения дополнительного лечения.

В соответствии с имеющимися инструкциями, все полученные извещения мы отсылали в Федеральный институт безопасности лекарственных средств.

В рамках программы АМ было получено и проанализировано 207 карт. Сообщения касались ФХ, ИПП, ингибиторов АПФ, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов 2 типа. Анализ сообщений показал, что все ЛС назначаются обоснованно, длительно, неблагоприятные реакции при их применении встречаются редко.

Заключение: на сегодняшний день можно уверенно сказать, что система спонтанных сообщений в РДКБ работает. Главным результатом мы считаем увеличение количества сообщений по сравнению с первым годом работы. Для выводов по АМ данных на сегодняшний день недостаточно, но по мере накопления данных мы планируем представлять врачам результаты и предлагать на их основании пути оптимизации фармакотерапии.



ФАРМАКОНАДЗОР В УКРАИНЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Викторов А. П., Матвеева Е. В., Логвина И. А.

ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, Киев, Украина

Введение. Осуществление надзора за безопасностью лекарственных средств (ЛС) при их медицинском применении является одним из основных направлений в реализации национальной политики в области лекарств во всех странах мира, включая и Украину. Международный и национальный регуляторный механизм надзора за безопасностью ЛС получил название — фармакологический надзор (ФН). В Украине до 1995 г системы фармаконадзора не существовало. В 1995 г проблемой безопасного применения ЛС и созданием современной системы фармаконадзора начало заниматься подразделение Фармакологического комитета МЗ Украины — Центр побочного действия ЛС. Сегодня осуществление контроля за безопасностью лекарств возложено на ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины — ее структурное подразделение Управление послерегистрационного надзора.

Цель: анализ функционирования системы ФН в Украине.

Материалы и методы. Сбор информации о побочных реакциях (ПР) ЛС в Украине осуществляется методом спонтанных сообщений. Эта деятельность регламентирована соответствующим приказом МЗ Украины (от 27.12.2006 г. №898).

Результаты и их обсуждение. На протяжении последних 5 лет количество сообщений о ПР ЛС, которые поступают от врачей Украины, значительно выросло в сравнении с первыми годами осуществления ФН. Так в 2008 г. поступило свыше 7 000 сообщений о ПР ЛС. На сегодня национальная база данных о ПР ЛС содержит более 31500 сообщений о ПР ЛС.

Вертикальная система информирования: от врача и руководителя лечебно-профилактического учреждения к регуляторным органам (Управление послерегистрационного надзора ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины) с привлечением статистической государственной отчетности о ПР ЛС начала приносить определенные результаты, что позволило принять ряд регуляторных решений. Существенно ограничено медицинское применение таких препаратов: гентамицин, метамизол натрия (анальгин), дезинтоксикационных растворов, содержащих низкомолекулярный поливинилпирролидон. Запрещено медицинское

применения гемодеза, препаратов кава-кава, циметидина, фурациллина для внутреннего применения.

Только в течении 2006–2008 г. г. запрещено применение препаратов:

- эуфиллина, содержащего стабилизатор этилендиамин;
- рофекоксиба в суточной дозе более 50 мг, а также у лиц с повышенным риском со стороны сердечно-сосудистой системы (перенесенными инфарктами, инсультами, клиническими формами прогрессирующего атеросклероза), в возрасте более 65 лет;
- препараты нимесула запрещены к применению у детей до 12 лет, у пациентов с лихорадкой, гриппоподобными симптомами, при заболеваниях печени и почек, при алкоголизме и наркозависимости, одновременное применение с другими потенциально гепатотоксичными препаратами. Значительно ограничены показания к их применению, в связи с чем препараты нимесулида используются только при: острой боли, симптоматическом лечении остеоартроза с болевым синдромом, первичной дисменорее;
- тиоридазин ограничена высшая суточная доза (не более, чем 300 мг); ограничены показания к его применению — приграничные психические состояния, психоневротические состояния, нарушения психики алкогольного генезу.

Хотелось бы отметить, что происходит становление системы фармаконадзора в представительствах и на производстве, где назначены сотрудники, соответствующей квалификации (врач или провизор), в обязанности которых входит создание, контроль и поддержка функционирования системы сбора и оценки данных о ПР производимых ЛС, а также информирование регуляторных органов о случаях серьезных ПР, создание и предоставление регулярно обновляемых отчетов по безопасности ЛС. Осуществление фармаконадзора производителем ЛС обусловлено не только юридическими и международными нормами, но и этическими принципами, т.е. политикой компании. Так, по данным собствен-

ных служб фармаконадзора, компании добровольно изымают препараты, у которых соотношение риск/польза смещается в сторону риска или вносят изменения/дополнения в инструкции для медицинского применения ЛС на основании рекомендаций экспертных органов, учитывая данные исследований и сигнальной информации.

Только в течении 2007–2008г. Управлением послерегистрационного надзора было проведено 5 обучающих семинаром по вопросам организации системы фармаконадзора на производстве (в представительстве), изданы методические рекомендации «Принципы составления и порядок предоставления информации о ПР ЛС».

Заключение. Однако система ФН нуждается в дальнейшем усовершенствовании, поиске новых подходов к получению информации о ПР ЛС и развития в связи с теми задачами, которые стоят вообще перед системой здравоохранения относительно улучшения качества оказания медпомощи и внедрение формулярной системы. Одним из направлений развития ФН является внедрение мониторинга стационаров по вопросам эффективности и безопасности ЛС — составной внедрения формулярной системы в Украине, обеспечения действенности Национального формулярного руководства, рационального применения ЛС и создания формуляров на локальном уровне.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ — МОЖНО ЛИ ИЗБЕЖАТЬ РАЗВИТИЯ И СКОЛЬКО СТОИТ КОРРЕКЦИЯ?

Викторов А. П., Матвеева Е. В., Яковлева Л. В., Логвина И. А.

ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, Киев, Украина

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Цель: анализ случаев лекарственной аллергии в Украине, информация о которых получена методом спонтанных сообщений и разработка подходов к профилактике лекарственной аллергии в Украине.

Материалы и методы. Управлением послерегистрационного надзора ГП «Государственный фармакологический центр» (Центр) МЗ Украины был проведен анализ информации о побочных реакциях (ПР) лекарственных средств (ЛС), полученной от врачей в 2008г.

Результаты и их обсуждение. Следует отметить, что 96,5% ПР ЛС, информация о которых поступила в 2008г. в Центр, были ожидаемыми, т.е. указанными в инструкции для медицинского применения ЛС, лишь 3,5% ПР были неожиданными, т.е. на момент выявления о них не было указано в информации о ЛС. Последнее преимущественно связано не столько с новыми негативными свойствами ЛС, сколько с редакционными недостатками при составлении инструкций для медицинского применения. Довольно часто в инструкции отмечаются обобщающие термины, которые нуждаются в более развернутом толковании. Например, в тексте отмечается, что препарат может послужить причиной развития аллергических реакций, а в реальной

медицинской практике они проявляются в разных формах: поражением кожи в виде разнообразных высыпаний: эритематозных, папулезных, и т.п., ангионевротическим отеком, бронхоспазмом и др. Поэтому симптомы, которые характерны определенному симптомокомплексу должны быть тщательно прописаны в инструкции для медицинского применения ЛС.

В подавляющем большинстве (60,03%) сообщений о неблагоприятных следствиях ЛС любых групп речь шла об аллергических ПР. Можно ли было избежать возникновения аллергических ПР или уменьшить их количество? Вопрос довольно сложный. Дело в том, что аллергические ПР не зависят от дозы, при повышенной чувствительности организма к ЛС возникают даже на минимальные дозы препарата, часто являются серьезными, их трудно предусмотреть, для них характерна высокая летальность, они встречаются при любом способе введения ЛС.

Учитывая указанное выше для предотвращения их возникновения имеют значение такие превентивные мероприятия:

- перед проведением фармакотерапии нужно тщательно собирать и проводить оценку аллергологического анамнеза пациента;



- выполнять рекомендации, которые содержатся в инструкции для медицинского применения, а именно, не использовать препарат лицам, у которых есть повышенная чувствительность к препарату и/или его компонентам;
- перед парентеральным применением терапевтической дозы антибиотиков и местных анестетиков проводить определение индивидуальной чувствительности организма к ЛС, путем проведения пробы на индивидуальную чувствительность в соответствии с действующими нормативными документами Украины. В подавляющем большинстве случаев таким образом можно избежать развития тяжелых проявлений аллергических ПР;
- в инструкциях для медицинского применения антибиотиков и местных анестетиков для парентерального применения следует указать о необходимости проведения пробы на определение индивидуальной чувствительности к этим ЛС перед введением терапевтической дозы.

На протяжении 2008г. в Центр поступило 31 сообщение о ПР, которые возникли при проведении проб на индивидуальную чувствительность к ЛС, которые не требовали назначения дополнительных препаратов для коррекции ПР. Подавляющее большинство (54,8%) проб была положительной на парентеральное применение антибиотиков, 6,5% — местных анестетиков.

В 2008г. в Центру поступила информация о 111 случаях анафилактического шока, который в 21,62% случаев возник на фоне применения антибиотиков, 18% — местных анестетиков, 11,7% — перфузионных растворов. При этом во всех случаях не проводились

пробы на определение индивидуальной чувствительности к ЛС.

По данным сообщений лишь 5,2% больных, у которых развились ПР, имели отягощенный аллергологический анамнез.

Тот факт, что врачи при назначении фармакотерапии не учли и не оценили надлежащим образом аллергологический анамнез, пренебрегли простым методом определения уровня чувствительности пациента к ЛС дорогого стоит.

Так, почти в 64,6% случаев при развитии ПР требовалось проведение дополнительной фармакотерапии для улучшения состояния пациентов. Только купирование проявлений аллергических ПР нуждалось в фармакологической коррекции в 45,4% случаев. Результаты фармакоэкономической оценки купирования анафилактического шока показали, что сумма затрат на одни сутки лечения для одного пациента в случаях назначения глюкокортикоидов и противогистаминных средств колебалась в пределах от 3,31 грн., до 140,32 грн. — если применяли не только глюкокортикоиды и противогистаминные средства, но и адреномиметики, сердечные гликозиды, противоаритмические, витаминные препараты, перфузионные растворы, средства, влияющие на свертываемую систему крови, сорбенты. Учитывая, что всего в 2008г. поступило лишь 111 сообщений о случаях анафилактического шока, то можно считать, что реальные размеры дополнительных затрат на купирование ПР значительно преобладают предусмотренные бюджетом средства на лечение основной патологии.

Заключение. Изложенное выше свидетельствует о необходимости общих усилий врачей и производителей ЛС в реализации мероприятий, которые будут способствовать улучшению качества жизни пациентов.

К ВОПРОСУ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Горбачева Е. В.

Дальневосточный государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Хабаровск, Россия

Введение: проблема безопасности фармакотерапии становится особенно актуальной в последнее время. По данным различных авторов, побочные реакции возникают у 5–30% больных, принимающих

различные лекарственные средства (ЛС). В 3–10% случаев побочные эффекты являются причиной обращения к врачу и госпитализации, а 3–4% больных нуждаются в интенсивной терапии [1, 2, 3, 5]. Дан-

ные о частоте регистрации нежелательных побочных реакций (НПР) у детей в России практически отсутствуют. Между тем, например, в США побочные эффекты ЛС у детей развиваются гораздо чаще, чем у взрослых, и составляют примерно 13%. Около 21% от общего количества госпитализированных в стационар детей страдают от лекарственных осложнений [2, 4].

Цель: выявить частоту регистрации НПР на лекарственные средства, которые послужили причиной госпитализации детей в стационар, а также характер и тяжесть проявлений осложнений фармакотерапии.

Материалы и методы: Исследование проводилось в МУЗ «Детская инфекционная клиническая больница» им. А. К. Пиотровича г. Хабаровска. Проведен ретроспективный анализ 5191 историй болезни детей, находящихся на лечении в стационаре в 2007 году. Было проанализировано 33 истории болезни, в которых были выявлены НПР на лекарственные препараты при первичном обращении и госпитализации больного в стационар. Во всех этих случаях причиной госпитализации стало осложнение фармакотерапии, назначенное в амбулаторно-поликлинических условиях, в связи с остро возникшим инфекционным заболеванием. Средний возраст детей составил $2,6 \pm 0,46$ лет.

Результаты и их обсуждение: в 75% случаев стартовая терапия, которая привела к развитию НПР, с последующей госпитализацией в стационар, была рациональной. В остальных случаях назначение лекарственных средств признано не обоснованным, так как это были больные с типичными клиническими проявлениями ОРВИ, которые получали антибиотики. Развитие НПР происходило через $2,04 \pm 0,22$ дня от начала применения препаратов. Среди ЛС, которые вызвали развитие НПР, в подавляющем большинстве были нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 17 (52%) и антибактериальные препараты — 12 (36%), в остальных случаях использовались биологически активные добавки. Из группы НПВС наиболее часто НПР зарегистрированы на препарат «Нурофен» (46%), из группы антибиотиков — на «Амоксиклав» (59%). В подавляющем большинстве (91%) у детей отмечено развитие нежелательной побочной реакции — типа В. Как правило это были проявления в виде различных высыпаний на коже. В 24% случаев зарегистрирована — токсико-аллергическая реакция. У одного ребенка (возраст 7 лет, диагноз: ОРВИ) диагностирован ангионевротического отека на прием ацетилсалициловой кислоты, примечателен тот факт, что данный препарат не разрешен к примене-

нию в педиатрической практике и у ребенка уже был отягощен лекарственный анамнез на прием НПВС. В 15% случаев наблюдался гастроинтестинальный синдром, на такие препараты как: «Фуразолидон», «Супракс», «Парацетамол», «Нурофен», «Макропен». В 85% проявления НПР можно было расценивать как средней тяжести, то есть после отмены препарата, возникла необходимость назначения лекарственных средств по коррекции возникших осложнений. В 12% — наблюдалась легкая форма, при которой достаточно было только отменить ЛС и проявления осложнения купировались самостоятельно. В 3% — тяжелая форма или «серьезная», что потребовало проведения интенсивной терапии, с использованием глюкокортикоидов, инфузионной терапии. Длительность сохранения НПР составила $3,16 \pm 0,33$ дня. После проведенной терапии 26 (79%) больных выписаны с полным выздоровлением и только у 7 (21%) отмечались остаточные проявления в виде угасающей сыпи.

Выводы: НПР чаще возникают у детей раннего возраста, в среднем развиваются в первые два дня использования препаратов и сохраняются в течение трех дней. Причиной госпитализации детей с инфекционной патологией в случае развития НПР являются реакции типа «В». Лидирующее место по частоте развития НПР в педиатрической практике занимают НПВС и антибактериальные препараты.

Литература:

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. — М.: Медицина, 2008. — 47°С.
2. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия (руководство для врачей). — М.: Медицина, 2003. — 53°С.
3. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н. Осложнения фармакотерапии. — М.: Медицина, 2003. — 544с.
4. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1056с.
5. Лепяхин В. К., Стуров Н. В., Астахова А. В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения//Трудный пациент. — 2008. — №8. — С. 6-12.



МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Горячкина К. А., Колбин А. С., Андреев Б. В., Бурбелло А. Т., Бабак С. В.

Региональный Центр Мониторинга Безопасности Лекарственных Средств в Санкт-Петербурге
и Северо-Западном федеральном округе РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность темы. Безопасное применение лекарственных средств (ЛС) является областью особого приоритета в современном здравоохранении как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире. Работа Центра по Мониторингу Безопасности ЛС в Санкт-Петербурге началась в 2008 году. В том же году Федеральной Службой по Надзору в сфере Здравоохранения и Социального Развития в ряде писем был предложен механизм организации мониторинга безопасности ЛС и рекомендовано создание Региональных Центров Мониторинга Безопасности Лекарств (РЦ МБЛС) (письмо № 01И-29А/08 от 29,01,08) [1]. В этой связи в октябре 2008 г. в Санкт-Петербурге на базе медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) был создан РЦ МБЛС в Северо-Западном Федеральном Округе РФ.

Цель: в настоящих тезисах мы приводим результаты анализа мониторинга безопасности ЛС в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы: РЦ МБЛС был основан на базе кафедр Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова и медицинского факультета СПбГУ. Положение о создании РЦ МБЛС было согласовано руководителем Управления Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской Области. РЦ МБЛС в Санкт-Петербурге и СЗФО РФ при поддержке Комитета по Здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, осуществляет и координирует деятельность в области фармаконадзора в Санкт-Петербурге и Северо-западном регионе РФ. Структура РЦ МБЛС включает научно-методический и научно-аналитический отделы и осуществляет сбор и анализ спонтанных сообщений о неблагоприятных побочных реакциях (НПР), проводит анализ, предлагает методы повышения эффективности фармаконадзора согласно собранной информации. Помимо этого РЦ МБЛС информирует специалистов о новостях фармаконадзора, рассылает предупреждения о возможных рисках, связанных с употреблением ЛС. В феврале 2009 г. совместно с Комитетом по Здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга подготовлено

распоряжение «О мониторинге безопасности ЛС в государственных учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга, подведомственных Комитету по здравоохранению» Распоряжение издано 24 февраля 2009 г. За №1004-р. Распоряжение основано на письме №01И-752/08 от 02,12,2008 г. МЗ и СР Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) [1] и предписывает «...Определить ответственных за мониторинг безопасности ЛС... В срок до 10,03,2009 предоставить контактную информацию по форме регистрации в «РЦ МБЛС в Санкт Петербурге и Северо-западном федеральном округе РФ»... Ввести учетную форму «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях ЛС» в каждую историю болезни и в каждую амбулаторную карту...». РЦ МБЛС проводил разъяснительную работу и провел информационные встречи и обучающие семинары в Комитете по Здравоохранению. На настоящий момент зарегистрировано 236 ответственных за Фармаконадзор в различных медицинских учреждениях города. В конце каждого месяца согласно они предоставляют отчеты о мониторинге безопасности ЛС за истекший период. Помимо этого в РЦ МБЛС направляются сообщения от врачей обо всех выявленных НПР на ЛС и случаи неэффективности лекарств.

Результаты и их обсуждение: РЦ МБЛС было зарегистрировано 62 спонтанных сообщения о НПР. Вначале сообщения поступали от врачей-клинических фармакологов (n=33). В настоящее время извещения присылают и врачи других специальностей (n=24). Также были зарегистрированы НПР, заподозренные самими пациентами и подтвержденные сотрудниками РЦ МБЛС (n=5). В структуре преобладали сообщения от врачей стационаров (n=49), но после организационных мероприятий, проведенных РЦ МБЛС, сообщения стали поступать не только из стационаров, но и из амбулаторного звена (к настоящему моменту — 8). В апреле 2009 г. соотношение достигло 42%:58%. В структуре фармакологических групп ЛС, в связи с которыми были зарегистрированы НПР, преобладали антибактериальные, антикоагулянты, и контрастные средства. Наличие антибак-

териальных препаратов на первом месте может быть связано с тем, что основным контингентом врачей, сообщающих о НПР, остаются клинические фармакологи, традиционно наиболее часто сталкивающиеся со сложными случаями назначения антибиотиков. В каждом случае, где это было возможно, была проведена оценка причинно-следственной связи по шкале Наранжо [2]. Степень связи была расценена как вероятная в 19 (31%) случаях, возможная — 16 (26%) случаях, сомнительная — 22 (35%) случаях. В остальных случаях связь была неклассифицируемой по причине отсутствия необходимых для анализа данных. Выявлено 16 серьезных реакций. Из них к летальному исходу привели 2: варфарин — смерть в результате желудочно-кишечного кровотечения; цефотаксим — смерть в результате тяжелой токсикодермии, вероятно связанной с приемом ЛС. В числе серьезных реакций преобладание кровотечения в результате приема варфарина, вероятно, связано с легкостью диагностики (пациенты госпитализируются в связи с развитием симптомов гематурии). Среди серьезных НПР преобладали реакции типа А (—44%); но реакции типа В были представлены лишь несколько меньше (9 — 56%). Таким образом, почти половина НПР являются предсказуемыми и потенциально предотвратимыми, что может быть связано с необходимостью повышать бдительность врачей по отношению к НПР. Было зарегистрировано 3 случая неэффективности ЛС (2 — на антигипертензивные ЛС, и 1 — на комбинированное противовоспалительные ЛС). По договоренности с Северо-Западным Центром Контроля Качества ЛС проведен анализ двух препаратов на соответствие требованиям. Один — в связи с неэффективностью, второй — в связи с боль-

шой частотой реакций гиперчувствительности у пациентов. В обоих случаях качество препарата было подтверждено. Такая проверка позволила избежать ложной дискредитации ЛС и более достоверно оценить характер причинно-следственных связей сообщений о НПР с принимаемыми ЛС.

Выводы: в своей работе РЦ МБЛС столкнулся с общими для всех проблемами отсутствия навыков выявления НПР у врачей, опасения административных вмешательств при сообщении. Мониторинг безопасности ЛС в Санкт-Петербурге и Северо-западном ФО РФ находится в стадии активного становления. На настоящий момент успешно функционирует сбор спонтанных сообщений, информационная деятельность, разрабатываются эффективные административные меры, способствующие интеграции фармаконадзора на местах в федеральную систему фармаконадзора. Несмотря на значительный прогресс в организации работы РЦ МБЛС в Санкт-Петербурге очевиден ряд проблем. Основной проблемой является нехватка подготовленных врачей-клинических фармакологов, и недостаточная структурированность системы взаимоотношений между медицинскими учреждениями разных уровней подчинения с органами мониторинга безопасности.

Литература:

1. Письмо № 01И-29А/08 от 29.01.08 / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.
2. Хубиева М. Ю., Юргель Е. Н., Власов А. М. «Методические рекомендации по определению степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция—лекарство» (классификация и методы). М.: 2008

ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Морозова Т. Е., Чагаева Е. П., Андрущишина Т. Б.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) тесно связана с вопросами рациональной фармакотерапии. Предрасполагающими факторами к появлению нежелательных побочных реакций (НПР) являются индивидуальные особенности больного, назначение ЛС в высоких дозах, дозирование препарата без учета особенностей фармакокинетики, неоправданная длительность лечения,

детский или старческий возраст, а также неоправданная полипрагмазия.

Цель. Оценить частоту и обоснованность полипрагмазии в стационаре терапевтического профиля, а также определить возможные пути ее коррекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 90 историй болезни пациентов (случайный отбор из различных терапевтических отделений).



ний), находившихся на лечении в терапевтической клинике в период с сентября по декабрь 2008 г. с оценкой рациональности фармакотерапии, соответствия назначений современным стандартам и протоколам ведения больных. Учитывались такие показатели, как общее количество препаратов на одного больного, количество препаратов, назначаемых по поводу основного заболевания, по поводу конкурирующей и сопутствующей патологии, а также в связи с осложнениями как основного заболевания, так и непосредственно самой фармакотерапии, т. е. с НПР.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного анализа показали, что в клинике терапевтического профиля количество назначений для одного больного может достигать 15 наименований, однако выявленная полипрагмазия в подавляющем большинстве случаев является «оправданной». Распределение количества препаратов в соответствии с основным заболеванием, осложнениями и сопутствующими состояниями, представлено ниже в таблице. Наибольшее количество ЛС назначалось больным с системными заболеваниями соединительной ткани. Принципы ведения таких больных предполагают проведение активной, подчас даже агрессивной, фармакотерапии с использованием ЛС с высоким риском НПР, что в свою очередь требует дополнительного назначения препаратов. И результаты проведенной экспертизы фармакотерапии показали, что определенное количество назначений (до 5 наименований) обусловлено именно осложнениями как основного заболевания, так и осложнениями, связанными с проводимой терапией. В ряде случаев сократить полипрагмазию не представляется возможным. Так, нельзя отказаться от лекарственной терапии конкурирующего, сопутствующего, фонового заболевания, равно как и от лечения и профилактики осложнений. Отмена одного из препаратов может привести к существенному ухудшению состояния больного, даже угрожать его жизни.

В протоколы ведения больных системной патологией соединительной ткани с целью предупреждения возможных НПР на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами включают гастропротекторы (ингибиторы протонной помпы) и препараты кальция (у больных со стероидным остеопорозом). Иммуносупрессивная терапия увеличивает риск появления инфекционных осложнений, что требует «непредвиденных» назначений, в частности, при инфекционных осложнениях со стороны дыхательных путей дополнительно назначались антибактериальные ЛС в сочетании с муко- и бронхолитиками, т. е. дополнительно к лечению основного заболевания назначались еще 3–4 препарата.

ТАБЛИЦА. Распределение лекарственных назначений

Диагноз (заболевание)	Количество препаратов (диапазон)	Среднее количество препаратов
Основной	0-11	5,5
Конкурирующий	0-4	2
Сопутствующий	0-6	3
Фоновое заболевание	0-3	1,5
Осложнения основного заболевания	0-5	2,5
Профилактика осложнений (связанных с терапией)	0-3	1,5
Всего	5-15	10

Возможности оптимизации фармакотерапии и преодоления полипрагмазии заключаются прежде всего в назначении ЛС в соответствии с протоколами и стандартами лечения, а также в исключении из клинической практики необоснованного назначения лекарственных средств с недоказанной эффективностью, в частности таких как «сосудистые» или «метаболические» препараты (пираретам, кокарбосилаза, глицин и пр.), удельный вес которых среди других назначений еще достаточно высок.

Заключение. В подавляющем большинстве случаев полипрагмазия в клиниках терапевтического профиля является «оправданной». С целью повышения качества фармакотерапии особое внимание следует уделять разработке и внедрению протоколов лечения, тесному взаимодействию лечащих врачей с клиническими фармакологами для определения возможных путей оптимизации фармакотерапии и сокращения количества назначений, а также наличию обратной связи после проведения оценки качества фармакотерапии клиническим фармакологом.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Родзина Е. С. ^{1*}

Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Проблема регистрации и изучения неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные препараты очень актуальна, так как по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у каждого 20-го больного приём лекарственных средств сопровождается НПР, а в стационаре они возникают у каждого 3-го пациента. В 0,5% случаев НПР представляют опасность для жизни, а в 0,25% случаев они приводят к летальному исходу. Сегодня нет данных о распространенности НПР на лекарственные средства у амбулаторных пациентов [2]. 28% всех госпитализированных пациентов и 17% всех госпитализированных детей имеют НПР на лекарственные средства. Около 2 миллионов серьезных НПР на лекарства являются причиной смерти 100 000 человек ежегодно. Вероятность возникновения НПР экспоненциально возрастает при назначении 4 и более лекарств одному пациенту. В ноябре 2007 г. ВОЗ подтвердила, что Россия включена в программу по международному мониторингу лекарств. Дорожная карта эффективного развития фармаконадзора в России включает решение проблемы создания новой технологической платформы для регистрации НПР на лекарства, объединяющей современные лабораторные технологии и информационную систему. Решение проблемы является актуальным в связи с появлением таких новых групп лекарственных средств, как рекомбинантные лекарственные средства, моноклональные антитела, продукты клеточной терапии, продукты РНК, анти-сенсоры, средства для генотерапии.

Целью работы явилась разработка новой технологической платформы для регистрации и экономической оценки НПР на лекарственные средства.

Материал и методы. Архитектура информационной системы для регистрации НПР лекарственных средств предполагала применение методов разработки программного продукта и баз данных, основой которых являлись постоянно расширяющиеся понятийная и концептуальная базы пред-

метной области в фармаконадзоре. Основой для программного продукта «Регистрация НПР на лекарственные препараты» являлся бумажный бланк «Извещение о побочных реакциях лекарственных средств», разработанный Федеральным центром по контролю побочных действий лекарств Минздрава РФ и Центра клинической фармакологии РУДН. Методы разработки программного продукта и баз данных для фармаконадзора включали: методы описания и разработки проектной документации; метод разработки прототипов экранных форм приложений: горизонтальное прототипирование; метод разработки классов контроллеров и классов для работы с базой данных для программного продукта: объектно-ориентированное проектирование; метод разработки схемы базы данных для программных продуктов: метод построения полной атрибутивной модели. Регистрация НПР на лекарственные средства предполагала применение классических методов их регистрации: оценка НПР по клиническим исходам (FDA), по причине их возникновения [1], по шкале вероятности НПР на лекарственные средства (С. Naranjo и соавт.), структурированным шкалам SAFTEE (Systematic Assessment for Treatment of Emergent Events) и UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), подшкале CGI (Clinical Global Impressions Scale). Лабораторная часть технологической платформы включала получение точного молекулярного профиля биообразца с помощью методов масс-спектрометрии и лаборатории-на-чипе с интеграцией данных о молекулах, отвечающих за развитие НПР лекарства, в информационную систему. Экономическая оценка НПР включала расчет стоимости НПР, методов молекулярного тестирования НПР, получение интегрального коэффициента эффективности и безопасности лечения.

Результаты и их обсуждение. Принцип действия программного продукта «Регистрация НПР на лекарственные препараты» состоит в решении перечня вопросов, позволяющих провести опре-



деление степени достоверности причинно-следственной связи и кодирование информации о НПР лекарства, а также статистический анализ результатов мониторинга НПР и унификацию данных о них. Разработана проектная документация для программного продукта. Характеристики программного продукта: модуль редактирования данных, Windows-приложение, база данных MS Access, среда разработки — Microsoft Visual Studio. NET., язык программирования C++, возможность редактирования справочников системы, записи по НПР лекарства, ввода новой записи по НПР лекарства, реализована система поиска, статистического анализа по найденным записям, система импорта и экспорта данных. В 2008 г. зарегистрированы следующие НПР: кожная реакция (сыпь, кожный зуд, крапивница) у 2 пациентов, принимавших иммуномодулирующее лекарственное средство «Ликопид» (ЗАО «Пептек», Россия), у 8 пациентов на прием гипотензивных средств — эналаприла («Эналаприл», Фармстандарт, Россия), рамиприла («Хартил», Egis Pharmaceuticals, Венгрия), у 2 пациентов на прием антибиотика ломефлоксацина (Ломфлорекс, IPСА, Индия); сухой кашель у 4 пациентов на прием эналаприла («Эналаприл», Фармстандарт, Россия); псевдомембранозный колит у 1 пациента на прием антибиотика линкомицина (Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко, Россия). В базах данных представлены группы молекул-претендентов, взаимодействия которых при назначении лекарства определяют развитие НПР: субстраты клеток (регуляторы клеточного цикла, дифференцировки, клеточной пролиферации, цитотоксичности, апоптоза, транспортных феноменов); сигнальные молекулы в клетке (молекулы кальций-зависимых сигнальных путей, вторичные мессенджеры, молекулы ионных каналов); продукты генетической экспрессии, мРНК, иРНК, белки; мембранные рецепторы. На примере артериальной гипертензии, тубуло-интерстициального нефрита, сахарного диабета показано увеличение интегрального коэффициента эффективности и безопасности терапии в 1,5 раза. Технологическая платформа для регистрации НПР на лекарственные средства имеет конкурентные преимущества по сравнению с существующими методами, так как архитектура информационной системы обеспечивает независимость работы программного модуля от установленной на компьютере автоматизированного рабочего места операционной системы, наличие любого Интернет-браузера является достаточным условием для работы программного продукта, реализуется возможность регистрации, анализа и получения данных по комплексной оценке возникновения НПР на лекарство

у пациента с помощью большого объема показателей клинико-инструментальных методов исследования и молекулярного тестирования организма пациента на уровне компактного лабораторного подразделения.

Выводы.

1. Представлена архитектура новой технологической платформы для регистрации НПР на лекарства, включающая новую информационную систему и лабораторную составляющую диагностики причин НПР.
2. Получены данные о регистрации НПР на лекарственные средства 3 фармакотерапевтических групп.
3. Выполнен анализ взаимодействий предиктивных молекул, отвечающих за развитие выявленных НПР на лекарственные средства в организме пациента, и предложены новые методы тестирования НПР.
4. Показано увеличение интегрального коэффициента эффективности и безопасности терапии в 1,5 раза при применении новой технологической платформы регистрации НПР на лекарственные средства

Литература:

1. Aronson J. Drug therapy // In: Haslett C., Chilvers E., Boon N., Colledge N., Hunter J., eds. Davidson's principles and practice of medicine 19th ed. Edinburgh: Elsevier Science, 2002. — P. 147-163.
2. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients // JAMA, 1998. — Vol. 279. — P. 1200 — 1205.

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РАМКАХ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ РЕГИОНЕ

Сулейманов С. Ш., Абросимова Н. В., Кирпичникова Н. В., Горбач А. А.

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

Наличие у каждого лекарственного средства определенной химической структуры, обеспечивающей его взаимодействие с тем или иным типом рецепторов в органах и тканях, обуславливает развитие не только основных (терапевтических), но и нежелательных (побочных) эффектов препаратов. По данным Международного центра ВОЗ по контролю побочных действий лекарственных средств, частота осложнений при лекарственной терапии составляет в среднем 10–12 %, в некоторых странах — 30–40 %.

Главная причина нежелательных эффектов — неконтролируемое и неправильное применение лекарственных средств. В большинстве стран разработаны системы регистрации побочных эффектов препаратов, отпускаемых по рецепту. Лекарства, отпускаемые без рецепта, в основном, безопасны, но поскольку увеличивается объем безрецептурных препаратов — риск побочных реакций возрастает. Поэтому необходимо разработать подобную систему регистрации побочных эффектов и для лекарств, отпускаемых без рецепта.

В настоящее время серьезная проблема заключается в нарушении правил рецептурного отпуска и самостоятельном приеме лекарственных средств, что приводит к осложнению лекарственной терапии.

Нами проведено анкетирование пациентов ЛПУ г. Хабаровска (n=174) по вопросам ответственного самолечения. Выявлено, что 47,3 % опрошенных обращаются в поликлинику 1 раз в 6 месяцев, 36,8 % — 1 раз в 3 месяца, 5,2 % — 1 раз в месяц, 5,2 % — 2 раза в месяц, 5,2 % — чаще 2 раз в месяц. Самостоятельно обращаются в аптеку для приобретения лекарств и использования препаратов самостоятельно: 1 раз в 6 месяцев 47,3 % опрошенных, 1 раз в месяц 26,3 %, 1 раз в 3 месяца 15,7 %, 2 раза в месяц 5,2 %. При выборе конкретных лекарственных средств пациенты руководствуются консультацией врача — 36,8 % опрошенных, работников аптеки — 15,7 %, собственным опытом — 21 %, рекомендацией врача и собственным опытом — 26,3 %. Клинические ситуации обращения пациентов в аптеки: 31,5 % опрошенных обращается по поводу повышения температуры тела, 31,5 % — по

поводу боли в горле и повышения температуры. При этом 36,8 % опрошенных вызовут врача на дом при повышении температуры тела, 10,4 % — при боли в горле, 15,8 % — при болях за грудиной и в животе, 5,2 % — при повышении артериального давления. Продолжительность периода самолечения пациентов: 42,1 % опрошенных будут лечиться самостоятельно несколько часов, прежде чем вызвать врача, 21,0 % — лечатся дома сутки, 26,3 % — лечатся сами 2–3 дня, 10,4 % самостоятельно лечатся дома более 3 дней, и лишь затем вызовут врача. Причем 50 % опрошенных женщин с детьми до 1 года, госпитализированных в ЛПУ, практически всегда приобретают в аптеке лекарственные препараты без рецепта, 16,7 % часто приобретают лекарства без рецепта врача, 33,3 % — редко. Пациенты покупают в аптеке лекарственные препараты: 47,3 % опрошенных практически всегда без рецепта — по рекомендации врача, 47,3 % опрошенных — часто покупают ЛС без рецепта врача, 5,2 % — никогда не покупают без рецепта врача.

В настоящее время в ГОУДПО «ИПКЗ» разработана комплексная программа по формированию здорового образа жизни и внедрению ответственного самолечения среди жителей Хабаровского края. Цель комплексной программы является становление ответственного самолечения с помощью нормативных, образовательных, просветительских мероприятий. В рамках программы осуществляется обучение врачей и фармацевтических работников на циклах тематического усовершенствования и семинарах вопросам фармаконадзора; выступления в СМИ по вопросам здорового образа жизни, ответственного самолечения, побочного действия ЛС; методическое обеспечение школ обучения больных; регистрация побочного действия ЛС; проведение фармакоэпидемиологических исследований.

Необходимо в ближайшее время для контроля и надзора за фармацевтической и медицинской деятельностью применение четких законов и процедур, регулирующих снабжение населения безрецептурными лекарственными препаратами, что будет способствовать становлению организованного фармацевтического рынка в России.



УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПСИХОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Толмачев А. В., Ших Е. В., Сизова О. С.

Институт Клинической Фармакологии Федерального Государственного Учреждения
Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

Введение. Кожные лекарственные реакции относятся к наиболее распространенному виду нежелательных реакций, наблюдаемых при применении психотропных лекарственных средств. Среди кожных реакций, сопровождающих прием препаратов этой группы, имеются как более распространенные и протекающие доброкачественно (например, экзантематозные реакции, крапивница), так и более тяжелые с потенциальной угрозой для жизни пациента (полиморфная эритема (ПЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермический некролиз (ТЭН)). Несмотря на обилие данных о связи нежелательных лекарственных реакций с приемом конкретного препарата в литературе отсутствуют данные о комбинациях психотропных лекарственных средств, которые повышают риск развития кожных реакций, в том числе и сопровождающихся угрозой жизни.

Цель исследования: изучить связь между кожными лекарственными реакциями и потенциально опасными комбинациями психотропных лекарственных средств.

Материалы и методы. В данном исследовании нами был применен ретроспективный анализ историй болезни пациентов.

1) Анализировались истории болезни пациентов с ТЭН или ССД на фоне лечения ламотриджином.

2) Анализировались истории болезни больных, получавших карбамазепин или вальпроат в виде комбинированной терапии с другими антиконвульсантами.

3) Анализировались назначения в историях болезни пациентов с развившимися ТЭН и ССД.

Результаты и их обсуждение.

1) Было проанализировано 57 историй болезни пациентов, получавших ламотриджин, у которых развились ТЭН и ССД. У 74% пациентов с ССД и у 64% пациентов с ТЭН имело место сопутствующее назначение вальпроата. В трех случаях ТЭН был кожным проявлением синдрома гиперчувствительности к противосудорожным препаратам.

2) Было показано, что применение карбамазепина и вальпроата является клинически значимым предиктором развития ССД, ТЭН и ПЭ. Другими предикторами развития ССД, ТЭН и ПЭ является назначение антиконвульсантов (фентоин, фепнобарбитал, ламотриджин), цефалоспорины, некоторых НПВП (дериваты уксусной кислоты, салицилаты, ацетаминофен). Среди наиболее значимых предикторов следует указать карбамазепин, вальпроат, антиконвульсанты и ацетаминофен. Также был сделан вывод о том, что комбинированная терапия карбамазепином и ацетаминофеном еще существенно увеличивает риск развития ССД, ТЭН или ПЭ.

3) Была проанализирована 41 история болезни (20 мужчин, 21 женщина, возраст колебался от 12 до 72 лет). У 44% больных с развившимися ССД или ТЭН применялся карбамазепин. В 50% случаев карбамазепин назначался с целью контроля болевого синдрома.

Выводы.

1) Комбинированное применение ламотриджина и вальпроата увеличивает риск развития ССД и ТЭН. Основные характеристики нежелательных лекарственных реакций ССД и ТЭН, возникающих при применении ламотриджина сопоставимы с данными реакциями, возникающими при комбинированной терапии ламотриджином и вальпроатом.

2) Комбинированное применение карбамазепина и вальпроата увеличивает риск развития ПЭ, ССД и ТЭН. Особой потенциальной опасностью обладает сочетанное применение карбамазепина и ацетаминофена.

3) Применение карбамазепина может быть причиной случаев развития ССД и ТЭН. Знание о вероятности развития данных угрожающих жизни нежелательных лекарственных реакций способно объяснить практикующим специалистам необходимость осторожного применения карбамазепина.

Литература:

1. J Clin Psychopharmacol. 2008 Oct;28(5):509-17.
2. Vertex. 2008 Nov-Dec;19(82):348-56.
3. J Clin Psychopharmacol. 2008 Feb;28(1):93-5.
4. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005 Sep-Oct;71(5):325-8.

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Феоктистова Ю. В., Елисеева Е. В., Поддубный Е. А.

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, Владивосток, Россия

Введение: Проблема взаимоотношения лекарств и развивающегося плода приобретает в последнее время все большую остроту. В настоящее время до 60–80% беременных женщин, не страдающих, какими либо хроническими заболеваниями, принимают лекарственные средства. Вероятность применения лекарственных препаратов возрастает при наличии сопутствующих хронических заболеваний. Еще одно важное обстоятельство — коммерческая доступность практически любых ЛС в России. Все это приводит к тому, что количество медикаментов, принимаемых беременными женщинами, постоянно растет.

Цель исследования: получить объективные данные о практике применения лекарственных препаратов у беременных на территории Приморского края.

Методы: методом сплошной выборки за период 2004–2007 гг. были проанализированы 703 карты беременных, проживающих на территории Приморского края, обратившихся на сроках беременности от 3 до 32 недель по вопросу возможного отрицательного влияния ЛС на плод к генетику или клиническому фармакологу ГУЗа «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» г. Владивостока. Категории безопасности ЛС присваивались в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной FDA. Полученные данные обрабатывались при помощи электронной базы данных, разработанной в среде СУБД Microsoft Access 2000. Статистический анализ выполнялся с использованием программного пакета Microsoft Excel 2000.

Результаты и их обсуждение: При обработке данных нами установлено, что прием ЛС осуществлялся преимущественно в период 1–21 недели беременности, при этом наиболее часто медикаментозная терапия проводилась в сроки с 1 по 3 и с 6 по 7 недели. Среднее количество лекарственных препаратов, получаемых одной беременной, составило $2,95 \pm 0,22$. Некоторые из принимаемых препаратов относились к многокомпонентным, что мы учитывали при оценке возможного риска для плода. Общее количество наименований назначенных ЛС составило 2078, одновременно женщины принимали от 1 до 14 ЛС. Полипрагмазия отмечена в 85 случаях (12,1%).

Фармакотерапия проводилась по следующим показаниям: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, патология органов ЖКТ, проведение оперативных вмешательств. В ряде случаев женщины самостоятельно принимали ЛС с целью прервать нежелательную беременность, с целью снижения веса, при наркозависимости. Несколько беременных, получали базисную терапию по поводу онкозаболеваний, системных воспалительных заболеваний, бронхиальной астмы, эпилепсии, депрессивных состояний. Во всех случаях ЛС были назначены без предварительного проведения экспресс-теста на беременность.

Преимущественно назначались антибактериальные препараты (АБП) — 423(60,17%) пациенток, причем за курс лечения женщины получали от 1 до 6 наименований. Далее следуют НПВС 98 (13,9%), средства, влияющие на ЦНС 69 (9,8%), препараты женских половых гормонов 68 (9,67%), системных ГКС 44 (6,25%), вакцины 37 (5,26%). Так же выявлены случаи использования во время беременности препарата мышьяка (для интравагинального использования) — 2, иммунодепрессантов — 1. В группу прочее 277(39,4%) нами включены иммуномодуляторы, ЛС растительного происхождения, антигистаминные препараты, витамины, микроэлементы, БАДы.

Среди АБП преобладало назначение фторхинолонов 182 (21,84%), нитроимидазолов 157 (18,84%), противогрибковых препаратов 114 (13,68%), в том числе системного действия 67 (8,0%), аминогликозидов 36 (4,3%). Обращает на себя внимание частота назначения тетрациклинов 56 (6,72%) и триметоприма 18 (2,2%). Только 44,5% АБП системного действия имели официальное разрешение к использованию в различные периоды беременности.

В группе беременных, получавших препараты половых гормонов, выявлены случаи использования во время беременности эстрогенов (40) как с терапевтической целью, так и в составе комбинированных средств плановой контрацепции, использование прогестагенов для плановой и экстренной контрацепции (47), гестагенов (15), антиэстрогенных (1) и антигестагенных ЛС (3).



Установлены случаи использования ацетилсалициловой кислоты в тератогенных дозах (64), а также назначение других НПВС (75), среди которых индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам. В большинстве случаев НПВС использовались в I триместре беременности с целью самолечения при головной, зубной болях, артралгиях. Шестеро беременных получали НПВС в составе базисной терапии системных воспалительных заболеваний.

ЛС, применяемые при патологии органов дыхания распределены нами на муколитики и противокашлевые средства (50), и средства, применяемые при бронхиальной астме за исключением топических ГКС (21). 76% ЛС группы муколитики и противокашлевые средства использовались женщинами с целью самолечения.

Группа консультированных нами беременных с артериальной гипертензией немногочисленна — 8 человек. Ингибиторы АПФ применялись у 2 пациенток на сроках от 1 до 15 нед. В 2 случаях женщины принимали в I триместре верошпирон.

Анализ фармакотерапии консультированных беременных показал, что ЛС, влияющих на ЦНС получали 69 (9,8%) пациенток. Среди использованных ЛС зарегистрированы: противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, карбамазепин, барбитураты), антагонисты опиатных рецепторов (героин, алкалоиды мака, морфин, фентанил) и амфетамины (экстази), ЛС входящие в список ПККН (сIBUTрамин, бензодиазепины, средства для наркоза), ноотропы.

Системные ГКС (44) использовались с целью оказания неотложной помощи при острой крапивнице, ангионевротическом отеке, а так же в составе базисной терапии бронхиальной астмы, системных воспалительных заболеваний.

На 32-м женщинам, I триместре беременности была проведена плановая вакцинация/ревакцинация. Из них 14 были вакцинированы живыми вакцинами против кори и краснухи, у 24 использованы инактивированные вакцины и анатоксины против ВГВ, дифтерии/столбняка, энцефалита, бешенства. Все женщин, получившие вакцинацию краснушной вакциной, имели высокий индекс avidности более 70%.

Согласно классификации FDA 41,81% назначенных ЛС представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X FDA); только 3,75% ЛС можно было считать безопасными (категория A); 26,27% назначений были относительно безопасны (категория B). Применяемые в 28,15% случаев ЛС в настоящее время не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен (NR).

Выводы: Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что нередко у беременных применяются ЛС, небезопасные для плода.

Литература:

1. Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1996. — Вып. 3. — 316с.
2. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1998. — Вып. 3. — 456с.
3. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов дыхания (USP DI). — М.: Фарммединфо, 2000. — Вып. 3. — 186с.
4. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (USP DI). — М.: Фарммединфо, 1997. — Вып. 3. — 388с.
5. Карпов, О.И. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации \О. И. Карпов, А. А. Зайцев \ — СПб. Издательство «Диля», 2003
6. www.fda.gov
7. www.rxlist.com

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОРЯДКА ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

Хубиева М. Ю., Юргель Н. В., Глаголев С. В., Хубиева А. Ю.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), Москва, Россия

Введение. Качество фармацевтических субстанций во многом определяет эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Соглас-

но Федеральному закону от 22,06,1998 «О лекарственных средствах» фармацевтические субстанции подлежат государственной регистрации в качестве

лекарственных средств. Данное требование Федерального закона отличаются от практики, принятой в Европейском Союзе и США. В связи с этим была предпринята попытка сопоставить требования, предъявляемые к фармацевтическим субстанциям, до поступления их на рынок.

Цель. Провести сравнительный анализ законодательства Российской Федерации и Европейского Союза в сфере обращения фармацевтических субстанций для определения направлений совершенствования нормативного регулирования в этой области.

Материалы и методы. Проанализированы законодательные акты ЕС и Совета Европы (СЕ), регулирующие обращение, государственный контроль и обеспечения качества фармацевтических субстанций, включая:

- Директиву Европейского Парламента и Сообщества 2001/83 ЕС о Кодексе Сообщества о лекарственных средствах, предназначенных для человека,
- Постановление Частичного соглашения СЕ в сфере здравоохранения AP-CSP (07) 1 «Сертификация на соответствие требованиям статей Европейской Фармакопеи»,
- Руководство Комитета по лекарственным средствам, предназначенным для человека Европейского Медицинского Агентства CHMP/QWP/297/97 «Обобщенные требования к сведениям о фармацевтических субстанциях в разделе по качеству регистрационного досье лекарственного препарата».

Также изучены руководства Международной Конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств, предназначенных для человека (ICH) по обеспечению качества лекарственных средств (раздел Q), публикации EDQM по сертификации фармацевтических субстанций, публикации в научной и деловой прессе Европейского Союза по вопросам государственного контроля фармацевтических субстанций.

Результаты и обсуждение. В Европейском Союзе качество фармацевтических субстанций, предназначенных для производства лекарственных препаратов, является объектом строгого контроля государственных регуляторных органов. Целью оценки качества субстанции регуляторными органами является установление достаточности и адекватности методов ее контроля, предложенных ее производителем.

Процедура государственной регистрации фармацевтических субстанций в Российской Федерации

аналогична сертификации на соответствие требованиям Европейской Фармакопеи в Евросоюзе.

При сертификации субстанций на соответствие требованиям ЕФ, решение о достаточности методов контроля, указанных в соответствующей статье ЕФ принимается Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения Совета Европы (ЕДКЛС) в индивидуальном порядке с учетом данных об особенностях производства конкретной субстанции. При этом может потребоваться использование дополнительных методик контроля или сокращение объема испытаний по сравнению фармакопейными нормативами. Таким образом, самостоятельный контроль субстанции производителем по соответствующей монографии Фармакопеи, не может быть признан достаточным.

Разрешение к применению субстанций из любой страны мира в Европейском Союзе в большинстве случаев основывается на результатах инспекций их производственных площадок.

Выводы. В условиях глобализации фармацевтического рынка необходимо развитие информационного взаимодействия с европейскими регуляторными органами (Европейское Медицинское Агентство, Европейский директорат по качеству лекарственных средств СЕ). Необходим информационный обмен по вопросам инспектирования зарубежных производственных площадок. Особое значение имеет развитие сотрудничества и консультативной поддержки при применении требований ЕФ в ходе стандартизации и государственного контроля фармацевтических субстанций.

Совершенствование отечественного нормативного регулирования обращения фармацевтических субстанций должно происходить с учетом требований ICH, а также практики Европейского Союза.

В перспективе, необходимо рассмотреть вопрос законодательного признания Сертификатов ЕДКЛС на соответствие ЕФ в качестве основания для разрешения применения фармацевтических субстанций в нашей стране. Признание указанных сертификатов не должно исключать применения к таким субстанциям необходимых процедур государственного контроля.



ФАРМАКОБЕЗОПАСНОСТЬ. УЧАСТИЕ ПРОВИЗОРОВ В СИСТЕМЕ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Хубиева М. Ю., Юргель Н. В., Маликова А. В.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), Москва, Россия,

ФГУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», Москва, Россия

Введение. Бурное развитие фармакологии в последнее десятилетие и появление большого количества новых лекарств не только расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда пациенту. Именно опасность развития тяжелых, подчас необратимых осложнений вследствие лекарственной терапии привлекает к проблеме безопасности использования лекарственных препаратов внимание практических врачей, фармацевтических специалистов и пациентов. О ее огромном масштабе говорит большое количество опубликованных в медицинской отечественной и зарубежной печати сведений.

В Российской Федерации сбор спонтанных сообщений от врачей проводится с 2007.

Но множество людей самостоятельно оценивают состояние своего здоровья, наличие и характер симптомов, выбирают препараты и следят за его лечебным действием. Кроме того, в России без рецепта отпускается значительная часть препаратов, требующих назначения врача. И в данном случае именно провизор/фармацевт играет ключевую роль в консультировании пациентов по вопросам выбора препаратов, контроле за лечением этими препаратами и выявлении побочных реакций в результате их применения. Таким образом, провизор/фармацевт, получив новую информацию о предполагаемом побочном действии лекарства, может и должен информировать о них соответствующие структуры фармаконадзора. Данная практика в мировом масштабе показывает, что аптечная организация становится одним из существенных звеньев в системе спонтанных сообщений.

Цель. Обоснование роли фармацевтического специалиста аптечной организации в системе мониторинга безопасности лекарственных средств.

Материалы и методы. Проведено социологическое исследование, в котором приняло участие 40 фармацевтических специалистов и 70 потребителей лекарственных средств в 10 аптечных организациях

Северо-Восточного округа Москвы и анализ зарубежной и отечественной литературы.

Результаты и их обсуждение. Результаты обработки анкет для фармацевтических специалистов показали, что 33 (82,5%) респондента согласны участвовать в системе мониторинга безопасности лекарственных средств, сборе информации о НПР и отправке данной информации в регуляторные органы. Все опрошенные респонденты указали на то, что посетители аптек обращаются к ним с жалобами по поводу НПР на ЛС, однако частота таких обращений значительно варьировала от 1 из каждых 10 посетителей, до 1 из каждых 100 посетителей. В среднем в день каждый 40 посетитель аптеки информирует фармацевтического специалиста о возникшей побочной реакции.

При поступлении жалоб на НПР подавляющее большинство (85%) респондентов рекомендовали посетителям обратиться к врачу, половина (50%) предлагали лекарственные средства для устранения побочных реакций, четвертая часть опрошенных (25%) предлагали заменить препарат аналогом или советовали посетителям отменить препарат и наблюдать за дальнейшим состоянием.

Опрос потребителей лекарственных средств показал, что 73% опрошенных обращаются за консультацией к фармацевтическим специалистам по поводу возникшей побочной реакции. У 49 респондентов из 70 были выявлены побочные реакции, которые проявились у них при приеме лекарственных средств в недавнем времени, из них 47% респондентов купили препарат по назначению врача, а 53% самостоятельно приняли решение о приеме данного препарата.

При возникновении НПР 20 (40,8%) респондентов обратились за помощью к врачу, 23 (47%) самостоятельно приняли решение о прекращении приема препарата и 6 (12,2%) респондентов обратились к провизору, рассказав о данном случае.

Почему же пациенты предпочитают обращаться к фармацевтическому работнику? Во-первых, это

встреча с наиболее доступным специалистом, имеющим медицинское образование, и возможность обсудить с ним проблемы со здоровьем, как самого посетителя, так и его родственников или близких. Во-вторых, получение профессиональной информации или консультации по различным вопросам, касающимся товаров аптечного ассортимента, а это огромный арсенал на сегодняшний день.

Выводы. При экстраполяции данных на население РФ, можно сделать выводы, что около 2 млн. человек ежедневно сообщают фармацевтическим специалистам о возникшей у них побочной реакции на лекарственный препарат. И необходимо, чтобы провизоры всю полученную информацию передавали в регуляторные органы мониторинга безопасности лекарственных средств.

В настоящее время во всем мире назрела необходимость расширения функций фармацевтических специалистов. При этом одной из главных задач их деятельности должно быть обеспечение безопасности пациента.

Фармацевтам внебольничных аптек следует не только выявлять НПР, случаи неэффективности ЛС и другие лекарственно-обусловленные проблемы, но также предотвращать их путем контроля за выписанными врачами рецептами, а также консультирования пациентов при отпуске безрецептурных средств. Фармацевтические специалисты аптечных организаций могут сыграть уникальную роль в мониторинге безопасности безрецептурных ЛС и биологически активных добавок.

У них также существуют большие возможности для выявления лекарственно-обусловленных проблем и мониторинга последствий назначения ЛС по незарегистрированным показаниям, а также генерических замен ЛС. Последнее, с учетом огромного количества дженериков на фармацевтическом рынке, крайне актуально для России.

Таким образом, фармацевтические специалисты призваны сыграть важную роль в процессе мониторинга безопасности лекарственной терапии и предотвращении ее неблагоприятных исходов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОНКУРЕНТНЫХ АНТАГОНИСТОВ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОГЕННЫХ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Шварц П. Г.

Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

Введение. Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) является наиболее распространенной формой НАМ у пациентов с различными заболеваниями головного мозга (демиелинизирующие, нейродегенеративные и сосудистые). Несмотря на различные механизмы формирования ГАМП при каждом конкретном неврологическом заболевании в патогенезе этого расстройства мочеиспускания, так или иначе, затрагиваются холинергические механизмы, связанные с преобладанием парасимпатических влияний на детрузор, что проявляется ирритативной симптоматикой. Применение лекарственных средств, обладающих антихолинергической активностью являются наиболее эффективным при синдроме ГАМП нейрогенного происхождения, однако различия в химическом строении этих соединений определяет различия в основных и побочных фармакологических эффектах, возникающих при их использовании.

Цель исследования. Выявить побочные эффекты конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов, применяемых для терапии ГАМП нейрогенного происхождения.

Материалы и методы. В исследование включено 319 больных с синдромом ГАМП, в т.ч. 145 мужчин и 179 женщины в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст — $47,6 \pm 20,3$ лет). Причиной НАМ были: у 215 больных — рассеянный склероз (РС), у 76 — нарушения мозгового кровообращения (НМК), у 41 — болезнь Паркинсона (БП) и у 15 — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Синдром ГАМП установлен шкалами IPSS и LISS и цистометрией. Больные получали толтеродина L тартрат (Детрузитол) в дозе 4 мг/сут ($n=131$), оксibuтина гидрохлорид (Дриптан) — 15 мг/сут ($n=45$), тропиума хлорид (Спазмекс) — 15 мг/сут ($n=107$), дифенилтропина гидрохлорид (Тропацин) — 6 мг/сут ($n=36$). Повторное обследование



проводили через 1 и 6 месяцев от начала лечения. Максимальные сроки наблюдения: 4 года непрерывного приема Детрузитола и 3,5 года приема Спазмекса. Хорошими результатами лечения считали регресс СНМП на 2/3 (по шкале IPSS и LISS), отсутствие остаточной мочи, увеличение цистометрической емкости более чем на 50 мл, снижение частоты и увеличение амплитуды непроизвольных сокращений детрузора при контрольной цистометрии (по отношению к исходным данным).

Результаты. Основной терапевтический эффект исследованных препаратов развивался к концу 2-й нед приема. Детрузитол. Хороший результат был получен у 53 больных РС (65%); у 12 появилась сухость во рту, у 5 — остаточная моча до 210 мл, у 2 — тахикардия и у 10 — атонический запор. Среди больных, перенесших НМК, хорошие результаты отмечены у 19 (79%). Сухость во рту появилась у 5 пациентов. При БП эффект Детрузитола был расценен как хороший у 12 больных (63%), у 3 — отмечалось появление остаточной мочи до 100 мл, у 2 — уменьшение слюнотечения, у 3 препарат был отменен в виду назначения им центральных холинолитиков по основному заболеванию. У больных с ДЭ без эффекта. За период наблюдения 35 больных получали Детрузитол более 2,5 лет без потери эффекта. Дриптан. Хороший результат у 12 (34%) больных РС; 17 (42%) больных отменили прием из-за сухости во рту, 4 — вследствие запора; у 2 больных появилась остаточная моча до 300 мл. Среди больных, перенесших НМК, хороший результат отмечен у 4 (80%), сухость во рту и учащенное сердцебиение — у 1 пациента. При БП основной эф-

фект был расценен как хороший у 3 больных (75%), у 1 пациента отмечено уменьшение слюнотечения. У больных с ДЭ Дриптан оказался неэффективен, побочного действия не вызывал. Спазмекс. Хороший результат отмечен у 52 (83%) больных РС; у 10 пациентов в связи с появлением остаточной мочи препарат отменили, у 12 наблюдалась сухость во рту, у 5 имели место запоры по 3—5 дней. У 6 больных отмечалось сочетание таких побочных эффектов, как появление остаточной мочи и запоры. Среди 27 больных, перенесших НМК, хорошие результаты отмечены в 93% случаев; сухость во рту у 2 пациентов. У 14 больных со спастическим запором и у 3 с недержанием кала было отмечено восстановление нормального ритма дефекации. При БП эффект от приема Спазмекса был расценен как хороший у 11 больных (84%); у 13 пациентов отмечено уменьшение слюнотечения. У больных с ДЭ Спазмекс оказался эффективным у 4 больных. Тропацин. Хороший результат был отмечен у 18 (86%) больных РС; у 4 пациентов наблюдалась сухость во рту, у 1 — запоры по 2—4 дня. У 6 (60%) больных, перенесших НМК получены хорошие результаты. При БП эффект препарата был расценен как хороший у 4 пациентов (80%). Отмечено уменьшение тремора у 2 больных. У больных с ДЭ Тропацин оказался неэффективен.

Выводы. Терапия нейрогенных НАМ с помощью АХС опровергается потенциальным риском нежелательных побочных эффектов. Появление остаточной мочи, тахиаритмия, сухость во рту и атония кишечника ухудшают качество жизни больных и уменьшают их приверженность лечению.

МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Юргель Н. В., Хубиева М. Ю., Ковалев В. А., Бурдейн А. В., Власов А. М., Ушкалова Е. А.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Москва, Россия,

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия

Проведение клинических исследований лекарственных средств представляет собой значительный риск для здоровья и безопасности пациентов, участвующих в исследовании. В Российской Федерации

каждый год проводится более 500 клинических исследований (2006 г — 508, 2007 г — 563, 2008 г — 615, 5 месяцев 2009 г — 207 разрешений на проведение клинических исследований) с участием более 60 тысяч человек в год.

В Российской Федерации в соответствии с Российским законодательством контроль за прове-

дением клинических исследований осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, а так же национальным этическим комитетом, проводящим этическую экспертизу возможности проведения подобных исследований.

В соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH) — модули E2A — менеджмент данных по клинической безопасности — определения и стандарты для экспресс-отчетности, E3 — структура и содержание отчета о клиническом исследовании и I6(R1) — надлежащая клиническая практика и Директивой 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года, спонсоры (организаторы) клинических исследований обязаны сообщать в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий контроль за проведением клинических исследований и национальный комитет по этике о выявленных серьезных непредвиденных побочных реакциях на исследуемое средство в виде экспресс отчетности. До настоящего времени поступающая информация в значительно упрощенной форме вносилась в неадаптированные базы данных, что значительно снижает сроки и качество выявления сигналов о проблемах безопасности.

Целью нашей работы было создание единого реестра сообщений о побочных реакциях, выявленных в клинических исследованиях, с возможностью on-line добавления сообщений компаниями-спонсорами.

Реестр сообщений создавался на основе единой автоматизированной информационной системы «АИС Росздравнадзор». Благодаря этому реестр связан с другими информационными ресурсами (рис. 1), что упрощает анализ профиля безопасности и позволяет, в конечном итоге, составить целостное представление о соотношении эффективность/безопасность лекарственного средства. Реестр сообщений связан с разделом выданных разрешений на проведение клинических исследований, списком организаций, имеющих право проводить исследования, реестром зарегистрированных лекарственных средств, справочником побочных реакций MEDRA. Форма карты извещения включает все данные, предусмотренные для срочных сообщений Council

for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Вносить данные в реестр могут все зарегистрированные в системе компании—организаторы клинических исследований.

Так же разработаны методические рекомендации по предоставлению информации о выявленных побочных реакциях в ходе проведения клинических исследований. Согласно рекомендациям, в порядке экспресс-отчетности (on-line) спонсор исследования или его представитель обязан сообщать уполномоченным органам обо всех локальных (т.е. зарегистрированные в российских центрах) серьезных неожиданных нежелательных реакциях, выявленных в клинических исследованиях, проходящих на территории РФ и всех серьезных неожиданных нежелательных реакциях, произошедших в других странах, где проходит исследование, в котором участвуют российские центры. Первичные экспресс-сообщения о непредвиденных нежелательных реакциях, приведших к смерти или представляющих угрозу для жизни пациента, а также обо всех летальных исходах в российских центрах, должны предоставляться как можно скорее, но не позднее 7 календарных дней после того, как об этом стало известно российскому подразделению компании спонсора или ее представителю. Дополнительная информация предоставляется в течение 8 последующих календарных дней. Сообщения о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях, которые не привели к смерти и не создали угрозу для жизни, следует предоставлять как можно скорее, но не позднее 15 календарных дней после того, как об этом стало известно российскому подразделению компании спонсора или ее представителю.

Созданная система мониторинга безопасности лекарственных средств в клинических исследованиях по структуре подобна функционирующей системе постмаркетингового мониторинга, что позволит на следующем этапе получить единое представление о безопасности лекарственных средств.



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИОСТАТИНА ПРИ ТЕРАПИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Бурькин И. М.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Введение. Несмотря на широкий арсенал гиполипидемических средств, применение их в практической медицине остается ограниченным. Общеизвестно, что наиболее рекомендованными для рационального лечения больных с гиперлипидемией являются статины, однако назначение и использование их в практической медицине остается низкой по причине высокой стоимости. Одним из путей решения данной проблемы является создание генерических препаратов, обладающих терапевтической эквивалентностью и фармакоэкономической эффективностью.

Целью данного исследования являлась оценка фармакоэкономической эффективности нового отечественного генерического препарата кардиостатина у больных с гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Фармакоэкономический анализ с использованием метода затраты — эффективность кардиостатина осуществлен на основании использования результатов клинических исследований, проведенных на 90 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), с гиперхолестеринемией до 10 ммоль/л. Всем пациентам был назначен кардиостатин в начальной дозе 20 мг/сут. в течение 6–12 недель. При не достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) < 2,5 ммоль/л доза препарата повышалась до 40 и далее до 80 мг/сут. Общий курс терапии больных составил 18 недель.

База данных этого исследования была проанализирована и использована для клинико-экономического анализа. Для проведения фармако-

экономического анализа использовался метод затраты-эффективность, на основе которого рассчитывали коэффициент, представляющий собой отношение стоимости лечения и эффективности препарата. Стоимость лечения рассчитывали как произведение средней суточной дозы на курс лечения (дни), стоимости одного миллиграмма препарата и длительности его приема больными. Эффективность терапии оценивали по суррогатным точкам, основной из которых является снижение уровня ХС ЛНП (холестерина липопротеидов низкой плотности в процентах от исходного). Цены на препараты были взяты из прайс-листов открытых источников (<http://www.medlux.ru/>; по состоянию на 01.10.2006).

Результаты и их обсуждение. Итоги исследования показали, что для коррекции повышенного уровня ХС ЛНП до целевых значений необходимо проводить курсовую терапию кардиостатином в различных дозах. Установлено, что в дозе 20 мг/кг кардиостатин способствует достижению целевого уровня ХС ЛНП у 15 % пациентов, а в дозе 40 мг/день последующее его назначение приводит к нормализации уровня этого метаболита у 48 % исследуемых. У остальных пациентов продолжение лечения препаратом в дозе 80 мг/день у 19 % из них приводит к нормализации уровня ХС ЛНП, в то время как у 18 % пациентов из общей когорты целевое значение при назначении высокой дозы кардиостатина не было достигнуто.

С учетом результатов этого исследования нами проведен фармакоэкономический анализ отдельно для каждой из подгрупп пациентов, получавших

Таблица. Оценка затраты/эффективность в различных подгруппах пациентов, достигших целевого уровня холестерина при назначении различных доз кардиостатина

Группа пациентов	стоим/день (руб.)	стоим/год (руб.)	Курсовая стоимость одного процента снижения ХСЛНП (руб/%)	Годовая стоимость одного процента снижения ХСЛНП (руб/%)	пациентов	доля
20	5	1825	30,50+/-9,08	88,36+/-26,32	12	0,150
40	10	3440	21,77+/-0,90	71,31+/-2,94	39	0,488
80 (I)	20	6250	29,84+/-2,39	126,86+/-10,16	15	0,188
80 (II)	20	6250	80,01+/-15,88	340,20+/-67,54	14	0,175

исследуемый генерик. При расчете цены на кардиостатин была рассчитана стоимость одного миллиграмма препарата, которая составила 0,25 рублей. Стоимость одного дня терапии препаратом в различных группах больных была не равнозначной и колебалась от 5 до 20 руб. в день.

Расчеты коэффициента затраты/эффективность для курсовой терапии кардиостатином больных проводились с учетом степени снижения ХС ЛНП в каждой отдельно взятой подгруппе больных. Как видно из таблицы, представленной ниже, коэффициент затраты/эффективность был минимален в группе, достигшей целевого уровня при назначении препарата в дозе 40 мг/сут и максимален в группе, получившей дозу 80 мг/сут, и составил 21,77 и 80,01 руб. на один процент снижения ХС ЛНП соответственно.

Учитывая, что статины относятся к препаратам, назначаемым длительно, планируемые расходы на терапию оценивают в единицах стоимости одного года терапии, что позволяет оценить финансовые ресурсы на выполнение данных мероприятий и сопоставлять стоимость лечения, оцененная в разных странах разными авторами. По данным литературы

в разных странах годовая стоимость терапии статинами колеблется от 1825 до 6250 руб. в год.

Фармакоэкономический анализ липидоснижающей терапии согласно проведенным нами расчетам позволил выявить не равнозначность коэффициента затраты/эффективность в разных исследуемых подгруппах пациентов с гиперхолестеринемией при лечении их кардиостатином. Нами показано, что стоимость снижения одного процента от исходного уровня ХС ЛНП кардиостатином составила 88,36 руб. для пациентов при использовании дозы 20 мг/сут и 340,2 руб. — для группы пациентов не достигших целевого уровня при дозе 80 мг/сут при его применении в течение одного года.

Заключение. Таким образом, отечественный генерик ловастатина — кардиостатин является эффективным гипохолестеринемическим препаратом, безопасным при длительном применении и по стоимости доступным для использования с профилактической и лечебной целью. Полученные данные обосновывают целесообразность применения кардиостатина в широкой клинической практике для коррекции гиперхолестеринемии.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИПИДОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АТОМАКСОМ И ЛИПРИМАРОМ

Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Бурыкин И. М.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Результаты многочисленных клинических исследований, проведенные в течение последних десятилетий во всем мире, показали значительное увеличение числа пациентов, которым необходима коррекция нарушений липидного обмена, как основной причины сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Показано, что использование статинов для первичной и вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов в соответствии с новыми рекомендациями NCEP ежегодно способствует предотвращению десятков тысяч случаев преждевременной смерти. Однако, приверженность к терапии статинами остается низкой в виду их высокой стоимости. Разработка и внедрение отечественных генерических препаратов является одним из путей решения данной проблемы.

Целью данного исследования являлось исследование фармакоэкономической эффективности

генерического препарата атомакса по сравнению с липримаром у пациентов с гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Атомакс и липримар (Pfizer, США) назначались в дозе 10 мг/сут в течение 6 недель пациентам с первичной гиперхолестеринемией. Фармакоэкономический анализ проведен с использованием результатов лечения 20 пациентов с назначением липримара (n=11) и атомакса (n=9) длительностью шесть недель. Для проведения фармакоэкономического анализа использовался метод затраты-эффективность, на основе которого рассчитывали коэффициент, представляющий собой отношение стоимости лечения и эффективности препарата. Стоимость лечения рассчитывали как произведение средней суточной дозы на курс лечения (дни), стоимости одного миллиграмма препарата и длительности его приема больными.

**ТАБЛИЦА.** Оценка затраты/эффективность в различных подгруппах пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП при назначении различных доз препарата.

группа	стоим/день (руб.)	стоим/год (руб.)	Курсовая стоимость одного процента снижения ХСЛНП (руб./%)	Годовая стоимость одного процента снижения ХСЛНП (руб./%)	Количество пациентов
Липримар	12,14	4431,1	35,13	152,66	14
Атомакс	7,43	2711,95	20,67	89,82	13

При расчетах, как критерий терапевтической эффективности используемых препаратов, рассматривалось их гиполипидемическое действие, проявляющееся в снижении уровня ХС ЛНП (холестерина липопротеидов низкой плотности в процентах от исходного). Цены на препараты были взяты из прайс-листов открытых источников (<http://www.medlux.ru/>; по состоянию на 08,03,2009).

Результаты и их обсуждение. Оба исследуемых препарата вызвали однонаправленное значимое снижение липопротеидов низкой плотности.

Шестинедельный курс терапии липримаром способствовал снижению уровня общего ХС на 25,2% ($p=0,02$), ХС ЛНП — на 33,1% ($p=0,008$), показателя индекса атерогенности — на 23,3% ($p=0,008$). В группе пациентов, получавшей атомакс, наблюдалось снижение уровня общего ХС на 23,3% ($p=0,03$), ХС ЛНП — на 32,8% ($p=0,02$) в сыворотке крови. Статистически значимых отличий в динамике изменения уровня липидов крови между исследуемыми группами пациентов не было выявлено.

Было установлено, что для снижения одного процента повышенного уровня ХС ЛНП по отношению к исходному содержанию при лечении больных с гиперхолестеринемией липримаром и атомаксом приходилось затрачивать 35,13 и 20,67 руб. соответственно. Стоимость одного дня терапии липримаром составила 12,14 руб. и атомаксом — 7,43 руб. Годовая стоимость лечения больных с гиперхолестеринемией будет составлять при использовании липримара 4431,1 руб. и атомакса — 2711,95 руб. (см. табл.).

Заключение. Таким образом, при сопоставимой терапевтической эффективности препаратов генерик атомакс имел в 1,7 раза меньший показатель по индексу затраты/эффективность. Высокая экономическая эффективность атомакса по сравнению с липримаром является обоснованием его широкого использования для профилактики и лечения гиперхолестеринемии у больных.

ИТОГИ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АЗАФЕНА И АЗАФЕНА-МВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Афонин А. Ю., Бурыкин И. М.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Несмотря на большое количество антидепрессантов, имеющих в распоряжении врачей, проблема лечения депрессии не становится менее актуальной. Появление в последние годы новой группы антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), которые практически не влияют на постсинаптические рецепторы к ацетилхолину, мускарину и гистамину, позволило надеяться на их высокую антидепрессивную активность наряду

с хорошей переносимостью. Однако, проведенные исследования показали, что эффект препаратов этой группы является дозозависимым, и увеличение дозы сопровождается появлением побочных эффектов. Отмечено, что рациональная фармакотерапия современными антидепрессантами данной когорты пациентов с депрессиями требует значительных финансовых затрат.

Одним из перспективных антидепрессантов является отечественный препарат азафен. Азафен в

широком диапазоне доз проявляет сопоставимые с паксилем и коаксилем антидепрессантные свойства в модельных экспериментах. Азафен при курсовом введении проявляет высокую терапевтическую активность при лечении больных депрессией легкой и средней степени тяжести. Использование пролонгированных таблеток азафена-МВ для лечения больных депрессией тяжелой степени выявило его высокую эффективность [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакоэкономической эффективности отечественного оригинального препарата Азафена (пипофезина) и его ретардированной формы — Азафен-МВ в сравнении с циталопрамом, пароксетином, сертралином, флувоксамином, флуоксетином при лечении больных с депрессией.

Материалы и методы. Для оценки экономической эффективности нового отечественного антидепрессанта азафена и его пролонгированной формы — азафена МВ был проведен фармакоэкономический анализ. Сопоставление проводилось с другими антидепрессантами, относящимися к ингибиторам обратного захвата серотонина: ципрамил, паксил, золофт, феварин, прозак [1].

Стоимость сопоставляемых лекарственных препаратов рассчитывалась, исходя из их средней оптовой стоимости одной упаковки на российском рынке: Азафен МВ® (Азафен ЗАО «Макиз-Фарма») 150 мг №30; Азафен® (Азафен ЗАО «Макиз-Фарма») 25 мг №250; Золофт® (Сертралин «Pfizer», США) 50 мг №28; Паксил® (Пароксетин «Glaxo Wellcom production», Франция) 20 мг №100; Прозак® (Флуоксетин «Pateon Franc», Франция) 20 мг №14; Феварин® (Флувоксамин «Солвей фармасьютикал», США) 100 мг №15; Ципрамил® (Циталопрам «Хлундбек», Дания) 40 мг №28. Данные взяты из Государственного реестра цен на лекарственные средства и из сводного прай-

са — листов аптечных учреждений г. Москвы (сайт <http://www.medlux.ru/>), по состоянию на 01,05,2009 г. Непрямые расходы в данном исследовании не учитывались.

Фармакоэкономические показатели подсчитывались в расчете на единицу эффективности лечения. В качестве критерия терапевтической эффективности препаратов использовалось снижение уровня депрессии по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) на 1 %. Был применен фармакоэкономический метод анализа «затраты-эффективность».

Результаты и их обсуждение. Результаты расчетов позволили установить, что наименьшая стоимость одного миллиграмма препарата была у азафена и составила 0,092 руб. Прозак оказался одним из наиболее дорогих препаратов, стоимость одного миллиграмма препарата составила 2,864 руб. Учитывая, что дозы для каждого из препаратов различались, нами был проведен расчет стоимости одного дня терапии пациента с депрессией. В результате было выявлено, что стоимость дня терапии оказалась наиболее высокой у паксила — 83,88 руб. Стоимость азафена и азафена МВ были ниже на 89,0 и 74,73 % соответственно.

Дальнейший анализ результатов фармакоэкономических исследований, позволил сделать заключение, что наиболее затратным являлся антидепрессант паксил. Стоимость курса терапии и одного процента снижения депрессии паксилем являются максимальными 3522,96 руб и 44,43 руб/ %, соответственно. Золофт занимал второе место по затратности. Следует отметить, что золофт характеризовался наиболее низким антидепрессантным эффектом по уровню снижения депрессии по шкале Гамильтона. Азафен и азафен МВ являются наименее затратными препаратами. Стоимость одного процента снижения уровня депрессии по шкале

ТАБЛИЦА. Результаты расчета параметров затраты-эффективность курсовой терапии больных с депрессией различными антидепрессантами

Торговые наименования препаратов	Международные непатентованные наименования	Стоимость курса терапии, руб.	Эффект терапии по HAM-D, %	Коэффициент затраты / эффективность, руб./ %	Источник данных
Ципрамил	Циталопрам	2610,72	73,5	35,52	[1]
Паксил	Пароксетин	3522,96	79,3	44,4257	[1]
Золофт	Сертралин	2381,4	61,5	38,722	[1]
Феварин	Флувоксамин	1863,75	64,6	28,8506	[1]
Прозак	Флуоксетин	2405,76	70,7	34,0277	[1]
Азафен	Азафен	386,4	84,1	4,5918	[2]
Азафен МВ	Азафен	890,4	80,2	11,0953	



Гамильтона составлял для азафена и азафена МВ 4,59 и 11,09 руб./%, соответственно (см. табл.).

Таким образом, результаты фармакоэкономического анализа позволяют по величине повышения коэффициента затраты/эффективность изучаемые антидепрессанты расположить в следующем порядке: азафен, азафен МВ, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, флуоксетин и сертралин. Выраженный антидепрессивный эффект при лечении больных с депрессивными состояниями и невысокая стоимость нового отечественного оригинального препарата азафена обосновывают широкое применение его в практической медицине для оптимизации лечения пациентов с депрессивными состояниями и снижения затрат на терапию данного социального значимого заболевания.

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Баво М., Хохлов А. Л., Лилеева Е. Г.

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия

В данном исследовании проводилось изучение фармакоэкономической эффективности лечения хронической обструктивной болезни лёгких в условиях типичной практики. Существующие недостатки в лечении больных ХОБЛ связаны с низким соблюдением стандартов лечения и нерациональным использованием лекарственных средств. Полученные результаты позволяют правильно организовать ведение пациентов с данной патологией, и спрогнозировать пути оптимизации оказания медицинской помощи с целью экономии ресурсов здравоохранения.

Цель исследования: провести клинико-фармакоэкономический анализ и оценку эффективности лечения у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в условиях типичной практики с учетом влияния на качество жизни и фармакоэкономические аспекты.

Материалы и методы: Проводилось проспективное изучение типичной практики лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), госпитализированных в пульмонологическое отделение МУЗ КБ № 2г. Ярославля. В исследование наблюдались 107 пациента в стадии

Литература:

1. Пантелеева Г. П. Ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении разных типов эндогенных депрессий // Г. П. Пантелеева, Л. И. Абрамова, А. Н. Корнев // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — №3. — С. 36-41.
2. Тювина Н. А. Эффективность азафена при лечении депрессивного эпизода легкой и средней степени тяжести / Н. А. Тювина, С. В. Прохорова, Я. В. Крук // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, №4. — С. 201—203.

обострения из них 100 (93,5%) мужчин и 7 (6,5%) женщин. Средний возраст $65,4 \pm 2,2$ лет — мужчины, и $64,8 \pm 3,4$ лет — женщины. Длительность заболевания в среднем составила $34,7 \pm 2,9$ года. Всем больным назначали бронхолитическую терапию беродуалом или атровентом в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Проводилась оценка эффективности проводимого лечения, в том числе с помощью исследования функции внешнего дыхания в динамике.

Результаты и их обсуждение: Все больные с ХОБЛ были разделены на четыре группы в соответствии со степенью тяжести. При анализе обследованных больных с ХОБЛ длительность стационарного лечения в I—IV группах составила соответственно $16,5 \pm 1,0$; $17,9 \pm 2,0$; $19,9 \pm 2,4$ и $20,2 \pm 2,5$ дня. В группе наблюдения применялись комбинации препаратов, соответствующие стандартам лечения ХОБЛ (80%) лишь у 20,6%, а 27,1% больных получали недостаточную терапию (25%), что свидетельствует о недостатках в лечении ХОБЛ. Качество жизни по показателям физического и психического здоровья было максимально в группе, соответствующей стандартам лечения ХОБЛ (80%).

Для оценки фармакоэкономической эффективности лечения больных с ХОБЛ, использовались следующие методы фармакоэкономического анализа: затраты-эффективность, затраты-утилитарность, ABC-, VEN- и частотный анализ. Данные об использованных при ведении больных ресурсах определяли на основе анкетирования врачей. Рассчитывались прямые медицинские затраты на ведение больных (услуги и лекарственные средства).

Был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность»: Расчет проводился для нескольких видов лечения: Комплексное лечение в группе, соответствующей стандартам лечения и средние затраты на одного больного соответственно стандартам = 54743,70 руб.; средние затраты на одного больного не соответствующие стандартам = 193656,30 руб.

Полученные данные свидетельствуют о большей экономической эффективности лечения ХОБЛ в группе, соответствующей стандартам лечения CER=120,79 против CER= 246,41; т. е. является в 2 раза более экономически выгодным. Это можно объяснить большей эффективностью проводимой терапии (более быстрый регресс симптоматики).

На следующем этапе мы оценивали «полезность» проводимого лечения с точки зрения самих пациентов путем расчета коэффициента «затраты-полезность (утилитарность)». Полезность (хорошее самочувствие, отсутствие частых обострений, болевого синдрома) оценивалась пациентами по шкале SF-36 и по 100-мм шкале. Сравнивалась динамика до и после проведенной терапии.

Полученные данные свидетельствуют о большей экономической эффективности лечения ХОБЛ в группе, соответствующей стандартам лечения (80%), как по показателям физического здоровья: CUR=270,47; против CUR=1589,95

в группе 25% соответствия стандартам; так и по показателям психического здоровья: CUR=672,53 против CUR= 2086,81 в группе 25% соответствия стандартам. Таким образом, по шкале SF-36, более экономически выгодным является соответствие стандартам лечения по показателям физического здоровья в 6 раз, по показателям психического здоровья в 3 раза. Полученные данные соответствуют рассчитаным ранее коэффициентам «затраты-эффективность». С точки зрения самих пациентов по 100-мм шкале, более «полезным» лечение оказалось в группе соответствия стандартам лечения (80%): CUR=323,58 против CUR= 1567,56 в группе 25% соответствия стандартам; т. е. более экономически выгодным в 5 раз.

Выводы: Ведение пациентов на различных этапах стационарного и амбулаторного лечения в 27% случаях не соответствует современным рекомендациям по лечению больных с ХОБЛ. Существующие недостатки в лечении больных ХОБЛ связаны с низким соблюдением стандартов лечения и нерациональным использованием лекарственных средств.

Лечение больных ХОБЛ в соответствие со стандартами является экономически целесообразным: по показателям коэффициента «затраты/эффективность» с учетом достижения ремиссии ХОБЛ — в 2 раза; по показателям коэффициента «затраты/полезность» по шкале SF-36: показатели физического здоровья — в 6 раз; показатели психологического здоровья — в 3 раза; по 100-миллиметровой шкале — в 5 раз.

Полученные результаты позволяют правильно организовать ведение пациентов с данной патологией и найти пути оптимизации оказания медицинской помощи с целью экономии ресурсов здравоохранения.



ПРАКТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ

Белова О. Л., Белова И. М.

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава, Саратов, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания, 2/3 из которых составляют артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются ведущими причинами смертности во всем мире. Несмотря на значительные успехи в области терапии сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутые в последние годы, наличие и доступность лекарственных средств на фармацевтическом рынке, разрыв между рекомендациями по ведению таких больных и реальной практикой остается значительным.

Цель: выявить наиболее часто назначаемые схемы лечения больных АГ в сочетании с ИБС — стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда и оценить их эффективность.

Материалы и методы: были проанализированы схемы лечения 160 пациентов двух поликлиник и дневного стационара. В исследование были включены пациенты, страдающие АГ 1 или II степени, имеющие 3—4 фактора риска в сочетании с ИБС — стенокардией и/или перенесенным инфарктом миокарда. Возраст пациентов составлял 44–84 года, 98 мужчин и 62 женщины.

Монотерапию ингибиторами АПФ (ИААПФ), бета-адреноблокаторами (БАБ) или антагонистами кальциевых каналов (АК) получали 15,5% больных. Основная масса пациентов получала комбинированную терапию: 41,5% — два антигипертензивных препарата, а 23% — три и более. Основными схемами, которые составили 56%, были сочетания ИАПФ с тиазидоподобным диуретиком (Д), БАБ с тиазидоподобным диуретиком, ИАПФ с пролонгированным нитратом (Н), АК с тиазидоподобным диуретиком и ИАПФ с БАБ (см. таблицу). Остальные 43% пациентов получали комбинированную множественную фармакотерапию, а также лекарственные препараты из других лекарственных групп. В целом использовалось 25 различных схем терапии.

Все выше представленные схемы лечения были адаптированы по дозам, возрасту пациентов и поддерживали (или были близки) целевой уровень артериального давления при отсутствии приступов стенокардии.

Сравнивая полученные данные с «Новыми Европейскими рекомендациями по лечению арте-

ТАБЛИЦА. Частота назначений и эффективности антигипертензивных препаратов

Препараты	% назначений	Достижение целевого АД	Наличие (+) или отсутствие (-) приступов стенокардии
1. ИАПФ+Д	13,2	+	-
2. БАБ+Д	9,4	+	-
3. ИАПФ	8,7	+/-	+/-
4. ИАПФ+Н	8,7	+	-
5. АК+Д	8,1	+	-
6. БАБ	6,3	+/-	-
7. ИАПФ+БАБ	0,5	+	-
8. АК	0,5	+	+/-
9. БАБ+Н	0,4	+/-	-

риальной гипертензии 2007г» можно отметить, что оптимально лучшей оказалась антигипертензивная терапия ИАПФ и Д (1 схема) нежели рекомендуемая 9 схема (БАБ и АК).

Выводы: из проведенного анализа фармакотерапии амбулаторных карт поликлинических больных наиболее часто назначались и были результативными сочетания — ИАПФ с Д и БАБ с Д.

СОСТАВ И ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОМАШНЕЙ АПТЕЧКИ

Варганова Е. А.

Клиника ГОУ ВПО «Челябинская Государственная Медицинская академия», Челябинск, Россия

Цель: Изучить состав и принципы формирования домашней аптечки.

Задачи:

- 1) Изучить уровень знаний населения о препаратах, находящихся в домашних аптечках.
- 2) Оценить уровень доверия респондентов к врачам, аптечным работникам и др. при выборе лекарственных препаратов.
- 3) Выявить наличие препаратов, приобретенных без рецепта в домашней аптечке

Введение: В последние годы увеличивается объем безрецептурных продаж лекарственных средств. В глазах современного общества лекарственные средства приобретают свойства товара, но при этом большинство потребителей не могут осознать возможный риск, связанный с его применением. ЛС все чаще выступают не только в качестве средства медицинской помощи, но и в качестве товара, подчиняющегося всем законам рынка. Исследование содержимого аптечки среднестатистического россиянина может дать ценную информацию и производителям, и дистрибьюторам фармацевтической продукции, а также работникам аптек.

Методы исследования: анкетирование по специально разработанной анкете.

Материалы исследования: в анкетировании участвовало 69 человек в возрасте от 18 до 85 лет, из них 64% — женщины, 36% — мужчины. Средний возраст составил 46 лет. При распределении по возрастным группам большинство респондентов (40%) оказалось в возрасте от 46 до 60 лет; 22% — от 18 до 30 лет; 18% — 31–45 лет; 61 и старше — 20%.

Результаты исследования и их обсуждение.

Большинство респондентов (91%) читают инструкции к лекарственным препаратам, и если на препарат указано много нежелательных побочных действий, то половина из них все же станет его принимать. Около трети респондентов наблюдали у себя аллергические реакции на лекарственные средства. Наиболее частыми причинами приема лекарственных препаратов в семьях анкетлируемых являются головная боль, ОРЗ, повышение артериального давления.

Приобретая ЛП, в большинстве случаев население ориентируется на качество ЛП и на советы аптечных работников, в меньшей степени — на низкую стоимость ЛП и фирму — производитель. За советами к аптечному работнику чаще всего обращаются при выборе таких лекарств как НПВС, противовирусные средства и средства, влияющие на ЖКТ.

Около половины опрошенных узнают о новых ЛП от медицинских работников, пятая часть — от аптечных работников, 15% — из рекламы по телевидению, по 9% соответственно — из рекламных буклетов и от соседей и знакомых.

Практически в равной степени респонденты предпочитают не экономить на антибиотиках, обезболивающих, антигипертензивных и нестероидных противовоспалительных средствах.

2/3 респондентов приобретают лекарственные средства по назначению врача.

78% респондентам продавали ЛП, аналогичный назначенному врачом, но с другим названием. 35% самостоятельно меняли ЛП, назначенные врачом. Из них: около половины на более качественный; треть — на более дешевый; каждый десятый — из-за недоверия к доктору; по 8% соответственно — если ЛП оказалось не эффективно, и если не было в наличии препарата, назначенного доктором, в аптеке.

97% респондентов правильно указывали показания к назначению ЛП в своих аптечках.

В 80% случаев препараты были получены в аптеках без рецепта.

Самая популярная форма приема препаратов — таблетки.

Среднее число ЛС в аптечках составляет 15,1.

В аптечках респондентов присутствуют следующие группы препаратов.

1. Антибактериальные средства. Среднее число препаратов — 0,5 на 1 человека.

Наиболее часто встречающиеся группы это: пенициллины (амксициллин, амксициллина /клавуланат); фторхинолоны (ципрофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин) и макролиды (эритромицин, азитромицин).

То есть, наиболее часто в аптечках встречаются антибактериальные средства широкого спектра действия и препараты последних поколений.



2. Антигипертензивные средства. Среднее число препаратов: 0,8 на человека.

Треть из них приходится на И АПФ. Из них наиболее часто используются эналаприл, каптоприл, лизиноприл. Престариум и квиналаприл встречаются в единичных случаях.

Четверть — на β -адрено-блокаторы: бисопролол, метопролол, небиволол.

Каждый пятый препарат — диуретик, причём в половине случаев это гипотиазид, в трети — индапамид. Редко встречаются такие препараты как торапамид и спиронолактон — по 6%.

15% приходится на блокаторы кальциевых каналов, которые в основном представлены амлодипином (50%) и нифедипином (38%). Достаточно редко встречаются статины (6%) и антагонисты рецепторов к ангиотензину 1 (4%).

В домашних аптечках присутствуют антигипертензивные средства, находящиеся достаточно давно на лекарственном рынке и имеющие доступную ценовую политику.

3. Средства, влияющие на бронхолегочную систему. Среднее число: 0,25 на 1 человека.

Больше чем в половине случаев в аптечках присутствовали муколитики, что, скорее всего, обусловлено достаточно широким распространением таких заболеваний как острый и хронический бронхиты, тогда как бронходилататоры, представленные салбутамолом и его комбинациями с другими препаратами, присутствовали лишь в каждой пятой аптечке. Ещё реже встречались глюкокортикостероиды.

4. Средства, влияющие на ЖКТ. Среднее число препаратов: 0,5 на 1 человека.

Из средств, влияющих на ЖКТ, наиболее часто в аптечке респондентов присутствовали спазмолитики, адсорбенты, ферменты и антидиарейные средства. Реже использовались такие группы препаратов как пребиотики, антациды, ингибиторы протонной помпы и H_2 -гистаминоблокаторы.

5. Нестероидные противовоспалительные средства. Среднее число: 1,01 на 1 человека.

Часто встречающимися представителями НПВС в аптечках являются ацетилсалициловая кислота (24%), парацетамол (23%) и метамизол натрия (21%) как в качестве самостоятельных средств, так и в составе комбинированных. Более редкими — кеторолак (12%), нимесулид (7%), диклофенак (6%), ибупрофен (4%) и мелоксикам (3%).

Выводы

I. Большинство респондентов знают показания к приёму ЛП, находящихся у них в домашних аптечках.

II. Медицинские работники, в частности врачи, а также фармацевты обладают достаточно большим авторитетом у населения при выборе ЛП.

III. В основном ЛП отпускаются в аптеках без рецептурных бланков, зачастую — лишь аналоги препаратов, назначенных врачом, т.е., свободный доступ к лекарственным средствам может обернуться лекарственной зависимостью, существенным повышением резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков и др. Единственной альтернативой становится грамотное фармацевтическое консультирование пациентов, обращающихся в аптеки.

IV. Интересной кажется возможность формирования аптекой «набора для домашней аптечки».

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гиниятова Л. Р. ^{1*}, Пикуза О. И., Зиганшина Л. Е., Бахтиярова А. Ф

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. В настоящее время в педиатрической практике отмечается высокая частота применения антигистаминных лекарственных средств (АГС). Областью их использования в основном являются аллергические заболевания. Однако, в практике педиатров сохраняются стереотипы назначения этих средств также при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. По данным доказательной медицины установлена неэффективность назначения АГС с целью предупреждения возможных аллергических реакций при их комбинации с антибактериальными препаратами. Кроме того, антигистаминные средства I поколения способны усиливать бронхиальную обструкцию из-за увеличения вязкости мокроты при непродуктивном кашле. На сегодняшний день имеется широкий ассортимент антигистаминных препаратов на фармацевтическом рынке, что представляет определенные трудности, как для пациента, так и для врача.

Цель. Провести анализ применения антигистаминных лекарственных средств в амбулаторных условиях и условиях стационара г. Казани и оценить их эффективность в терапии заболеваний нижних дыхательных путей.

Материалы и методы. Были изучены амбулаторные карты детей от 1 месяца до 10 лет одной из центральных поликлиник города, которые получали АГС. Проанализировано 117 амбулаторных карт. По ним были составлены индивидуальные регистрационные карты, в которых учитывали анамнез, наследственность, заболевание, при котором были назначены антигистаминный препарат, дозы и длительность курса лечения, комбинация с другими лекарственными средствами. Также был проведен ретроспективный анализ 252 медицинских карт стационарных больных в возрасте от 10 месяцев до 15 лет с диагнозами острый обструктивный бронхит

и острая пневмония, которым наряду с антибактериальной, муколитической, бронхолитической терапией назначался антигистаминный препарат. 87 карт составили контрольную группу. Оценивались эффективность АГС в терапии бронхо-легочных заболеваний и их влияния на общее состояние ребенка, продолжительность обструктивного синдрома, кашля, динамику физикальных и лабораторных данных.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования было отмечено, что врачи детской амбулаторной сети при выборе АГС отдают предпочтение хлоропирамину (43,59%), и в меньшей степени лоратадину, цетиризину и кетотифену (13,67%, 11,96% и 10,26%, соответственно). Реже назначали клемастин (8,55%), еще реже дезлоратадин и демитинден (5,98% и 5,13%), крайне редко левоцетиризин (0,85%). Указанный спектр АГС использовался при острой респираторной вирусной инфекции, atopическом дерматите, крапивнице, лекарственной и вакцинальной аллергии, обструктивном бронхите, пневмонии, катаральном отите, как правило, в комплексе с противовирусными, жаропонижающими, бронхолитическими и муколитическими лекарственными средствами. Было отмечено нарушение режимов дозирования АГС. Так у 1/5 детей доза хлоропирамина была ниже или выше возрастной нормы. Анализ медицинских карт стационарных больных показал, что при включении в терапию АГС (хлоропирамин, лоратадин) при остром обструктивном бронхите не было выявлено достоверного различия по всем изучаемым показателям по сравнению с контрольной группой, а при острой пневмонии отмечалось более продолжительное сохранение респираторных симптомов. Кроме того, было отмечено, что скорость оседания эритроцитов снижалась при острой пневмонии в 2 раза медленнее, чем в контрольной группе.



Заключение. Как показали исследования, значение антигистаминных средств не всегда было обоснованным. Это касалось острой инфекции респираторного тракта, когда дети без клинических проявлений аллергии и неотягощенном аллергологическом анамнезе, получали антигистаминный препарат. Эффективность использования антигистаминных лекарственных средств при обструктивном бронхите и заболеваниях ЛОР-органов в комбинации с антибиотиками и деконгестантами не доказана. Столь популярное применение хлоропирамина, по-видимому, обусловлено устоявшимися стереотипами применения его в педиатрической практике.

Согласно исследованию эффективности антигистаминных средств в терапии заболеваний нижних дыхательных путей, они не только не способствовали процессу выздоровления, но и могли его замедлять. Представленные данные свидетельствуют о недостаточно обоснованном подходе в использовании АГС на разных уровнях медицинских служб. В связи с этим возникает необходимость проведения более широкого фармакоэпидемиологического мониторинга, и на основе его результатов организацию образовательных программ для работников лечебных учреждений с целью повышения эффективности и безопасности оказания помощи детям.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Солодовников В. В., Бирюкова А. А., Шевцов В. Д.

ГОУ «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования», Владивосток, Россия

Введение. Антимикробные препараты (АМП) являются одной из наиболее затратных групп лекарственных средств (ЛС). Расходы на АМП составляют до 50% «лекарственного бюджета» стационара; большинство хирургических больных получают АМП. Наиболее затратной является инфекция области хирургического вмешательства; важную роль в решении данной проблемы играет рациональная антибиотикопрофилактика (АБП). Организация в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) системы рационального использования АМП и снижение расходов на АМП является одним из приоритетных направлений работы службы клинической фармакологии.

Материал и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное исследование типичной практики использования АМП для периоперационной АБП при аппендэктомии в 2007–2008 гг. на базе 7 хирургических отделений стационаров Приморского края. Проанализировано 599 историй болезней. Критерии включения: отсутствие инфекционных заболеваний, отсутствие перфоративного, осложненного аппендицита, требующих антибактериальной терапии (АБТ), отсутствие непереносимости АМП. Все ЛПУ были разделены на 3 группы. В первой группе ЛПУ не было службы клинического фармаколога (3 ЛПУ). Во второй группе ЛПУ существовала служба

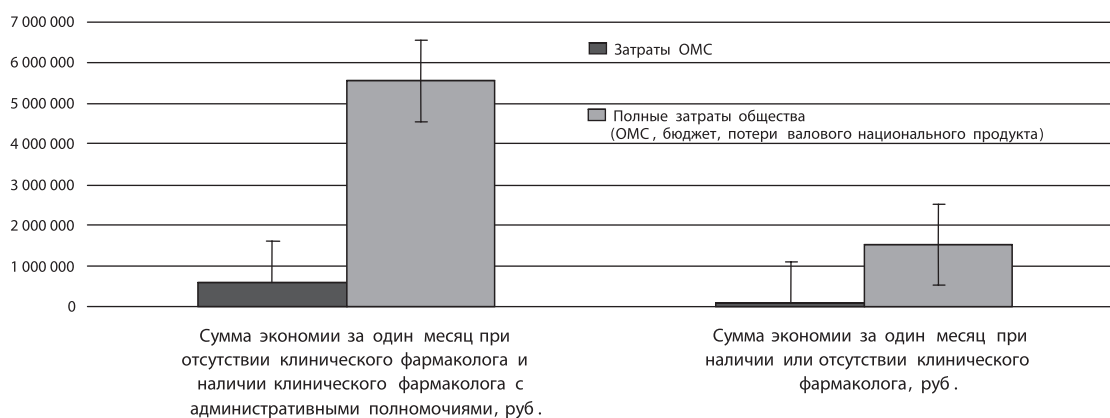
клинического фармаколога (2 ЛПУ). В третьей группе ЛПУ служба клинического фармаколога была наделена административными полномочиями (2 ЛПУ). При клинико-экономическом анализе использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономические исследования» общие положения (Общее положение ОСТ 91500,14,0001–2002). Источником информации о ценах на ЛС и расходные материалы были данные «Фарминдекс», полученные в один день. Для клинико-экономического анализа использовали методику «минимизации затрат». Учитывалась стоимость одного койко-дня (тариф ОМС для ЛПУ, участвующих в исследовании). Для оценки экономических потерь на амбулаторном этапе использовали моделирование.

Результаты и обсуждение. Процент отказа от использования АБП составил 10,98% в ЛПУ, где клинический фармаколог обладал административными полномочиями и 56,35% в ЛПУ, где такая служба отсутствовала. АБТ после операции применена в 60,10% случаев. В ЛПУ, где служба клинического фармаколога отсутствовала, за счет увеличения затрат на послеоперационное применение АМП, более чем в 2 раза увеличиваются затраты на АМП в целом. Стоимость госпитализации пациента в ЛПУ, где у клинического фармаколога были административные полномочия, была наименьшей (см. табл.).

ТАБЛИЦА. Затраты на пациента в зависимости от статуса службы клинической фармакологии

Статус службы Клинико-экономические параметры	Наличие административных полномочий	Есть клинический фармаколог	Нет клинического фармаколога
Стоимость АБП на 1 пациента, руб.	87,04	142,08	12,15
Стоимость антибиотикотерапии на 1 пациента, руб.	201,56	339,57	595,61
Затраты на АМП на 1 пациента, руб.	288,60	481,65	607,76
Средний койко-день	7,53	8,27	8,3
Затраты на операцию, руб.	1 994,55	1 994,55	1 994,55
Средняя стоимость койко-дня, руб.	931,00	931,00	931,00
Общие затраты стационара на 1 пациента, руб.	9 293,58	10 175,57	10 329,61
Общие затраты системы ОМС на стационарном и амбулаторном этапах	9 479,45	10 379,08	10 536,20
Затраты на стационарном и амбулаторном этапах на одного пациента, (с учетом потерь валового национального продукта), руб.	14 683,93	21 850,04	24 561,42

РИСУНОК. Экономическая эффективность программ использования АМП в зависимости от наличия службы клинической фармакологии и административных полномочий



Исходя из средней длительности пребывания пациента в стационаре, смоделирована экономическая эффективность работы клинического фармаколога при условии, что в стационаре на 150 коек в течение месяца проходят лечение пациенты с острым аппендицитом (см. рис.).

Заключение. Наибольшая экономическая эффективность работы клинических фармакологов по оптимизации программ периоперационной антибиотикопрофилактики установлена для ЛПУ, в которых служба клинического фармаколога наделена административными полномочиями.



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ У ДЕТЕЙ

Занина И. А., Раздорская И. М., Чембарцева И. В., Гладчук Н. В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия,

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Воронежская областная детская клиническая больница №2, Воронеж, Россия

Введение. Одной из наиболее важных и сложных проблем теоретической и клинической медицины, практического здравоохранения и органов социальной защиты является лечение ожоговой болезни у детей. По данным ВОЗ, удельный вес ожогов среди всех видов травм ежегодно составляет 12–20%, из них в среднем 8% приходится на долю детских бытовых травм.

Антибактериальная терапия — один из основных компонентов консервативного лечения инфицированных ожогов, поскольку именно антибиотики воздействуют на этиопатогенетическое звено заболевания. Высокий уровень летальности и инвалидизации детей после термической травмы, инфекция ожоговых ран, приводящая к серьезным осложнениям, необходимость выбора антибактериальных препаратов с учетом возрастных ограничений обуславливают актуальность проблемы оптимизации антибиотикотерапии ожоговой болезни в педиатрии.

Целью настоящего исследования был фармакоэкономический анализ фактической антибиотикотерапии инфицированных термических ожогов у детей.

Методологическую основу исследования составили принципы ретроспективного, статистического, фармакоэкономического и сравнительного анализов.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ 317 историй болезни детей с термическими ожогами, проходивших лечение на базе отделения комбустиологии ОДКБ №2 г. Воронежа за 2006–2007 гг., позволил определить ассортимент антибиотиков, часто назначаемых пациентам, и рассмотреть схемы антибиотикотерапии с позиции фармакоэкономического анализа. Распределить антибиотики по степени дороговизны позволила разработанная нами методика «Сравнительный рейтинг антибиотиков», которая была реализована с помощью программы Microsoft Office Excel. Каждому из 18 ис-

следуемых препаратов в зависимости от стоимости курса лечения, объема и частоты его назначений был присвоен ранг дороговизны (Рд), принимающий значения, соответственно, от 1 до 18. Ранжирование антибиотиков показало, что средняя стоимость одного курса антибактериальной терапии ожоговой болезни у детей составляет от 12,5 руб. (гентамицин) до 15352,93 руб. (ванкомицин) в зависимости от назначаемого лекарственного средства. С учетом объема и частоты назначений препарата высший ранг дороговизны присвоен цефтриаксону, для которого также отмечено наибольшее общекурсовое стоимостное значение терапии (92394,45 руб.), низший ранг дороговизны характерен для линкомицина.

Установлено, что частота назначений антибактериальных препаратов системного действия для лечения ожоговых инфекций у детей чаще всего имеет обратную зависимость от стоимости курса терапии. Так, например, аминогликозидный антибиотик гентамицин назначался в 100 случаях при средней стоимости курса лечения 12,5 рублей, тогда как препарат цефалоспориновой группы цефтриаксон при средней стоимости курса терапии 2887,3 рублей был назначен 32 пациентам.

Принимая во внимание тот факт, что довольно часто препараты с низкой стоимостью требуют большей частоты их введения по сравнению с более дорогими антибиотиками, что способствует росту прямых медицинских затрат (шприцев, ваты, стерильных перчаток и др.), нами предложен расчет рациональности применения лекарственных средств с помощью показателя соотношения объема и частоты назначений для каждого препарата по формуле:

$$Kp = D/P, (1)$$

где: Кр — коэффициент рациональности назначения препарата;
Д — объем назначений (количество доз);
П — частота назначений (число пациентов).

Согласно предложенной формуле, из всего арсенала применяемых для лечения ожоговой болезни у детей антибиотиков наиболее рационально назначение тех препаратов, для которых значение Кр минимально.

Обобщить результаты экономического анализа и расчета Кр для исследуемой номенклатуры лекарственных средств нам позволило распределение всех анализируемых антибиотиков на три группы. При этом был использован статистический метод группировки результатов по формуле 2:

$$i = (X_{\max} - X_{\min}) / k, (2)$$

где: i — величина интервала (шаг);

k — число групп (в нашем исследовании $k=3$);

X_{\max} — максимальное значение признака в группе;

X_{\min} — минимальное значение признака в группе.

Для значений Кр получены три интервала при шаге, равном 8,64. Рассмотрим состав каждой из указанных групп с позиций ранга дороговизны (см. табл.).

Выводы. Результаты исследования показали, что унификация и оптимизация использования антибиотиков при терапии ожоговой болезни у детей возможны при назначении препаратов низкого (канамицин, мидекамицин, линкомицин, гентамицин), среднего (амикацин, цефтазидим) и высокого (цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат) рангов дороговизны. Однако, сопоставляя клиническую эффективность с экономическими показателями антибиотикотерапии, целесообразно учитывать возможные ото- и нефротоксические побочные эффекты гентамицина и назначать данный антибиотик только в случаях крайней необходимости, например, для достижения эффекта синергизма в отношении конкретного патогена при устойчивости его к препаратам резерва. Кроме того, уменьшить риск токсического действия гентамицина позволят однократное введение суточной дозы препарата и длительность курса терапии не более семи дней. Отметим также, что мидекамицин оказывает бактерицидное действие только при приеме в высоких дозировках, в связи с чем возникает сомнение насчет рациональности его назначения.

В целом, тактику лечения детей с термической травмой необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи со статусом ЛПУ: его материально-техническим оснащением, механизмами и объемами финансирования и др.

ТАБЛИЦА. Распределение антибиотиков системного действия в зависимости от Кр и Рд

Антибиотик (МНН)	Рд
Кр: 4,6-13,24	
цефтазидим	7
цефтриаксон	1
амоксициллин/клавуланат	6
мидекамицин	16
линкомицин	18
гентамицин	13
амикацин	10
канамицин	17
Кр: 13,25-21,89	
цефотаксим	5
цефазолин	3
цефоперазон	8
бензилпенициллин	15
Кр: 21,9-30,54	
оксациллин	9
карбенициллин	14
цефепим	2
ванкомицин	4
ампиокс	11
ампициллин	12



ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Зурдинов А. З., Урманбетова А. Д.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Кыргызско-Российский Славянский Университет,
Кыргызстан

Введение: Артериальной гипертензией (АГ) страдают от 15 до 20% взрослого населения в развитых странах. Около 90% случаев АГ связано с гипертонической болезнью (ГБ) или эссенциальной гипертензией (ЭГ). В остальных случаях повышение артериального давления (АД) связано с заболеваниями ряда органов и систем организма и носят вторичный характер. Анализ статистических данных по заболеваемости, летальности и инвалидности в Кыргызской Республике показывает, что ведущее место в структуре общей смертности занимает сердечно-сосудистые заболевания, причем, начиная с 90-х годов XX века, регистрируется рост сердечно-сосудистой смертности среди лиц трудоспособного возраста и, особенно, среди молодых людей. Показано, что основной вклад (80%) в смертность и инвалидность населения республики от сердечно-сосудистых заболеваний вносят ГБ, особенно в сочетании с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками Национального центра кардиологии и терапии в 2004 году, распространенность АГ среди взрослого (старше 18 лет) населения Кыргызстана, составила 38,4%. Следовательно, за последние 15 лет частота встречаемости АГ в республике увеличилась в 1,6 раза (в 1990 году распространенность АГ составляла 24%). Широкая распространенность АГ и тяжесть вызываемых ей осложнений определяет клиническую, социальную и экономическую значимость этого состояния для населения не только Кыргызской Республики, но и большинства стран мира.

Поэтому своевременная диагностика и комплексные лечебно-профилактические вмешательства потенциально способны снизить возможные осложнения и неблагоприятные осложнения АГ (смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, терминальную почечную недостаточность), а также финансовые затраты на ее лечение.

Цель: изучение использования антигипертензивных средств в реальной врачебной практике лечения больных ГБ в столице и регионах республики, оценка рациональности их применения с позиции доказательной медицины.

Материалы и методы исследования: фармакоэпидемиологический ретроспективный и проспективный анализ 600 историй болезни пациентов кардиологических стационаров и поликлиник столицы и регионов республики с уточненной ГБ (1-3 степени с различными степенями риска сердечно-сосудистых осложнений) в возрасте от 25 до 85 лет в период с 2006 по 2008 годы. Данные по применявшимся лекарственным средствам заносились в специально разработанную карту по изучению рационального использования лекарственных средств (КРИ), которые затем и анализировались.

Результаты и обсуждение: Проанализировано 600 КРИ. Лекарственная терапия назначалась в 100% случаев на фоне обязательного немедикаментозного лечения. Проводилась оценка приверженности врачей монотерапии и комбинированной терапии в лечении ГБ. Монотерапию антигипертензивными препаратами врачи предпочитают использовать у больных мягкой (37%) и умеренной (11%) АГ, а также у молодых больных (65,5%), без сопутствующих факторов риска и органических нарушений (78%). Комбинированной терапии врачи отдают предпочтение у больных с более тяжелой АГ, у пожилых пациентов (85%) и при наличии органических поражений, что находится в соответствии с современными рекомендациями по лечению ГБ. Для проведения комбинированной терапии врачи предпочитают использовать свободные комбинации (в 89%), фиксированные комбинации (в 11%). В целом же в лечебных учреждениях Кыргызской Республики основу медикаментозных назначений составили 4 класса антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (39%), β -адреноблокаторы (22%), диуретики (10%), антагонисты Са (20%). Другие классы препаратов встречались в назначениях реже: доля блокаторов рецепторов к АТФ составила 1,5%, препаратов с центральным механизмом действия (клонидин, моксонидин, резерпин) 4%, β -адреноблокаторов (доксазозин) 2%, других (папаверин, дибазол, сульфат магния и др.) 1,5%. В отличие от столицы в регионах отмечается более высокий процент назначений ингибиторов АПФ (45% против 33% в столице), пре-

паратов с центральным механизмом действия (6 % против 2 % в столице), препаратов других групп

(2,5 % против 0,5 % в столице), более редкое использование бета-адреноблокаторов (15 % против 29 % в столице). Проведен анализ частоты использования различных представителей внутри каждого класса антигипертензивных препаратов.

1. Основу ЛС из класса иАПФ составили каптоприл (33 %), эналаприл (49 %), лизиноприл (22 %), на долю остальных представителей приходится в сумме не более 6 %. Причем, в регионах по сравнению со столицей чаще используется каптоприл (около 50 %), реже эналаприл (около 40 %), еще реже лизиноприл (менее 10 %, остальные представители этого класса препаратов используются не чаще чем в 0,1 % случаев).

2. Вторым по частоте использования классом ЛС являются бета-адреноблокаторы. Его основу составляют атенолол (78 %) бисопролол (15 %), другие препараты (метопролол, карведилол, небиволол в сумме около 7 %). Причем в регионах в 89 % назначений фигурирует атенолол, в 7 % — бисопролол, остальные представители — не более чем в 4 % случаев.

3. Третьим по приверженности назначений являются антагонисты Са (АК). Основу их назначений составляют «старые» препараты-верапамил, нифедипин, дилтиазем (реже) в сумме 80 % (причем, в 60 % случаев до сих пор приоритет отдан короткодействующим формам и только в 40 % случаев-ретардным). Пролонгированные АК второго и третьего поколений занимают не более 20 % приверженности врачей (что скорее всего сводится к и значительной дороговизне по отношению к другим классам препаратов).

4. Четвертыми по частоте использования являются диуретики (рассматривались гидрохлортиазид и индапамид), которые назначались в 75 % и 25 % случаев соответственно (89 % и 11 % в регионах против 61 % и 39 % в столице).

Проведен также анализ приверженности врачей по дозам основных перечисленных антигипертензивных препаратов. Проводится анкетирование пациентов по их приверженности предложенной врачом медикаментозной терапии по специально разработанным опросникам.

Выводы: Данное исследование свидетельствует, что в структуре назначений имеет место использование антигипертензивных препаратов, неоправданных с позиции доказательной медицины, особенно в регионах республики. В структуре назначений преобладают с экономической точки зрения более дешевые препараты и их комбинации, которые не всегда являются рациональными и приемлемыми в использовании. Сохраняется тенденция исполь-

зования короткодействующих форм препаратов (опять таки из-за их более низкой стоимости), что в конечном итоге нарушает комплаентность работы с больным, и как результат-отсутствие эффекта от проводимой терапии, даже увеличение числа нежелательных побочных реакций. Отрадно отметить оптимизацию подходов к выбору комбинированной терапии (отход от наращивания дозы препарата при его неэффективности в случае монотерапии, плавный переход к комбинированию препаратов с различными механизмами действия, что более оправдано и с патогенетической точки зрения).

Проведенный фармакоэпидемиологический анализ использования антигипертензивных препаратов в столице и регионах республики позволит определить пути дальнейшей оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни в нашей стране.



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПУТЕМ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Кожанова И. Н.^{1*}

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Старение населения, экологические проблемы, особенности образа жизни способствуют прогрессирующему росту числа людей, имеющих хронические заболевания и потребляющих огромное количество лекарственных препаратов. Современные успехи биохимии и фармакологии обеспечивают появление все новых технологий лечения хронических заболеваний. Существующие подходы к изучению лекарственных средств (рандомизированные клинические исследования, мета-анализы) имеют ряд ограничений, не позволяющих напрямую переносить их результаты в другие страны и системы здравоохранения, что затрудняет проведение клинико-экономических исследований при внедрении лекарственных препаратов в протоколы и формуляры лечения заболеваний. Эта ситуация требует определенных подходов при интерпретации данных и переносе результатов исследований в реальную клиническую практику, в частности применения методов математического моделирования для оценки эффективности новых и уже существующих технологий и прогнозирования возможного влияния лекарственных средств на течение и исходы заболевания. Модель применения лекарственного средства в типичной клинической практике учитывает локальные особенности эпидемиологии заболевания и фармакоэпидемиологии, приверженность пациентов к лечению и частоту развития нежелательных лекарственных реакций, что позволяет, в дальнейшем, проводить экономический анализ возможности применения препарата в условиях конкретной системы здравоохранения.

В нашем исследовании мы проанализировали возможности лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как одной из ведущих при-

чин заболеваемости и смертности в современном мире. В Республике Беларусь, по данным официальной статистики, насчитывается 152000 больных ХОБЛ. Существующие международные руководства предлагают ряд подходов к терапии ХОБЛ, позволяющие не только улучшить качество жизни больных, но и замедлить прогрессирование болезни. К препаратам, доказано положительно влияющим на течение заболевания относится представитель пролонгированных м-холинолитиков тиотропия бромид, рекомендованный для регулярного применения при ХОБЛ среднего и тяжелого течения.

Цель. Определить число предотвращенных или отсроченных обострений у больных ХОБЛ при применении тиотропия бромида.

Материалы и методы. Для оценки потенциальной эффективности тиотропия бромида используется показатель PPE — число предотвращенных или отсроченных клинических исходов. Для характеристики течения и прогрессирования ХОБЛ мы использовали число пациентов, перенесших хотя бы одно обострение в год, среднее число обострений у пациента в год, среднее число дней обострения у пациента в год, полученные из проведенного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования лечения ХОБЛ. Расчеты производились для выборки пациентов (течение ХОБЛ у 186 пациентов в проведенном фармакоэпидемиологическом исследовании), для 100 больных ХОБЛ и для 152000 больных ХОБЛ, зарегистрированных в Республике Беларусь. Течение заболевания у 186 пациентов отслежено на протяжении трех лет в 2001—2004 годах. Пациенты наблюдались в 18 поликлиниках г. Минска. Средний возраст больных составил 59,9 лет (ДИ 95% 58,27—61,55 лет). Женщин было 43%,

мужчин — 57%. Длительность заболевания составляла в среднем 5,6 года (ДИ 95% 4,9—6,3 года). Сопутствующие заболевания были зафиксированы у 61% пациентов [1]. Данные о непереносимости и снижении относительного риска связанного с лечением тиотропия бромидом взяты из рандомизированных клинических исследований тиотропия бромида, в которых в качестве критерия эффективности кроме функциональных показателей исследовалось долговременное действие препарата на частоту и тяжесть обострений [2, 3, 4, 5].

Результаты и их обсуждение. По данным нашего анализа при назначении тиотропия бромида по показаниям, соответствующим критериям «Глобальной инициативы: хроническая обструктивная болезнь легких» (GOLD) у 7% больных с диагностированной и учтенной системой здравоохранения ХОБЛ удалось бы избежать, по крайней мере, одного обострения ХОБЛ в течение года. В проанализированной выборке больных (186 человек) в течение года удалось бы избежать 56 случаев обострения и 881 дня обострения. Для 100 человек удалось бы избежать 30 случаев обострения и 474 дней обострения. Прогнозируемая выгода от назначения тиотропия бромида для 152000 больных ХОБЛ в Республике Беларусь составила бы 19174 случаев обострения и 719918 дней обострения в год.

Результаты, описанные выше, являются примером модели прогнозирования влияния включения лекарственного препарата в схему лечения заболевания. Тиотропия бромид для лечения ХОБЛ выбран в качестве лекарственного средства для анализа в связи с тем, что это препарат с доказанным влиянием на течение заболевания. Для него проведены рандомизированные клинические исследования с анализом частоты и длительности обострений, оказывающих решающее влияние на течение и прогрессирование

заболевания и наносящих значительный экономический ущерб. Моделирование предполагает ряд допущений при анализе, которые могут искажать результаты, что требует проведения анализа чувствительности, используя весь диапазон возможных вариантов для каждого показателя и учитывая данные о приверженности пациентов к лечению.

Выводы. Применение математического моделирования при изучении эффективности и безопасности лекарственных препаратов позволяет прогнозировать ожидаемое влияние применения лекарств в реальной клинической практике и проводить сравнение ожидаемой выгоды от альтернативных схем лечения заболеваний.

Литература:

1. Кожанова И. Н., Хапалюк А. В. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения хронической обструктивной болезни легких в амбулаторных условиях. *Рецепт.* — 2005. — №5. — С. 96 — 103
2. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / R. Casaburi, D. A. mAhler, P. W. Jones, A. Wanner, G. San Pedro, R. L. Zuwallack, S. S. Menjoge, C. W. Serby, T. Witek Jr. // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19. — P. 217 — 224
3. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. A. R. Seemungal, G. C. Donaldson, E. A. Paul et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. — 157. — P. 1418-1422
4. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD / V. Brusasco, R. Hodder, M. Miravitlles, L. Korducki, L. Towse, S. Kesten // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — P. 399-404
5. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with Tiotropium / W. Vincken, J. A. van Noord, A. P. M. Greefhorst, Th. A. Bantje, S. Kesten, L. Korducki, P. J. G. Cornelissen, on behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19. — P. 209-216

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Лейнова Е. В., Жилина А. Н., Буйдина Т. А.

НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», эндокринологическое отделение,

Введение. Тиреотоксикоз (Т) занимает второе место в структуре эндокринных заболеваний. В последние годы во всём мире происходит переоценка разных методов лечения той или иной па-

тологии, изучение новых терапевтических, хирургических возможностей не только с позиции их безопасности, эффективности, но и с точки зрения экономичности.



Цель. Провести фармакоэкономический анализ лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) в г. Ярославле.

Материалы и методы. Клинико-экономическое исследование проводилось как самостоятельное, проспективное наблюдение. Проанализировано 90 случаев ведения пациентов с ДТЗ (85 женщин, 5 мужчин от 29 до 41 года; средний возраст — $35 \pm 2,5$ г.). Пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек. В группе I-A им в течение 18 месяцев проводилась консервативная терапия тирозолом в сочетании с β -адреноблокаторами. Группу I-B составили пациенты, которым в течение 18 месяцев проводилась консервативная терапия мерказолилом в сочетании с β -адреноблокаторами. Пациентам группы II было выполнено хирургическое вмешательство по поводу на щитовидной железе.

Были учтены прямые медицинские затраты на лекарственные препараты. Стоимость услуг для всех групп рассчитывалась одномоментно на февраль 2009 года. Анализ «затраты-эффективность» проводился в два этапа: первый — клинический анализ результатов медицинского вмешательства и второй — расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения.

В качестве критериев эффективности использовались:

1) прямой клинический эффект (достижение эутиреоидного состояния — нормализация уровня ТТГ, свободного T_4);

2) наличие побочных эффектов (кроме рецидивов тиреотоксикоза проводился контроль развития ал-

лергических реакций, лейкопении и агранулоцитоза — в группах I-A и I-B, а также гипопаратиреоза или пареза/паралича голосовых связок — в группе II).

Для определения экономической целесообразности рассчитывался коэффициент «затраты-эффективность» (CER — cost-effectiveness ratio). Анализ «затраты-полезность» проводился с позиции потребителя медицинской помощи (качество жизни). Для расчета соотношения «затраты-полезность (утилитарность)» вычислялось среднее изменение показателей (в % к исходным величинам), отвечающих за физическое здоровье (ФЗ), психическое здоровье (ПЗ), а также показатель самочувствия (СС) по шкале SF-36.

Результаты и их обсуждение. Эффективность, лечения в группе I-A составила 46,7%; в группе I-B — 26,7%; в группе II — 96,7%, а CER по группам — 113,3, 73,1 и 151,8, соответственно, то есть самым эффективным оказалось хирургическое лечение. Наименее эффективным оказалось лечение в группе I-B. Консервативная терапия тирозолом оказалась эффективной менее чем у половины пациентов. При подсчете коэффициента «затраты-эффективность» самым затратным лечение оказалось в группе II, наименее затратным в группе I-B. В группах I-A, I-B и II ПЗ составил соответственно 63,3%, 53,3% и 96,7%; ФЗ — 60,0%, 40,0% и 96,7%; СС — 66,7%, 66,7% и 96,7%.

Заключение. Таким образом, в результате фармакоэкономического анализа лечения ДТЗ выявлено, что самым эффективным на данный момент методом лечения является хирургический, но он же и самый дорогостоящий; эффективность же консервативной терапии не составляет даже 50%.

АТС/DDD АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ИБС В СТАЦИОНАРАХ ВОЛГОГРАДА

Магницкая О. В., Барканова О. Н., Смушева О. Н., Лиходеева Ю. В., Ерёменко А. С.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Введение. Изучение потребления лекарственных средств (ЛС) при различных заболеваниях помогает оценить качество терапии и выявить проблемные вопросы для их дальнейшей коррекции.

Цель исследования: оценить фактическое потребление ЛС для лечения хронической ИБС в кар-

диологических отделениях различных стационаров г. Волгограда и установить соответствие лечения современным Российским рекомендациям ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2008).

Материалы и методы. Случайным образом были отобраны по 100 историй болезни пациентов

кардиологических отделений НУЗ ОКБ на ст. Волгоград-1 («стационар 1») и МУЗ КБ №7 («стационар 2»), находившихся на лечении с 01,01,08 по 31,12,08 с основным диагнозом «ИБС. Стабильная стенокардия». На каждую историю болезни заполнялась ИРК. Оценивалось потребление ЛС для лечения ИБС с помощью АТС/DDD методологии ВОЗ (DDD/100 койко-дней) с последующим анализом основных потребляемых ЛС (сегмента DU-90 %).

Результаты и их обсуждение. Средний койко-день в «стационарах 1 и 2» составил $11,1 \pm 4,3$ и $9,7 \pm 4,2$ к-день, соответственно. Пациенты обоих стационаров были примерно сопоставимы по возрасту ($68,7 \pm 9,3$ и $68,9 \pm 10,0$ лет в «стационарах 1 и 2», соответственно). Среди больных «стационар 2» чаще встречались мужчины (60%), в «стационаре 1» соотношение мужчины/женщины (49/51 %) было примерно одинаковым. Перенесённый ИМ зарегистрирован в одинаковом проценте случаев (56 %) в обоих стационарах. У больных ИБС «стационар 1» (средний стаж заболевания $9,7 \pm 7,8$ лет) функциональный класс стенокардии (ФК) был представлен в основном ФК III (49 %) и II (31 %). В «стационаре 2» (средний стаж ИБС $8,6 \pm 6,8$ лет) также чаще всего встречалась стенокардия ФК III (38 %) и II (33 %). Течение ИБС привело к развитию ХСН у большинства пациентов «стационаров 1 и 2» (96 % и 86 %, соответственно), функциональный класс (НУНА) которой, в основном, был представлен ФК II (43 % и 49 %) и ФК III (42 % и 44 %). Частота гипертонической болезни (88 % и 90 %), сахарного диабета (20 % и 16 %), бронхиальной астмы (по 2 %) была примерно сопоставима у больных «стационаров 1 и 2». Фибрилляция предсердий выявлена у 39 % и 38 % больных «стационаров 1 и 2», атриовентрикулярная блокада — у 2 % больных обоих стационаров.

Показатель DDD/100 к-дней потребления препаратов для лечения стабильных форм ИБС в 2008г больными кардиологических отделений «стационаров 1 и 2»

В сегменте DU-90 % «стационар 1» оказались все препараты для улучшения прогноза ИБС и часть ЛС для улучшения качества жизни больных стенокардией. Высокому проценту потребления аспирина и ингибиторов АПФ (ИАПФ) соответствовал и высокий процент назначения этих препаратов — 80 % и 93 %, соответственно. Среди ИАПФ лидерами потребления были лизиноприл, эналаприл и периндоприл. Рекомендованные всем больным ИБС статины назначались только 27 % больных (симвастатин), они замыкали сегмент DU-90 %. Несмотря на высокую частоту назначений (84 %), фактическое потребление бета-блокаторов (в основном бисопролол и метопро-

лол) составило 34 DDD/100 к-дней. Это свидетельствует о недостаточном дозировании данных ЛС, подтверждается высоким уровнем средней ЧСС (70 ± 15 уд/мин), который не соответствует рекомендованному диапазону этого показателя (55–60 уд/мин). Из групп препаратов для улучшения качества жизни при частоте назначения 31 % лидерами потребления были органические нитраты — изосорбид-динитрат, изосорбид-5-мононитрат. Дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин) назначались 21 % пациентов и оказались на третьем месте по потреблению (после бета-адреноблокаторов), хотя уровень доказательности этих препаратов максимальный (А) и значительно превышает таковой у нитратов (С). Из других рекомендованных антиангинальных средств в сегмент DU 90 % попали миокардиальные цитопротекторы (триметазидин) — 10 % назначений, хотя остаётся высоким и потребление нереконмендованного препарата милдронат (19 % назначений). Ещё одной группой из основных потребляемых ЛС были антиаритмические препараты III класса (амиодарон), что также объяснимо значительным процентом больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Ингибиторы If-каналов синусового узла (кораксан) и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил) практически не применялись и оказались в сегменте DU10 %.

В «стационаре 2» наиболее потребляемыми ЛС (DU-90 %) также были ИАПФ (рамиприл, лизиноприл, эналаприл и периндоприл) и аспирин, которые соответственно назначались 92 % и 96 % больных ИБС. Процент назначения статинов (симвастатин) был выше (49 %), чем в «стационаре 1», однако потребление этих препаратов оказалось примерно одинаковым в обоих лечебных учреждениях. Бета-блокаторы, которые должны назначаться всем больным ИБС без абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма и АВ-блокада), применялись у 78 % больных, а по уровню потребления оказались на третьей позиции после нитратов и дигидропиридиновых антагонистов кальция. При этом использовались, в основном, бисопролол и бетаксолол, а ЧСС средняя перед выпиской была ещё выше, чем «в стационаре 1» (78 ± 18 уд/мин). Половине больных «стационар 2» назначались нитраты (55 %), каждый третий пациент получал дигидропиридины (амлодипин) — 37 %. Больные часто получали антиаритмические препараты (амиодарон) — 26 %, что объяснимо преобладанием больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (74 %) в структуре клинических форм мерцательной аритмии в этом стационаре. Другие рекомендованные средства лечения ИБС оказались в сегменте DU-10 %, они также



назначались небольшому числу пациентов: миокардиальные цитопротекторы (6%), ингибиторы If-каналов (5%), недигидропиридиновые антагонисты кальция (2%).

Выводы.

1. Необходимо увеличить назначение и потребление статинов в обоих стационарах.
2. Необходимо увеличить потребление бета-блокаторов в обоих стационарах путём тщательной коррекции их доз для достижения оптимального уровня ЧСС в покое.
3. Необходимо увеличить назначение и потребление антагонистов кальция (антиангинальные средства с максимальным уровнем доказательности А) по сравнению с органическими нитратами (уровень доказательности С) в обоих стационарах.
4. Лечение больных стабильной стенокардией как основного заболевания в «стационаре 1» и «стационаре 2» г. Волгограда, в целом, соответствует современным стандартам терапии хронической ИБС.

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Мажитов Т. М., Ахелова Ш. Л., Карабаева Р. Ж.

АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Совершенствование лекарственного обеспечения в организациях здравоохранения непосредственно связано с надлежащим внедрением формулярной системы. Так в нашей республике накопился определенный опыт в области внедрения формулярной системы (ФС). Основные компоненты ФС, такие как список основных жизненно важных лекарственных средств (ОЖВЛС), лекарственные формуляры организаций здравоохранения, формулярный справочник лекарственных средств (ЛС), формулярные комиссии, протоколы диагностики и лечения, несмотря на ряд организационных и методологических проблем, функционируют. Вместе с тем, работа других компонентов ФС — регистрация и анализ нежелательных побочных реакций, программа оценки использования ЛС, включая клинико-фармакологическую экспертизу, не обеспечена должным образом.

В целом вопросы системного внедрения ФС остаются актуальными с точки зрения ее научно-методологического и управленческого обеспечения. Происходящие в настоящее время реформы по внедрению ФС в республике направлены, прежде всего, на демократизацию системы разработки республиканского лекарственного формуляра (РЛФ), который заменил существовавший список ОЖВЛС. Теперь РЛФ составляется «снизу вверх» на основе его формирования с уровня организаций здравоохранения, региональных лекарственных формуляров вместо существовавшей практики разработки ОЖВЛС «сверху вниз». При этом замену ОЖВЛС на РЛФ следует считать обоснованной и с содержательной точки зрения. Так список ОЖВЛС, по сути,

разрабатывался как республиканский формуляр и соответствовал его формату, т. к. наряду с содержанием в нем основных лекарственных средств (ОЛС), включались и лекарственные средства, не отвечающие критериям ОЛС.

Вместе с тем, в условиях отсутствия опыта работы врачей по рассматриваемой проблеме, службы клинической фармакологии в большинстве медицинских организаций следует предпринимать управленческие инициативы по совершенствованию методологического обеспечения и регулированию формулярного процесса в организациях здравоохранения. Так было бы оправданным разработку экспертами, например, Формулярной комиссии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, рекомендательного перечня ЛС или Списка ОЛС, которым пользовались бы формулярные комиссии организаций здравоохранения при разработке своих формуляров. При этом, если включаемый в формуляр организации здравоохранения лекарственный препарат входит в данный Перечень, то он мог бы включаться в формуляр, в последующем и в РЛФ без приведения доказательств эффективности и безопасности, а также данных фармакоэкономических исследований. Вместе с тем, рекомендательный Перечень не исключал бы возможности включения организациями здравоохранения препаратов, не входящих в данный Перечень, но при этом решение по их включению в формуляр медицинской организации, РЛФ принималось бы на основании приведения доказательств по клинической, экономической эффективности и безопасности лекарственных

средств. Все это должно способствовать созданию благоприятных условий для эффективной работы формулярных комиссий медицинских организаций и экономии рабочего времени и других ресурсов, и значимо в условиях становления службы клинической фармакологии в организациях здравоохранения. Данный аспект важен и с точки зрения того, что РЛФ носит статус рекомендательного перечня, а лекарственный формуляр, следовательно, и закуп ЛС теперь определяются непосредственно самой организацией здравоохранения.

В связи с интеграцией клинического аудита в организациях здравоохранения на формулярные комиссии также должны возлагаться и обязанности по организации и координации проведения оценки использования ЛС, включая клинико-фармакологическую экспертизу, в рамках клинического аудита медицинской организации.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Мирошников А. Е., Хохлов А. Л., Антипова Н. П.

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия

Введение. Объектом оценки качества медицинской помощи являются заболевания, имеющие важное социально-экономическое значение для общества в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также существенными затратами на медицинское обслуживание. К этой категории относится и ВИЧ-инфекция (далее ВИЧ). Рациональное использование лекарственных средств (далее ЛС) может способствовать снижению затрат на терапию этого заболевания. Для оптимизации лечения больных необходимы знания о сложившейся модели применения ЛС при ВИЧ-инфекции.

Цель исследования: изучить структуру назначений лекарственных средств при ВИЧ в амбулаторной практике и оценить эффективность и рациональность используемой терапии с точки зрения современных стандартов.

Материалы и методы. Ретроспективно были оценены амбулаторные карты 100 пациентов (73 % мужчин и 37 % женщин) в возрасте от 22 до 60 лет. У всех пациентов была диагностирована ВИЧ и каждый из них получал специфическую антиретровирусную терапию в течение не менее, чем 6 месяцев.

Также следует отработать и принципы разработки лекарственных формуляров организаций здравоохранения, оказывающих высокоспециализированную медицинскую помощь. Прежде всего, это касается применения новых ЛС, или препаратов, применяемых при редких заболеваниях. При этом следует определить формат — формулярный или неформулярный — для осуществления лекарственного обеспечения.

Таким образом, центр тяжести по формированию лекарственных формуляров смещается в сторону формулярных комиссий медицинских организаций. Это делает актуальным мотивацию организаций здравоохранения на развитие ресурсов в области клинической фармакологии, доказательной медицины, рационального фармацевтического менеджмента на фоне надлежущего методологического сопровождения внедрения формулярной системы.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов, стадия ВИЧ, сопутствующие заболевания, данные лабораторных исследований (иммунограмма и вирусная нагрузка), а также назначенные ЛС с указанием режима их применения (доза, кратность, путь введения). При исследовании определялись противовирусная и иммунологическая эффективность, а также наличие побочных эффектов. Противовирусная эффективность считалась достаточной, если после назначения антиретровирусных препаратов в трех исследованиях вирусной нагрузки число копий вируса было неопределяемо для тест-системы; иммунологическая эффективность считалась достаточной, если при исследовании трех иммунограмм, проведенных после назначения антиретровирусной терапии, число CD4 клеток увеличивалось как минимум вдвое по сравнению с исходным значением.

Результаты и их обсуждение. При лечении использовались следующие препараты и схемы:

1. Зидовудин/Ламивудин + Ифавиренц — 39%
2. Зидовудин/Ламивудин + Лопинавир/Ритонавир — 21%

**ТАБЛИЦА.** Эффективность и побочные эффекты антиретровирусных препаратов

Схема, №	Противовирусная эффективность, %	Иммунологическая эффективность, %	Побочные эффекты, %
1	90	90	60
2	79	79	74
3	66	16	50
4	25	25	33
5	25	25	50
6	66	33	66
7	66	33	66
8	100	100	50

3. Зидовудин + Ламивудин + Ифавиренц — 8 %
4. Зидовудин + Ламивудин + Невирапин — 8 %
5. Абакавир/Ламивудин/Зидовудин — 4 %
6. Ставудин + Атазанавир + Диданозин — 3 %
7. Зидовудин + Ламивудин — 3 %
8. Лопинавир/Ритонавир + Ламивудин + Ставудин — 2 %
9. Другие комбинации — 12 %

Все препараты назначались согласно стандартам и аннотациям, находящимся в каждой упаковке (доза, кратность, режим приема), соответствие назначений современным рекомендациям составило 90 %.

Результаты оценки эффективности и наличия побочных эффектов приведены в таблице ниже.

Из результатов видно, что наиболее эффективными комбинациями являются Зидовудин/Ламивудин + Ифавиренц и Зидовудин/Ламивудин + Лопинавир/Ритонавир (они же являются и самыми часто назначаемыми). Также хорошую эффективность показала схема Лопинавир/Ритонавир + Ламивудин + Ставудин, однако применялась она значительно реже. В большинстве применяемых схем противовирусная эффективность была более выражена, чем иммунологическая. Одним из объяснений этому служит, возможно, тот факт, что клеткам иммунитета нужно время для того, чтобы восстановиться после уменьшения вирусной нагрузки. Что касается побочных эффектов, то менее всего они проявили себя в схеме Зидовудин + Ламивудин + Невирапин. В основном пациенты отмечали жалобы со стороны ЖКТ (дисфагия, тошнота, изжога, ощущение вздутия живота, метеоризм, жалобы, связанные с токсическим действием на печень — 58 %, нарушение стула — 19 %), развитие аллергической реакции — 42 %, воздействие на нервную систему (сонливость, головокружение, возбужденность, расстройства сна, нервозность) — 23 %,

и воздействие на кровь и костный росток (анемия, тромбоцитопения) — 23 %. Отказ от терапии из-за побочных эффектов был всего в 2 % случаев.

Выводы:

1. Применяемые схемы лечения ВИЧ в 90 % случаев соответствуют современным рекомендациям.

2. Наиболее часто назначаются схемы Зидовудин/Ламивудин + Ифавиренц и Зидовудин/Ламивудин + Лопинавир/Ритонавир; учитывая высокую эффективность и относительно низкий процент возникновения побочных эффектов, схема Зидовудин/Ламивудин + Ифавиренц является наиболее оптимальной для стартовой терапии; к положительным качествам данных схем относится и удобство приема.

3. Наибольшую эффективность и наименьшее число побочных эффектов показала схема Лопинавир/Ритонавир + Ламивудин + Ставудин, однако назначалась она всего в 2 % случаев; наименьшая же эффективность отмечалась у схем Зидовудин + Ламивудин + Невирапин и Абакавир/Ламивудин/Зидовудин.

4. Возникающие побочные эффекты корректируются путем применения дополнительных препаратов (гепатопротекторы, антигистаминные, препараты железа); поэтому это необходимо учитывать при назначении антиретровирусных препаратов, а также при составлении плана закупок лекарственных препаратов аптекой.

О СОСТОЯНИИ ЛОГИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРОВ Г. БИШКЕК И МЕРАХ ПО ЕГО УЛУЧШЕНИЮ

Муратова М. М., Зурдинов А. З.

Кафедра базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии, Бишкек, Кыргызская Республика

Введение. Известно, что проведение анализа закупок и использования лекарственных средств (ЛС) способствует рационализации всего цикла лекарственного обеспечения пациентов в стационаре. Анализ литературы показал, что с точки зрения практического менеджмента в современной системе управления, областью логистики является оптимальная организация неразрывных процессов, включающих и обеспечивающих поставку нужного и качественного товара в необходимом количестве нужному покупателю в нужное время и место по нужной цене с минимумом затрат [5]. Неоднократно было доказано, что внедрение логистики позволяет улучшить лекарственное обеспечение, а также сократить финансовые расходы на закупку ЛС. В настоящее время лекарственное обеспечение граждан Кыргызской Республики (КР) в стационарных условиях осуществляется за счет государственного бюджета, Фонда обязательного медицинского страхования, специальных средств, не запрещенных законодательством КР. Стационары самостоятельно производят закуп всех необходимых ЛС для обеспечения лечебного процесса. С целью эффективного использования имеющихся финансовых ресурсов стационары осуществляют закупку ЛС исходя из национального перечня жизненно-важных ЛС (ПЖВЛС) на тендерной основе, в соответствии с законом КР «О Государственных закупках».

Целью настоящей работы является проведение оценки организации лекарственного обеспечения стационаров г. Бишкек.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базах городских больниц №1, №3, №6. Объектами исследования служили данные годовых ABC и VEN-анализов, данные по закупленным ЛС, внутрибольничные ПЖВЛС за 2004—2009 годы, журналы предметно-количественного учета закупленных ЛС.

Результаты и их обсуждение. Проведенный нами анализ, основанный на результатах проверки соответствия нормативным документам, показал, что стационары имеют свой внутрибольничный ПЖВЛС, составленный на основе национального спис-

ка основных лекарственных средств (СОЛС) и обновляется ежегодно. Далее нами изучался процесс планирования запасов ЛС. Установлено, что больницы производят закупку ЛС один раз в квартал, что напрямую связано с ограниченным бюджетным финансированием и вынуждает производить закупку ЛС в малых объемах. В связи с этим, планирование запасов не производится, это в свою очередь, зачастую, приводит к дефициту препаратов на курс лечения и вынуждает производить замену одного препарата на другой, отличающийся по основным параметрам, что может неблагоприятно отразиться на качестве проводимого лечения. Что касается отбора ЛС, то он осуществляется на основе заявок, составленных старшими медицинскими сестрами каждого отделения. Из общего числа заявок на ЛС составляется общий список и проводится ABC и VEN-анализы. Фактически, проводимые ABC и VEN-анализы носят формальный характер, в частности при отборе ЛС, эти данные обычно не принимаются во внимание, что идет в разрез с рекомендациями ВОЗ об использовании этих методов для определения приоритета при отборе и закупке ЛС. Рядом авторов доказана необходимость использования именно ABC и VEN-анализов при разработке наиболее оптимальных схем лечения заболеваний, которые позволяют избежать назначения малоэффективных ЛС и сокращают затраты на медикаментозную терапию [2, 3, 4]. В частности, данные VEN-анализа способствуют более рациональному использованию ЛС в соответствии с профилем конкретного отделения [1]. В реальной клинической практике в стационарах г. Бишкек отбор ЛС с учетом профиля отделений, категорий больных, результатов обсуждения и мнения специалистов фактически не производится. Отбор ЛС для закупки формируется на основе заявок старших медицинских сестер по потребностям в тех препаратах, которые используются в каждодневной практике, и является простым механическим восполнением недостающего ассортимента ЛС. Такой некорректный подход, безусловно, ведет к увеличению стоимости курса лечения, нерациональному закупу и использованию ЛС, а также к снижению



эффективности и безопасности фармакотерапии в целом. В связи с этим, в целях улучшения качества лечебно-профилактической помощи населению республики, внедрения концепции РИЛС в практическое здравоохранение в соответствии с рекомендациями ВОЗ, усиления контроля за распределением и использованием медикаментов и изделий медицинского назначения приказом Министерства здравоохранения КР (№201 от 04,10,1996), были созданы лекарственные комитеты, прерогативой деятельности которых являлось решение указанных выше проблем, касающихся обеспечения ЛС, но на данное время оказавшимся не реализованным в полной мере.

Выводы. Таким образом, установлено, что система лекарственного обеспечения стационаров функционирует в рамках ограниченного фиксированного бюджета и предполагает необходимость систематической оценки рационального использования средств, которое складывается из следующих процессов: планирование, мониторинг, оценка, внесение корректив и снова планирование. В связи с этим, нами на основании проведенного исследования, рекомендуется:

1. Введение формулярной системы многопрофильных больницах, что будет способствовать более рациональному расходованию финансовых средств и повышению качества фармакотерапии.
2. Обязательный учет результатов фармакологического анализа (АВС/VEN), при отборе и закупке ЛС стационарами, а также при составлении внутрибольничного ПЖВЛС.
3. Для оптимизации лекарственного обеспечения необходимо создать систему управления, включающую функцию планирования расхода ЛС на терапию, формирование определенного запаса ЛС во внутрибольничных аптеках во избежание дефицита и /или отклонений от намеченной схемы лечения.
4. Разработать нормативный документ для эффективного функционирования лекарственных комитетов в стационарах, что позволяет значительно повысить качество лекарственной терапии и т. д.

Литература:

1. И. Н. Сычев, Г. Г. Кетова, И. С. Панова. VEN — анализ использования антимикробных препаратов в хирургическом отделении многопрофильной больницы. // Рациональное использование лекарств. — 2004. — С. 174-175.
2. Л. Ю. Черникова. Фармакоэкономическое обоснование рационального использования лекарственных средств, применяемых для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. // Рациональное использование лекарств. — 2004. — С. 187-191.
3. Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурыкин, В. В. Струкин, Г. Н. Алеева, М. Н. Садыков. Результат работы онкологического диспансера в условиях формулярной системы. Казанский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, КЛПУ «Казанский городской онкологический диспансер», Казань. // Рациональное использование лекарств. — 2004. — С. 183-185.
4. М. В. Авксентива, П. А. Воробьев. Как может быть использован клиничко-экономический анализ для совершенствования программ дополнительного лекарственного обеспечения // журнал «Проблемы стандартизации». — 2005.
5. Б. П. Грамовик. Научковедческий анализ развития фармацевтической логистики на Украине // Провизор. — 2006. — №11.

ОЦЕНКА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТИ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Пешехонов Д. В., Чернов Ю. Н., Пешехонова Л. К., Красюков П. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж — 1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия

В настоящее время разработка теоретических основ и практические исследования в области фармакоэкономики приобретают особую актуальность. Это обусловлено необходимостью планировать бюджетные средства, рационально расходуя их при проведении комплексной фармакотерапии, что позволит устранить диспропорцию между экономическими возможностями лечебно-профилактических учреждений и потребностями современной медицины. Фармакоэкономика остеопороза актуальна, так как требует комплексного и индивидуального подхода. Следует также отметить, что антиостеопоротические препараты, как правило, имеют высокую стоимость и назначаются на длительное время. Кроме того, эти лекарственные средства отпускаются по государственной программе «Дополнительного лекарственного обеспечения» бесплатно или со скидкой льготным категориям граждан, что требует детального экономического обоснования.

Цель: провести оценку соотношения эффективности, безопасности и стоимостных характеристик при составлении индивидуальных программ фармакотерапии остеопороза.

Материалы и методы. В исследовании проводился расчет материальных затрат (в стоимостных показателях) при проведении комплексной фармакотерапии остеопороза с использованием фармакоэкономических методик стоимость-эффективность (cost-effectiveness analysis), стоимость-выгода (cost-utility) и минимизация стоимости (cost-minimization). Нами осуществлялся индивидуальный выбор лекарственных препаратов для лечения пациенток, страдающих вторичным остеопорозом средней тяжести при наличии ревматоидного артрита. Средний возраст пациенток составил $57,6 \pm 4,72$ года при длительности ревматоидного артрита — $14,3 \pm 2,25$ лет. Диагноз остеопороза был установлен $4,3 \pm 0,17$ лет назад. Ревматоидный артрит характеризовался 2 степенью активности, рентгенографической стадией 3 по Штейнброкеру и функциональной недостаточностью 2. Остеопороз диагностирован на основании снижения показателей костно-специфической щелочной фос-

фатазы и остеокальцина, а также повышения уровня дезоксипиридинолина, соотношенного к креатинину, данных денситометрии и рентгеноморфометрии.

Результаты и их обсуждение. Комплексная фармакотерапия, представленная в нашем исследовании, включала базисный препарат метотрексат, индивидуально назначаемый в дозе 7,5–10 мг в неделю, миакальцик 200МЕ в сутки в виде назального спрея, препараты кальция в дозе 1000 мг, витамин Д 800МЕ и преднизолона в дозе 7,5–10 мг в сутки. Назначение нестероидных препаратов было обусловлено необходимостью воздействия на воспалительную активность и болевой синдром при наличии признаков формирования стероидного остеопороза.

Включение в комбинированную фармакотерапию остеопороза средней тяжести кальция и витамина Д способствовало замедлению скорости потери костной ткани и снижению частоты переломов. При отсутствии гиперкальциемии карбонат кальция и витамин Д использовались в комплексе с антирезорбтивными препаратами, в том числе с миакальциком. Фармакоэкономический анализ при приеме препаратов кальция и витамина Д показал, что наименее затратными были лекарственные формы, содержащие по отдельности соли кальция и холекальциферол, например прием препарата витакальцин и капель витамина Д₃. Из комбинированных препаратов наиболее экономичны «Витрум Кальциум плюс витамин Д₃» и «Кальций Д₃ Никомед», которым присущи экономические преимущества от 38 % и выше. При назначении этих препаратов в данном исследовании нами не получено достоверных различий по клинической эффективности и выраженности нежелательных побочных эффектов.

Не менее важны фармакоэкономические расчеты при назначении миакальцика в связи с его высокой стоимостью. Миакальцик назначался непрерывно сроком более трех лет при среднемесячной стоимости назального спрея 5030,6 руб. или внутримышечном введении через день 3927,2 руб. Высокая цена существенно ограничивает назначение этого эффективного препарата, что требует разработки более



экономичных, но в то же время эффективных методов его использования. В настоящее время допускается применение миакальчика или более дешевых средств курсами по 2 или 3 месяца с такими же по протяженности перерывами. По данным проведенной нами денситометрии, интермиттирующая терапия по предложенной выше схеме способствовала достоверному приросту минеральной плотности костной ткани, в то время как удалось снизить цену вдвое.

При фармакотерапии вторичного остеопороза при ревматоидном артрите необходима противовоспалительная терапия. При выборе наиболее эффективного и безопасного нестероидного препарата в комплексную схему включался мовалис, селективный ингибитор циклооксигеназы 2. Так, оценивая прямые затраты на закупку вольтарена и мовалиса, следует отметить, что стоимость лечения одного пациента вольтареном в дозе 100 мг в сутки при курсовой фармакотерапии 20 дней составляла 639,9 руб. В то же время, назначение мовалиса на такой же период обходилось 559,5 руб. Следовательно, сравнительная стоимость прямых затрат лечения пациентов оригинальными препаратами мовалисом и вольтареном показало фармакоэкономические преимущества мовалиса перед вольтареном. Необходимо отметить, что при назначении дженериков затраты в ЛПУ значительно сокращаются: курсовая двадцатидневная терапия отечественным мелоксикамом — артрозаном составляет 186,5 руб., мирлоксом — 242,2 руб., мелоксом — 176,4 рубля.

Помимо прямых затрат на приобретение препаратов группы НПВП, используемых для уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения качества жизни пациентов, необходимо принимать во внимание риск развития побочных реакций, особенно гастроэнтерологических, поскольку в нашем исследовании наблюдались пожилые больные, возраст которых сам по себе являлся фактором риска развития желудочно-кишечных осложнений.

Мовалис, воздействуя преимущественно на ЦОГ-2, вызывал меньшую частоту осложнений по сравнению с традиционными препаратами. Соответственно и частота госпитализаций в гастроэнтерологическое отделение при развитии нежелательных эффектов при применении мовалиса составила единичные случаи, причем отсутствовали тяжелые осложнения.

Средняя стоимость медикаментов была получена нами из прайс-листов аптек г. Воронежа и фирм дистрибьюторов лекарственных средств в сети Интернет, стоимость медицинских услуг по коррекции нежелательных побочных реакций лекарственных

препаратов оценивалась по тарифам системы обязательного медицинского страхования г. Воронежа. После расчета средней стоимости лечения мовалисом и вольтареном, нами определялась частота и спектр побочных реакций, в том числе артериальная гипертензия, головная боль, диспепсия, повышение уровня креатинина и мочевины крови. Поскольку указанные осложнения встречались в 5,7%, то есть на 0,3% ниже, чем при назначении плацебо, можно считать доказанной низкую частоту побочных эффектов.

Следовательно, применение мовалиса в комплексной терапии ревматологических больных позволяет повысить противовоспалительную эффективность и уменьшить риск развития побочных реакций, что выражается снижением общих затрат на лечение основного заболевания и возможных осложнений. Помимо этого, экономическое преимущество мовалиса складывается из его более низкой стоимости по сравнению с вольтареном.

Выводы: при проведении фармакоэкономического анализа комплексной фармакотерапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, необходимо анализировать не только прямые медицинские затраты, основываясь на стоимости этих препаратов на курс лечения, но также проводить анализ их эффективности и безопасности, с оценкой возможных нежелательных побочных действий медикаментов.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Поветкин С. В., Филиппенко Н. Г., Маль Г. С., Корнеева С. И., Левашова О. В., Рябченко Д. С.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава», Курск, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает, особенно среди лиц старше 65 лет. В свете вышеизложенного, фармакоэпидемиологическое мониторирование характера и частоты использования различных классов лекарственных средств, применяемых для терапии ХСН, может внести определенный вклад в оптимизацию фармакотерапии данной патологии.

Целью исследования являлось изучение характера использования лекарственных средств, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности в условиях фармацевтического рынка областного центра (г. Курск).

Материалы и методы. Было проведено одномоментное описательное исследование, заключающееся в анкетировании 100 врачей-терапевтов поликлиник г. Курска. Опрос проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих вопросы об особенностях использования основных групп препаратов, применяемых для терапии ХСН.

Результаты и их обсуждение. Структура врачебных назначений больным ХСН была представлена следующими классами препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — 38 %, бета-адреноблокаторы — 29 %, диуретики — 27 %, сердечные гликозиды — 6 %. Среди ИАПФ наиболее назначаемыми препаратами были эналаприл (50 %), лизиноприл (17 %), каптоприл (11 %), периндоприл (9 %). Основу бета-адреноблокаторов составляли метопролол (54 %), атенолол (18 %), бисопролол (14 %). Диуретики были представлены преимущественно следующими препаратами: индапамид, гидрохлоротиазид, фуросемид, спиронолактон, частота применения которых врачами составляла соответственно 35 %, 25 %, 21 %, 16 %. Из класса сердечных гликозидов в 100 % случаев применялся дигоксин.

При I функциональном классе (ФК) ХСН преваляло назначение монотерапии (79 %), реже использовалась вторая степень лечения (21 %). При II ФК ХСН тактика фармакотерапии была обратной — 25 % и 75 % соответственно. У пациентов с III и IV ФК ХСН назначение трех групп лекарственных средств врачи использовали соответственно в 36 % и 15 %, а применение четырех классов препаратов — в 64 % и 85 % случаев.

В качестве монотерапии больных ХСН наиболее часто использовались ИАПФ. Значительно реже (менее 10 %) врачи применяли бета-адреноблокаторы, диуретики или сердечные гликозиды. Выбор последних трех групп препаратов в качестве монотерапии, по-видимому, был продиктован конкретными клиническими ситуациями, связанными с основной патологией, обуславливающей развитие ХСН.

Вторая ступень лечения наиболее часто была представлена комбинацией ИАПФ+бета-адреноблокатор (41 %). Реже использовали сочетания ИАПФ+диуретики (29 %), сердечные гликозиды+диуретики (18 %).

В структуре назначения трехкомпонентной терапии лидерами были две схемы: ИАПФ + бета-адреноблокатор + диуретики (50 %), ИАПФ+сердечные гликозиды+диуретики (45 %). Комбинация четырех классов препаратов была следующей — ИАПФ + диуретики + сердечные гликозиды + бета-адреноблокатор. При этом использование диуретиков в последних схемах терапии подразумевало назначение наряду с салуретиками и калийсберегающих препаратов.

Обращает на себя внимание практическое отсутствие в структуре назначений антагонистов рецепторов ангиотензина II, что может объясняться проведением анкетирования врачей до принятия ВНОК и широкой публикации второго пересмотра национальных рекомендаций по лечению ХСН. Кроме того, в ряде случаев присутствовало назначение бета-адреноблокаторов, не рекомендованных к применению у больных ХСН.



Выводы. Проведенное исследование показало, что основная доля назначений лекарственных препаратов больным ХСН в условиях локального фармацевтического рынка (г. Курск) соответствует на-

циональным рекомендациям по лечению указанной патологии. Вместе с тем имеются отдельные просчеты в выборе конкретных препаратов из определенных фармакологических групп.

ОЦЕНКА ЧИСЛА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИНГАЛЯЦИЙ СИМБИКОРТА 160/4,5 мкг ПРИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РЕЖИМЕ SMART: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА СЕМИ РКИ

Прозорова В. К., Абросимов А. Г.

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

В последние годы широкое применение в клинической практике нашел новый режим дозирования Симбикорта для лечения бронхиальной астмы: применение Симбикорта как для базисной терапии, так и для купирования симптомов (SMART). На сегодняшний день эффективность этого метода была доказана в ходе 7-ми рандомизированных клинических исследований и нескольких наблюдательных исследований. Однако более широкому использованию этого метода в клинической практике препятствует отсутствие ясности относительно количества упаковок Симбикорта, которые необходимо выписывать больному для регулярного лечения. Неопределенность в этом вопросе мешает включению SMART в стандарты лечения и создает затруднения при расчете потребности в Симбикорте в рамках ДЛЮ.

Мы провели мета-анализ все имеющихся рандомизированных клинических исследований SMART, в ходе которых Симбикорт принимало 6668 больных с легким персистирующим — тяжелым течением БА. В Мета-анализ были включены исследования: STEAM, STAY, STEP, COSMOS, SMILE, COMPASS, AHEAD.

Оказалось, что число ингаляций Симбикорта по потребности не коррелирует с тяжестью течения бронхиальной астмы ($r = -0,5404$ $P = 0,21$) и в среднем составляет 0,80 [0,594—1,012] ингаляций в сутки.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать выписывать больным, получающим Симбикорт 160/4,5 в режиме SMART, по одной дополнительной (для купирования симптомов) упаковки (60 доз) на 2 месяца.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Пронина Н. В., Сидоренкова Н. Б., Сизова Е. В.

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайская краевая клиническая детская больница, Барнаул, Россия

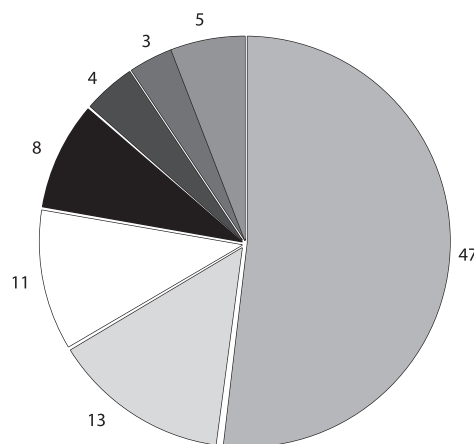
Лечение пневмоний у незрелых детей приобретает особую актуальность в связи с возможными особенностями преморбидного фона и самого инфекционного процесса, а также отсутствием доказательной базы по рациональной эмпирической антимикробной терапии в неонатологии.

Целью исследования явилось изучение преморбидного фона, клинико-рентгенологических характеристик и фармакоэпидемиологических особенностей антимикробной фармакотерапии пневмоний у недоношенных новорожденных в Алтайском крае.

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне ретроспективного, нерандомизированного клинического исследования, состоящего из двух частей. В первой части выявлены предрасполагающие факторы к возникновению пневмоний и установлены их клинико-рентгенологические характеристики. Во второй части работы изучена существующая тактика антимикробной фармакотерапии, ее соответствие имеющимся клиническим рекомендациям и предпринят фармакоэпидемиологический анализ ассортимента и уровня потребления антимикробных лекарственных средств (АЛС) при различных формах пневмоний у недоношенных новорожденных. Объектом исследования служили истории болезни 1008 детей, страдавших пневмонией и получавших антимикробную фармакотерапию в условиях специализированного стационара для недоношенных в 2002-2008 гг. Критерии включения: недоношенные новорожденные, у которых пневмония была диагностирована при поступлении или в ходе обследования в отделении.

Результаты и обсуждение. Все недоношенные дети родились от матерей, имевших отягощенный репродуктивный и/или акушерско-гинекологический анамнез. Подавляющее большинство матерей (76 %) страдали в период беременности урогенитальными заболеваниями, вызывающими хроническую плацентарную недостаточность. Так вульвовагиниты хламидиозной, трихомонадной и смешанной этиологии были обнаружены в 23%, цитомегало- и герпесвирусные инфекции — в 46% и 12% случаев соответственно. Хроническим и гестационным пиелонефритом на всем протяжении беременности страдали 19% женщин, что также могло привести к интранатальному инфицированию плода. К значимым предрасполагающим факторам для развития пневмонии относится степень недоношенности, которая обуславливает морфо-функциональную несостоятельность легочной паренхимы, нарушение гемодинамики, появление микроателектазов с последующей консолидацией патогенной микрофлоры. Согласно срокам гестации и массо-ростовым показателям I–II степени недоношенности диагностированы у 36,2% и 32,1% детей; а III–IV степени недоношенности — у 25,2% и 6,5% больных соответственно. По условиям инфицирования у 625 пациентов (62 %) была обнаружена врожденная (внутриутробная) пневмония с абсолютным преобладанием трансплацентарного инфицирования (85%). В 184 клинических случаях (18%) установлен нозокомиальный генез пневмонии, причем у 8% пациентов в виде формы, ассоциированной с проведением искусственной вентиляции легких. (ВАП).

РИСУНОК. Уровень потребления антимикробных лекарственных средств (%)



Что касается аспирационной пневмонии, то эта форма заболевания диагностирована только в 12% случаев, преимущественно у глубоко недоношенных новорожденных, предрасположенных к длительному срыгиванию. По клинико-рентгенологическим данным преобладали правосторонние нижнедолевые и полисегментарные пневмонии, причем у детей с I–II степенями незрелости пневмонии протекали с умеренной дыхательной недостаточностью, в то время как у глубоко недоношенных новорожденных дыхательная недостаточность была более выражена, что свидетельствует об особой тяжести течения заболевания.

Общие параметры потребления АЛС представлены на рисунке. Установлено, что на долю антибиотиков приходилось свыше 80% стоимостного и натурального оборота от общего объема закупок АЛС. Тактика использования АЛС состояла из их моно-, комбинированного или последовательного назначения. Все лекарственные препараты вводили в рекомендуемых возрастных дозах; антибиотики преимущественно внутривенно, противовирусные и антимикотические препараты — внутрь.

Оценивалось также потребление различных групп бета-лактамов антибиотиков: пенициллинов, в том числе «защищенных», цефалоспоринов и карбапенемов. Полученные результаты свидетельствуют, что среди антибиотиков лидировали цефалоспорины III генерации (47%), уровень потребления которых значительно возрос после 2005 г. Наиболее часто в терапии всех форм пневмоний назначали цефотаксим (43%), несколько реже — цефтриаксон (24%) и цефтазидим (17%) и только в 6% случаев — цефоперазон и сульперазон. Цефотаксим чаще других цефалоспоринов назначали как в виде



монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами. Из других бета-лактамов антибиотиков много реже использовали бензилпенициллин (11%) и только в 8% случаев — ампициллин, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат. Между тем именно аминопенициллины входят в протокол выбора препаратов для стартовой эмпирической терапии внутриутробных пневмоний. В лечении нозокомиальных пневмоний в последние годы с 2% до 4% увеличилось потребление карбапенемов (4%) и гликопептидов (3%), что может быть связано с достаточно высоким уровнем ВАП, вызываемых резистентными штаммами нозокомиальной флоры. Карбапенемы (в основном меропенем) назначали чаще в виде последовательной терапии, а ванкомицин — в комбинации с аминогликозидами. Общий объем потребления аминогликозидов не изменился (13%), хотя произошло перераспределение средств в сторону более дорогостоящего амикацина, обладающего достаточно высокой антисинегнойной активностью. В лечении аспирационной пневмонии ведущее место занимает метронидазол, а в терапии «атипичных

пневмоний» — макролиды (8%), представленные в основном эритромицином (82%) в виде разрешенной для использования в неонатологии парентеральной формы, в отличие от азитромицина (18%), вводимого только внутрь. Следует отметить, что за весь период наблюдений не изменились приоритеты в выборе антимикотиков (5%), среди которых продолжает лидировать нистатин. Его получали 53% пациентов, страдающих кандидозом ротовой полости. Этому же препарату отдавали предпочтение в целях профилактики кандидоза при длительном назначении антибиотиков. Флуконазол же, как препарат, обладающий более выраженной антикандидозной активностью, назначали новорожденным только при наличии системной микотической инфекции.

Выводы. Таким образом, фармакотерапия пневмоний у недоношенных новорожденных в целом соответствует имеющимся стандартам, однако для стартовой эмпирической терапии внутриутробной пневмонии рекомендовано шире использовать ингибиторзащищенные аминопенициллины.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД С 2004 ПО 2008 гг.

Пчелинцев М. В., Звартау Э. Э., Артеева Т. Е., Кубынин А. Н.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Борьба с болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Интенсивная острая и хроническая боль, вызывает целый комплекс дезадаптивных реакций в организме. Наиболее эффективными болеутоляющими средствами на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги — опиоидные анальгетики (опиоиды). Они незаменимы, как для лечения интенсивной острой, так и хронической боли, в первую очередь у инкурабельных онкологических больных. К сожалению, особенно в амбулаторной практике далеко не всегда обеспечивается требуемый режим введения этих препаратов, что приводит к неадекватной анальгезии и страданиям больного. По мнению экспертов ВОЗ и ведущих отечественных специалистов в области лечения интенсивной хронической боли уровень

обеспечения опиоидами нуждающихся пациентов в России является недостаточным.

Цель. Целью исследования было проанализировать структуру, количественные и качественные тенденции отпуска сильных опиоидов (морфина гидрохлорида, морфина сульфата, омнопона, тримеперидина (промедола), фентанила для парентерального (п/э) введения, фентанила для трансдермального (т/д) введения, бупренорфина) аптекам и лечебным учреждениям в Санкт-Петербурге в период 2004—2008 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ статистических данных отпуска сильных опиоидов с ОАО «Центральная фармацевтическая база Санкт-Петербурга» за период 2004–2008 гг. Выполнена количественная оценка отпуска препаратов группы с использованием метода расчета «установленной суточной дозы» (defined daily dose — DDD), рекомендованного

ТАБЛИЦА. Расчет количества DDD и показателя «DDD/1000 жителей» * для препаратов из группы сильных опиоидов в С-Петербурге, в период 2004 — 2008 гг

Год	Морф. г/х	Морф. сульфат	Омн.	Пром. п/э	Фент. п/э	Фент. т/д	Бпр. п/э
2008	15974 3,55*	15970 3,55*	5746 1,28*	27272,33 6,06*	119473,5 26,55*	9925 2,21*	0
2007	14152 3,14*	19150 4,26*	14990 3,33*	27729,07 6,16*	100981,5 22,44*	8755 1,95*	299,75 0,067*
2006	11523 2,56*	25384 5,73*	14110 3,14*	30786,4 6,84*	100116,33 22,25*	6252,5 1,39*	575 0,13*
2005	16554,7 3,68*	11948 2,66*	20471,7 4,55*	33347,57 7,41*	86951,33 19,32*	0	375 0,083*
2004	21080 4,68*	354 0,079*	26832,7 5,96*	34628,2 7,70*	82209,8 18,27*	0	0

Примечания:

1. Морф.-морфин; омн. — омнопон; фент.-фентанил, пром.-промедол, бпр. — бупренорфин.
2. Значения DDD морфина гидрохлорида 30 мг; морфина сульфата 100 мг; парентерального фентанила 0,6 мг; трансдермального фентанила 1,2 мг; парентерального бупренорфина 1,2 мг; омнопона 60 мг; парентерального промедола 150 мг.

ВОЗ. Произведены расчеты числа отпущенных DDD и показателя «DDD на 1000 жителей» для сильных опиоидов в проанализированный период.

Результаты и их обсуждение. За рассмотренный период в Санкт-Петербурге аптекам и медицинским учреждениям отпускались, а, следовательно, могли использоваться для лечения острой и хронической боли в стационарах и амбулаторной сети следующие сильные опиоиды: морфина гидрохлорид, морфина сульфат, омнопон, тримеперидин (промедол) для п/э введения, фентанил для п/э введения, фентанил для т/д введения, бупренорфин для п/э введения. В таблице ниже приведены рассчитанные для этих препаратов значения количеств «установленной суточной дозы» (DDD), показателя «DDD на 1000 жителей».

Как следует из расчетов, приведенных в таблице, до 2004 года в С-Петербурге практически не использовались неинвазивные формы опиоидов: препараты т/д фентанила и пролонгированного энтерального морфина сульфата. Эти препараты обычно применяются у пациентов с интенсивной хронической болью, преимущественно онкологического генеза. В период с 2006 по 2008 гг. использование т/д фентанила (Дюрогезик) имело тенденцию к значительному нарастанию от 6252,5 ddd до 9925 ddd. Применение энтерального пролонгированного морфина сульфата, достигнув максимума в 2006 году (ddd 25384), имело тенденцию к снижению в 2007 и 2008 гг. (ddd 19150 и 15970 соответственно).

Имела место тенденция к уменьшению применения морфина гидрохлорида, омнопона и проме-

дола для п/э. Показатели ddd для п/э фентанила неуклонно нарастали (с 82209,8 в 2004 году до 119473,5 в 2008 году).

Выводы. Структура использования опиоидов в Санкт-Петербурге в период 2004-2008 годов не является соответствующей международным рекомендациям по лечению острой и хронической боли. Это находит отражение в широком применении омнопона (является устаревшим препаратом, смесью алколоидов опия) и парентеральных форм промедола (тримеперидина) (является препаратом с недостаточным уровнем анальгетической активности и образующим метаболит, обладающий кардиотоксическим действием). Парентеральные формы опиоидов активно используются для лечения не только острой, но и хронической боли, что не рекомендуется ВОЗ. Крайне недостаточно применяется мощный опиоид с улучшенным профилем респираторной и наркологической безопасности — бупренорфин, причем отсутствуют лекарственные формы для сублингвального и трансдермального введения препарата, позволяющие эффективно лечить интенсивную хроническую боль. Позитивным следует считать увеличение применения т/д формы фентанила (Дюрогезик), что соответствует международным рекомендациям по лечению хронической боли. Тенденция к снижению использования пролонгированного энтерального морфина сульфата в 2007-2008 гг. вероятно отражает его конкурентные взаимоотношения с т/д фентанилом при решении врачом вопроса о выборе неинвазивного опиоида для лечения хроничес-



кого болевого синдрома у онкологических больных. Несомненно, более позитивной была бы тенденция увеличения применения морфина сульфата за счет конкурентного вытеснения им из практики лечения хронической интенсивной боли сильных опиоидов для п/э введения, в первую очередь, омнопона и промедола (тримеперидина). Нарастание использования фентанила для п/э введения свидетельствует об увеличении числа операций и других инвазивных, в том числе высокотехнологичных лечебно — диагностических процедур, сопровождающихся острой болью и требующих анестезиологического пособия.

Литература.

1. Осипова Н. А., Абузарова Г. Р., Петрова В. В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания. Практическое руководство для врачей. М, 2005, 79 с.
2. Bergman U et al., eds. Studies in drug utilization. Methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office or Europe, 1979 (WHO Regional Publications, European Series No 8).
3. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Geneva: WHO; 1996.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ СТАТИНОВ НА ПРИМЕРЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Сафронов Р. Г. ^{1*}

Курский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Курск, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

В России, где вопросы профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы находятся на низком уровне развития в связи с финансовыми проблемами здравоохранения социальными проблемами и низкой приверженностью большинства граждан к лечению эта патология занимает ведущее место среди причин гибели больных и инвалидизации и превышает аналогичные показатели в развитых странах мира. Самой значимой группой заболеваний сердечно-сосудистой системы является ишемическая болезнь сердца, причиной которой является гиперлипидемия и атеросклероз. В связи с вышесказанным, вопросы первичной и вторичной профилактики этих состояний занимают особое, лидирующее место. На один из важнейших факторов риска развития атеросклероза и ИБС-уровень холестерина, оказывают влияние гиполипидемические препараты, поэтому изучение их фармакоэпидемиологических особенностей и обеспеченность ими городских стационаров является важной задачей.

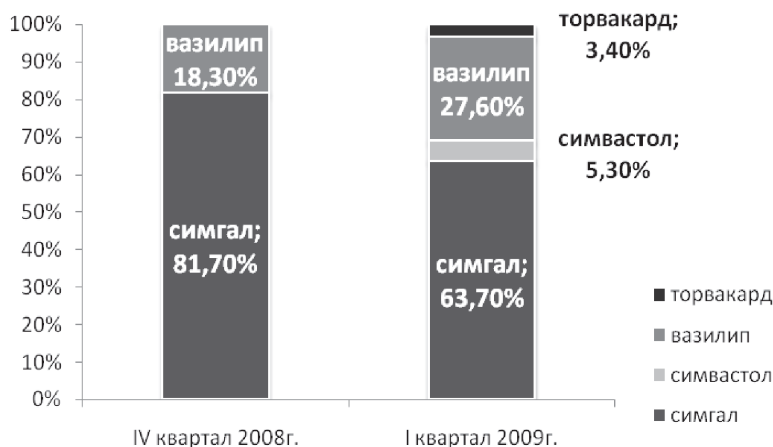
Целью настоящего исследования является фармакоэпидемиологический анализ потребления статинов в кардиологическом отделении городского стационара за 2008г и первый квартал 2009г и определение обеспеченности ими больных ИБС.

Материалы и методы. В исследовании использовались данные о поквартальном потреблении статинов из годовой отчетности клинических фармакологов больницы. Были проанализированы отчеты за 4 квартала 2008г и первый квартал 2009г., это дало возможность получить количественные данные о потреблении статинов в кардиологическом отделении. Результаты исследования представлены в установленных суточных дозах — Defined Daily Doses (DDD), определенных химической классификацией (ATX).

Результаты исследования. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение по поводу острого инфаркта миокарда, а также больные с гиперхолестеринемией независимо от нозологии. Суммарное потребление статинов в I первом квартале 2008г. составило 15 DDD/100 койко-дней, при этом в 100 % случаев использовались дженерики симвастатина, такие, как симгал (11,3 DDD/100 койко-дней) и вазилип (3,7 DDD/100 койко-дней). Во II квартале 2008г. ситуация с обеспеченностью статинами не претерпела существенных изменений, суммарное их потребление составило 12,2 DDD/100 койко-дней, из них 10,4 DDD/100 койко-дней составил симгал

и 1,8 DDD/100 койко-дней вазилип. III квартал 2008г. показал следующие результаты: суммарное потребление статинов составило 12,99 DDD/100 койко-дней, во всех случаях использовался симгал. В IV квартале потребление статинов составило 12,97 DDD/100 койко-дней из которых на симгал пришлось 10,6 DDD/100 койко-дней, а на долю вазилипа 2,37 DDD/100 койко-дней. Из приведенных выше данных видно, что обеспеченность статинами кардиологического отделения является недостаточным, а преимущество отдается дженерикам симвастатина. Вместе с тем наблюдается отчетливая положительная динамика в потреблении статинов при сравнении 2008г. и первого квартала 2009г., так суммарно потребление статинов в первом квартале 2009г. составило 63,7 DDD/100 койко-дней. Увеличилась и гамма используемых статинов, с сохранением преимуществ препаратов-дженериков (см. рис.).

Рисунок. Сравнение гаммы статинов используемых в кардиологическом отделении в IV квартале 2008г. и I квартале 2009 г.



Таким образом потребление статинов в кардиологическом отделении является недостаточным, однако наметившаяся положительная динамика позволяет рассчитывать на оптимизацию гипопидемической терапии за счет увеличения использования дженериков симвастатина и аторвастатина.

АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Седых Т.Н., Елисева Е.В., Колесников Г.В., Рябова Т.В..

ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава, ФГУЗ МСЧ поликлиника УВД по ПК, Владивосток, Россия

Цель исследования: оценить спектр лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных гипертонической болезнью (ГБ) в соответствии с Федеральным руководством по использованию лекарственных средств.

Материалы и методы: анализ фармакотерапии амбулаторных карт методом случайной выборки с определением основных направлений в лечении больных ГБ. Проанализировано 100 амбулаторных карт больных ГБ. Среди них было 88 мужчин и 12 женщин. Возраст от 31 до 90 лет. Продолжительность заболевания — от впервые выявленной до 40 лет, сроки последнего ухудшения состояния — от 1 недели до 1 месяца. Всем больным определяли степень и стабильность повышения артериального давления (АД), исключали симптоматическую артериальную гипертензию, оценивали общий сер-

дечно-сосудистый риск, выявляли другие факторы риска, диагностировали поражение органов-мишеней и ассоциированные коронарные состояния. У пациентов повторно измеряли АД, выясняли жалобы, собирали анамнез, физикально обследовали. Определяли общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (содержание глюкозы натощак, ОХС, ХСЛВП, ТГ, креатинин, содержание мочевоы кислоты и калия). Проводились ЭКГ, ЭХОКГ, исследование глазного дна, УЗИ почек и надпочечников, R-графия органов грудной клетки, при необходимости КТ почек, головного мозга. Всем пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни. Решение о начале лекарственной терапии принималось индивидуально. У больных вырабатывалась мотивация на постоянное применение лекарств. Начинали лечение с небольших доз,



титруя их до постепенного снижения АД до целевых уровней в течение 3—4 недель. Для терапии использовали современные препараты: ИАПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (лозартан), антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин), кардиоселективные β-адреноблокаторы длительного действия (метопролол, бисопролол, небиволол), тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные диуретики (индапамид), агонисты имидазолиновых рецепторов (рилменидин).

Результаты: при обращении к врачу у 100 больных наблюдалась боль в затылочной области, головокружение, мелькание мушек перед глазами. При измерении АД у 100 больных выявлены повышенные цифры. В зависимости от величины АД и изменений в органах-мишенях были выставлены следующие диагнозы:

- Ожирение 2 степени.
Нарушение толерантности к глюкозе.
АГ 1 степени. Риск 3 (5%);
- ГБ 1 ст, АГ 1 степени. Синусовая тахикардия.
Риск 2 (10%);
- ГБ 1 ст, АГ 2 степени. Риск 2 (10%);
- ГБ 2 ст, АГ 3 степени. СД 2 типа.
Риск 3 (25%);
- ГБ 2 ст, АГ 3 степени. Дислипидемия. ГЛЖ.
Риск 4 (20%);
- ГБ 3 ст, АГ 2 степени. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 2 ф. кл.
Риск 4 (10%);
- ГБ 3 ст, АГ 3 степени. СД 2 типа.
Риск 4 (20%).

У больных с различной степенью ожирения изменение образа жизни (снижение массы тела, от-

каз от вредных привычек, борьба с гиподинамией и стрессами) приводило к нормализации цифр АД, снижению уровня гликемии до нормы. Больные находились на диспансерном наблюдении. При ГБ 1 ст и синусовой тахикардии препаратами выбора были селективные β-адреноблокаторы длительного действия. При ГБ 2 ст и СД 2 типа назначали комбинацию из 2-х препаратов: ИАПФ + АК или ИАПФ + рилменидин. Из ИАПФ в 80% случаях назначали эналаприл и в 20% — лизиноприл или периндоприл. При ГБ и ИБС назначали в — адреноблокаторы + ИАПФ. При наличии у больных ГБ и ХСН назначали ИАПФ (эналаприл). Пожилым пациентам и лицам старше 80 лет назначали индапамид-ретард + ИАПФ. Пациентам с ГБ 2 ст. и высоким риском, ГБ 3 ст. если не удалось провести коррекцию АД с помощью 2-х препаратов, назначали третий препарат. Наиболее часто использовали следующую комбинацию: эналаприл + амлодипин + метопролол либо эналаприл + индапамид + амлодипин. Пациентам с дислипидемией назначали симвастатин. Пациентам с постинфарктным кардиосклерозом при отсутствии угрозы кровотечения назначали однократно 100 мг ацетилсалициловой кислоты. У всех пациентов осуществляли контроль за эффективностью и безопасностью проводимой терапии. Серьезные нежелательные эффекты не были выявлены.

Заключение: анализ амбулаторных карт больных с гипертонической болезнью показал соответствие лечения Федеральному руководству по использованию лекарственных средств и рекомендациям ВНОК. Систематическая внутриведомственная экспертная оценка амбулаторных карт позволяет предотвратить и своевременно исправить дефекты фармакотерапии.

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАЦИЕНТАМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В., Титова З. А.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Введение. В настоящее время, несмотря на постоянное совершенствование рекомендаций по артериальной гипертонии (АГ) [1], имеются несоответствия между современной тактикой фармакотерапии и конкретными результатами лечения [2, 3]. Эффективность и отдален-

ные результаты лечения артериальной гипертонии, в конечном итоге, зависят от соблюдения врачебных рекомендаций и приверженности пациентов к лечению.

Целью настоящего исследования явилось изучение реального использования антигипертензивных

лекарственных средств пациентами с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. В рамках исследования ПИФАГОР III в 2008 году было проведено анкетирование пациентов с АГ, находящихся на лечении в стационарах и поликлиниках г. Барнаула. Среди опрошенных пациентов 31,9% составили мужчины, 66,5% — женщины, 1,6% пациентов не указали свой пол. Высшее образование имели 1/3 пациентов, среднее и среднее специальное образование — 2/3 больных. Большая часть пациентов (98,2%) имели стаж заболевания артериальной гипертонией более 1 года, 61,1% больных — более 6 лет.

Результаты и обсуждение. По сведениям, полученным из анкет, у 92,8% пациентов с АГ имелись различные факторы риска, среди которых наиболее частыми были ожирение (38,5%) и гиперхолестеринемия (22,7%). У 85,6% пациентов присутствовали ассоциированные заболевания и осложнения (гипертонические кризы, различные формы ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность). При этом 97,5% пациентов принимали антигипертензивные средства, из них 75,6% — постоянно, 24,4% — по потребности (при плохом самочувствии и повышении уровня артериального давления). Большинство больных (87,8%) принимали лекарственные средства, рекомендованные врачом, а 12,2% — принимали решение о лечении самостоятельно. Для сравнения, в исследовании ПИФАГОР II [2] о наличии факторов риска, сопутствующих заболеваний и осложнений были осведомлены 77% опрошенных больных, лишь 62,1% пациентов постоянно принимали антигипертензивные лекарственные средства. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении информированности больных о своем заболевании и повышении приверженности к лечению.

Среди всех используемых пациентами антигипертензивных лекарственных средств на долю ингибиторов АПФ приходится 28,9%, антагонистов кальция — 26,9%, β -адреноблокаторов — 19,3%, диуретиков — 13,5%, блокаторов рецепторов ангиотензина II и препаратов центрального действия по 3,8%. На долю фиксированных комбинаций приходится 2,4%. На долю адельфана, андипала приходится 1,4% принимаемых средств (рисунок). Сравнивая частоту применения пациентами разных классов препаратов в нашем исследовании с данными исследования ПИФАГОР II, можно отметить уменьшение частоты применения препаратов центрального действия (в 2003 году их использовали 14% больных), некоторое

РИСУНОК. Общая структура принимаемых пациентами антигипертензивных лекарственных средств



увеличение частоты использования блокаторов рецепторов ангиотензина II (в 2003 году их принимали менее 1% пациентов). Однако, частота использования пациентами блокаторов рецепторов ангиотензина II остается низкой. Более 80% пациентов одновременно используют несколько антигипертензивных средств. Среднее количество антигипертензивных препаратов составило $1,8 \pm 0,2$ на 1 больного в сутки.

При анализе используемых лекарственных средств по торговым наименованиям выявлено, что наиболее часто пациенты применяли энап (14,7%), индап (11,0%), конкор (10,9%). Для сравнения, в исследовании ПИФАГОР II лидирующие позиции занимали энап, атенолол, гипотиазид. Кроме того, по данным исследования ПИФАГОР II широко применялись адельфан-эзидрек и клофелин, которые в настоящее время используются значительно меньше. Значительно изменилась ситуация с использованием пациентами антагонистов кальция. Так, в 2003 году подавляющее большинство (77%) составляли препараты I поколения (нифедипин, верапамил, дилтиазем) и около 10% — их ретардные лекарственные формы. Доля антагонистов кальция III поколения составляла всего 12,7%. Полученные данные свидетельствуют о происходящем изменении фармакоэпидемиологии антигипертензивных средств.

По результатам анкетирования больных была проведена оценка эффективности антигипертензивной терапии и приверженности пациентов к лечению. На момент заполнения анкеты уровень систолического АД у больных составлял $141,7 \pm 4,9$ мм.рт.ст., диастолического — $87,4 \pm 2,1$ мм.рт.ст. У 21,7% больных уровень АД превышал 140/90 мм.рт.ст. Количество пациентов, считающих лечение эффективным в нашем исследовании составило 75,5%. При этом, 22,9% пациентов считают свое лечение малоэффективным,



1,6% — неэффективным. В целом, более 80% больных удовлетворены оказываемой помощью по лечению АГ. В 95,8% случаев пациенты указали в анкете, что получают рекомендации по лечению АГ, включая рекомендации по режиму дозирования и особенностям приема лекарственных средств, информацию о возможных неблагоприятных эффектах и т.д.

Выводы. Таким образом, результаты анкетирования пациентов с артериальной гипертензией свидетельствуют о достаточно высокой информированности пациентов о своем заболевании, заинтересованности в лечении и хорошей приверженности к проводимой терапии. Структура лекарственных средств, применяемых пациентами, в целом, соответствует современным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии.

Литература:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). — 2008. — 7 (6) — 32 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II) // Качественная клиническая практика. — 2004. — №1. — С. 17-27.
3. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В. и др. От имени аналитической группы исследования ПИФАГОР. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, №4. — С. 193-195

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕНЕРИКОВ АМЛОДИПИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Сидоренкова Н.Б., Журавлева А.Н., Манукян А.В., Титова З.А.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Одной из наиболее актуальных проблем фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является выбор конкретного препарата с учётом его клинической и фармакоэкономической эффективности [1]. Согласно современным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ в качестве препаратов первого ряда рассматриваются пять классов антигипертензивных лекарственных средств [2]. Одними из приоритетных являются антагонисты кальция, особенно представитель третьего поколения — амлодипин [3]. Наряду с оригинальным амлодипином на фармацевтическом рынке представлено большое количество его генериков, однако убедительной информации по их сопоставимой эффективности нет. В связи с этим представляется актуальным изучение клинико-экономических особенностей различных генериков амлодипина у больных с АГ.

Целью исследования является изучение клинико-экономической целесообразности использования некоторых генериков амлодипина у пациентов с АГ 1–2 степени.

Материалы и методы. В одноцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование было включено 156 пациентов с АГ 1-2 степени. После включения больные «методом конвертов» были рандомизированы на 3 равные группы по 52 пациента в каждой. Пациенты I группы получали

норваск («Pfizer», США), II группы — тенокс («KRKA, Словения), III группы — калчек («IPCA Laboratories Ltd», Индия) в начальной дозе 5 мг/сут. Пациентам ежедневно измеряли артериальное давление (АД) по Н.С. Короткову и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Через 3 дня при отсутствии достижения целевого уровня АД (< 140/90 мм.рт.ст.) дозу препаратов увеличивали до 10 мг/сут. Через 7 дней при неэффективности терапии пациенты исключались из исследования. До начала и через 12 дней исследования проводили суточное мониторирование АД, эхокардиодоплерографию, транскраниальную доплерографию. Суточное мониторирование АД осуществляли с помощью системы ТМ 2421 (A&D, Япония) с интервалами между измерениями — 15 минут днём и 30 минут ночью. Оценивали среднесуточные показатели систолического и диастолического АД, ЧСС, нагрузку давлением по индексу времени гипертензии, выраженность двухфазного ритма по суточному индексу систолического и диастолического АД. Эхокардиодоплерографию проводили на ультразвуковой системе «Acuson 128XP10» (США). При проведении транскраниальной доплерографии на аппарате «Philips EnVisor» (Голландия) оценивали скоростные показатели кровотока в сегменте М1 средней мозговой артерии: пиковую систолическую

скорость кровотока (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усреднённую по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX$). Определяли пульсативный индекс (PI) по формуле: $PI = (V_{ps} - V_{ed}) / TAMX$ и резистивный индекс (RI) по формуле: $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$. Для клинико-экономического анализа использовали метод «стоимость/эффективность» по «мягким» клиническим точкам и определение интегративного коэффициента. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica, 6».

Результаты и обсуждение. Эффект антигипертензивной терапии под влиянием различных препаратов амлодипина в дозе 5 мг/сут через 3 дня был следующей: целевой уровень АД в I группе был достигнут — в 54 % случаев, во II группе — в 45 % случаев, в III группе — в 37 % случаев. Увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут потребовалась у 23 пациентов в I группе, у 30 пациентов II группы, у 46 пациентов III группы. На 7 день исследования достижение целевого уровня АД было зарегистрировано у 46 пациентов I группы (88 %), у 42 пациентов II группы (81 %) и у 46 пациентов III группы (88 %). Средняя суточная доза норваска составила $6,8 \pm 0,5$ мг, тенокса — $7,2 \pm 0,4$ мг и калчека — $8,7 \pm 0,4$ мг. Таким образом, средняя суточная гипотензивная доза для калчека была на 20 % выше по сравнению с норваском и теноксом.

При оценке влияния изучаемых препаратов на показатели суточного мониторинга АД выявлено достоверное снижение среднесуточного систолического и диастолического АД в I группе на 14,3 % и 12,5 % соответственно, во II группе на 13,8 % и 12,1 % соответственно и в III группе на 12,9 % и 12,7 % соответственно. Во всех группах отмечено достоверное уменьшение «нагрузки давлением» по индексу времени как в дневные, так и в ночные часы. Использование препаратов амлодипина привело к достоверному повышению суточного индекса систолического и диастолического АД: в группе норваска — с $3,8 \pm 0,3$ до $7,4 \pm 0,4$ и с $6,4 \pm 0,5$ до $10,8 \pm 0,3$ соответственно, в группе тенокса — с $5,1 \pm 0,6$ до $8,3 \pm 0,7$ и с $5,0 \pm 0,4$ до $11,5 \pm 0,4$ соответственно и в группе калчека — с $4,3 \pm 0,4$ до $6,9 \pm 0,6$ и с $9,3 \pm 0,4$ до $11,9 \pm 0,3$ соответственно. Статистически значимого изменения ЧСС во всех испытываемых группах не было. По данным эхокардиографии достоверных изменений структурно-функциональных показателей левого желудочка при назначении препаратов амлодипина не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о том, что при титровании терапевтических доз изученных антагонистов кальция существенная разница в достижении желаемого гипотензивного эффекта отсутствует.

При анализе данных транскраниальной доплерографии на фоне проведенной терапии выявлено достоверное снижение пиковой систолической скорости кровотока с $114 \pm 5,3$ до $106,7 \pm 4,2$ у пациентов I группы, с $116 \pm 5,9$ до $108,6 \pm 3,1$ у пациентов II группы и с $115 \pm 4,5$ до $106,5 \pm 2,6$ у пациентов III группы. Кроме этого во всех группах достоверно снизились индексы резистивности и пульсативности: в I группе — на 12 % и 24 %, во II группе — на 13 % и 23 % и в III группе — на 11 % и 22 % соответственно. Применение норваска, тенокса и калчека привело к снижению исходно повышенных скоростных показателей кровотока в средней мозговой артерии, что свидетельствует об уменьшении сосудистого сопротивления в исследуемых сосудах под влиянием изученных препаратов.

Для оценки клинико-экономической эффективности проводимой терапии использовали «мягкие» точки — показатели среднесуточного систолического и диастолического АД, индекс времени, суточный индекс, индексы резистивности и пульсативности. Интегративный коэффициент «стоимость/эффективность» был рассчитан по формуле: сумма коэффициентов «стоимость/эффективность» по «мягким» клиническим точкам/число «мягких» точек. При использовании норваска интегративный коэффициент составил 15,40, для тенокса — 11,65, для калчека — 14,25.

Заключение. Норваск, тенокс и калчек при адекватном титровании доз оказывают сопоставимый гипотензивный эффект, уменьшают нагрузку давлением, способствуют нормализации суточного профиля АД и снижают тонус церебральных сосудов. Тенокс обладает более низким коэффициентом «стоимость/эффективность», что свидетельствует о его клинико-экономическом преимуществе перед норваском и калчеком у пациентов с артериальной гипертонией 1-2 степени.

Литература:

1. Сидоренкова Н.Б. Практические вопросы фармакоэкономики и фармакотерапии // Международный конгресс по развитию фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в России. — Москва. — 2006. — С. 214 — 215.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). — 2008. — 7 (6) — 32 с.
3. Моисеев В.С. Антагонисты кальция при артериальной гипертензии: практические аспекты // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — №3. — С. 32–36.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ артериальной гипертензии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2003. — № 8. — С. 10-18.



ЭЛЕМЕНТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕОНАТОЛОГИИ

Сидоренкова Н. Б., Пронина Н. В., Сизова Е. В.

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайская краевая клиническая детская больница, Барнаул, Россия

Оценка медицинских вмешательств, основанная на изучении конечных результатов их применения в клинической практике и включающая такой аспект, как соотношение стоимости — эффективность, не является распространенной в неонатологии.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности оптимизации лечения пневмоний у недоношенных новорожденных по результатам оценки эффективности антибактериальной терапии и затрат на ее проведение.

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне ретроспективного нерандомизированного клинического исследования историй болезни 544 детей, госпитализированных в специализированное отделение для недоношенных Алтайской краевой клинической детской больницы в 2002–2008 гг. Критерии включения: недоношенные новорожденные, страдавшие внутриутробной пневмонией. Известно, что анализ «затраты-эффективность» предполагает расчет затрат, приходившиеся на достижение клинического эффекта, который измеряется в виде непосредственных клинических параметров. В наших исследованиях этот вид фармако-экономического анализа был проведен при помощи оригинальной базы данных в программе Access 2007 на основе формулы: $CEA = (DC + IC) : Ef$, где CEA — соотношение затрат и эффективности, приходящееся на единицу эффективности; DC — прямые затраты, определяющиеся как непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи; IC — не прямые затраты, являющиеся несущественными в неонатологической практике и Ef — эффективность лечения в процентах. В качестве показателя «стоимость» учитывали только прямые медицинские затраты в виде стоимости койко-дня — суммарного показателя пребывания больного только в стационаре или стационаре и реанимационном отделении, а также финансовые затраты в рублях на лекарственные средства, использованные в виде моно-, комбинированной и/или последовательной терапии. В качестве показателя «эффективность» использовали «мягкие» точки в виде доли больных, у которых был достигнут «клинический эффект» стартовой фар-

макотерапии через три дня госпитализации по клиническим параметрам для улучшения самочувствия и «рентгенологический эффект» лечения по исчезновению инфильтративных изменений в легких через 10, 15 и 20 дней терапии. При этом эффект в диапазоне от 50 % до 60 % оценивали как низкий (1-я группа больных), от 60 % до 70 % — как средний (2-я группа) и свыше 70 % как высокий (3-я группа).

Результаты и обсуждение. Вначале проанализировали терапию только стационарного пребывания больных. Режим монотерапии внутриутробной пневмонии предпринят у 102 пациентов. Ведущим лекарственным средством являлся цефалоспориин III генерации цефотаксим. При стартовой терапии этим антибиотиком высокой клинической эффективности обнаружено не было. У 89 % пациентов (1-я группа) выявлена низкая эффективность трехдневного применения антибиотика при наибольших финансовых затратах, составивших $59,5 \pm 3,6$ руб./%. Только у 11 % больных (2-я группа) стартовую терапию оценивали как среднюю, при этом затраты на ее проведение не превышали $46,3 \pm 8,5$ руб./%. При завершении 10-дневного курса лечения этим антибиотиком рентгенологическая эффективность оценена как низкая у 29 % детей, что может быть связано, в частности, со слабой чувствительностью некоторых возбудителей внутриутробной пневмонии к цефалоспориинам. В то же время средняя и высокая рентгенологическая обнаружена у 43 % и 6 % больных соответственно, причем динамика финансовых затрат коррелировала с эффективностью, и показатель CEA был наилучшим ($40,2 \pm 8,2$ руб./%) у пациентов 3-й группы. При завершении 15-дневной монотерапии количество пациентов 3-й группы возросло до 21 %, а показатель CEA уменьшился до $38,4 \pm 5,6$ руб./%, тем не менее количество больных 1-й и 2-й групп оставалось стабильным (32 % и 41 % соответственно) и финансовые затраты ощутимо не изменились.

У 184 пациентов была проведена комбинированная антибактериальная терапия, основу которой составляли цефалоспорины III генерации. Так, в 45 % случаев использовали комбинацию цефотаксим + амикацин; у 9 % больных — цефопера-

зон + амикацин; в 7% случаев — цефтазидим + аминопенициллины и в 5% — цефотаксим + гентамицин. Оценивая клиническую эффективность комбинации цефотаксим + амикацин, установили, что стартовая эмпирическая терапия этими антибиотиками сопровождалась низкой клинической эффективностью у 85% детей 3-й группы. В этой же группе были отмечены наибольшие финансовые затраты на лечение, составившие $69,7 \pm 5,2$ руб./%. Аналогичная тенденция сохранялась и при завершении 10-дневного курса лечения, что позволило отменить антибиотики только больным 2-й группы (17%) со средней рентгенологической эффективностью терапии. При завершении 15-дневного курса лечения рентгенологическая эффективность увеличилась только у 18% больных при СЕА = $65,9 \pm 8,8$ руб./%. У оставшихся 72% пациентов при сохранении остаточных явлений перенесенной пневмонии рентгенологическую эффективность оценивали как низкую (СЕА = $68,1 \pm 5,4$ руб./%). Последовательный режим использования антибиотиков предпринят у 258 новорожденных. После завершения 10–12-дневного введения одного препарата при необходимости повторяли курс лечения, используя другой антибиотик или комбинацию лекарственных средств, ориентируясь на результаты контрольного рентгенологического обследования и определения антибиотикочувствительности. Повторный курс проводили в основном оригинальными препаратами. В случае первоначального назначения дженериков в последующих курсах чаще использовали комбинации антибиотиков. При последовательном режиме не получено достоверных отличий в «затратах-эффективности»

стартовой терапии как оригинальными препаратами, так и дженериками. Однако после завершения 15–20 курса лечения пациентов 3 группы было уже 41,6%, а показатель СЕА был ниже при назначении повторного курса оригинальным препаратом и в среднем составил $79,4 \pm 7,7$ руб./%. При нахождении больных в реанимационном отделении и стационаре прямые финансовые затраты значительно возрастали за счет неодинаковой стоимости койко-дня (320 рублей в стационаре и 1360 рублей в отделении реанимации). Превалировал режим последовательного и комбинированного введения антибиотиков, а монотерапию не применяли вообще. При последовательном режиме введения антибиотиков получены достоверные отличия в показателях СЕА: средняя стоимость такого лечения в отделении реанимации и стационаре составила $213, 3 \pm 46,7$ руб./%, что в четыре раза дороже, чем лечение больных только в стационаре ($q=0,01$). Были обнаружены также достоверные отличия в затратах, определяемых выбором препаратов. Так, при равнозначной рентгенологической эффективности показатель СЕА при лечении оригинальными лекарственными средствами (цефепим, меропенем, цефоперазон/сульбактам) составил $402,3 \pm 41,6$ руб./%, в то время как при использовании дженериков цефалоспоринов III генерации — только $145, 6 \pm 15,8$ руб./%.

Таким образом, фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии внутриутробной пневмонии у недоношенных новорожденных методом «затраты-эффективность» показал наибольшую эффективность последовательной терапии с использованием оригинальных препаратов.

ПРАКТИКА ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В., Титова З. А.

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Введение. В 2001 году Российским обществом клинических исследователей было инициировано Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограниченное Россией (ПИФАГОР). В 2008 году в рамках III фазы исследования ПИФАГОР было проведено региональное исследование, целью которого явилось изучение ре-

альной врачебной практики лечения артериальной гипертонии и ее соответствие современным рекомендациям по фармакотерапии.

Материалы и методы. Нами были опрошены 184 врача, работающих в различных лечебных учреждениях г. Барнаула. Опрос проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих во-



просы о применяемых антигипертензивных препаратах и особенностях их назначения. Врачи принимали участие в анкетировании добровольно и анонимно. В опросе участвовали 22,3% врачей стационаров, 77,7% — врачей поликлиник. Из них 88,6% составили терапевты, 7,6% — кардиологи, 3,8% — клинические фармакологи. Стаж работы более 5 лет имели 69,3% опрошенных врачей.

Результаты и обсуждение. По данным опроса основу назначений составили пять классов антигипертензивных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, а также блокаторы AT_2 -рецепторов (рисунок), что соответствует современным рекомендациям по лечению артериальной гипертонии [1].

Анализ использования лекарственных средств показал, что чаще всего из препаратов класса ингибиторов АПФ врачами назначались эналаприл и лизиноприл (21,0% и 21,6% соответственно). Рамиприл, фозиноприл и периндоприл составили 17,2%, 14,8% и 14,2% назначений соответственно. Для сравнения, в 2002 году по данным исследования ПИФА-ГОР I лидирующие позиции занимали каптоприл и эналаприл, составляя в сумме 50% назначаемых ингибиторов АПФ [2].

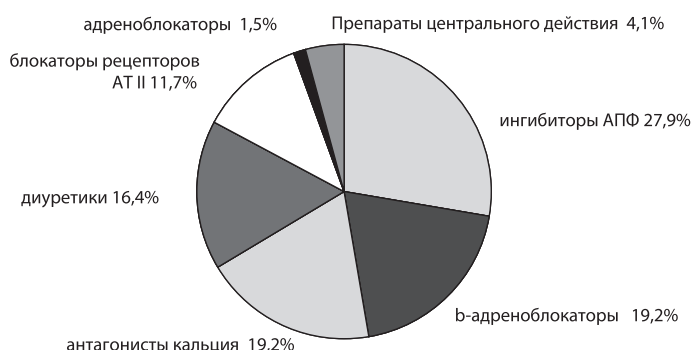
По сравнению с 2002 годом существенно изменился спектр назначаемых β -адреноблокаторов. В 2008 г. наиболее часто врачами использовались метопролол, бисопролол и небиволол (31%, 27,3% и 23,5% соответственно). При этом атенолол и пропранолол утратили позиции лидеров среди препаратов этого класса и составили в структуре назначений 5-8%.

При анализе использования антагонистов кальция выявлено преобладание препаратов пролонгированного действия. Так, 31,5% назначений составил амлодипин, 31,6% — пролонгированные формы нифедипина, верапамила и дилтиазема. Для сравнения, в 2002 году основу назначений препаратов этого класса составляли коротко действующие нифедипин, верапамил и дилтиазем (в сумме более 80%).

В проведенном исследовании класс диуретиков оказался представлен индапамидом, гидрохлоротиазидом и фуросемидом. На долю индапамида пришлось почти 59,6% назначений диуретиков, при этом почти 60% — на его ретардные формы. Гидрохлоротиазид составил 34,3% назначаемых диуретиков. В 2002 году доли индапамида и гидрохлоротиазида составили 43,9% и 51,9% соответственно.

Среди блокаторов AT_2 -рецепторов около половины назначений составил лозартан (45,8%). Реже

РИСУНОК. Структура врачебных назначений антигипертензивных лекарственных средств



других блокаторов рецепторов ангиотензина II назначаются ирбесартан и кандесартан (на их долю пришлось 7,5% и 6,6% соответственно).

Класс β -адреноблокаторов в нашем опросе оказался представлен доксазозином. Среди препаратов центрального действия 90,2% приходится на моксонидин. 11 врачей указали в своих анкетах клофелин, как препарат для длительной терапии артериальной гипертонии.

Практически все врачи (96,7%) преимущественно назначают комбинированную антигипертензивную терапию. Предпочтение врачей отдается комбинации ингибитора АПФ и диуретика (38,3%), β -адреноблокатора и диуретика (27,0%), β -адреноблокатора и антагониста кальция (23,4%), антагониста кальция и ингибитора АПФ (11,3%). Среди фиксированных комбинаций антигипертензивных средств наиболее часто врачами назначаются препараты, содержащие ингибитор АПФ и диуретик (38,9%) или блокатор рецепторов ангиотензина II и диуретик (29,2%).

Несколько вопросов анкеты были направлены на изучение тактики назначения врачами антигипертензивных средств. При выборе антигипертензивных лекарственных средств более 90% врачей учитывают степень повышения артериального давления, возраст пациентов, сопутствующие заболевания, а также наличие поражения органов-мишеней. Степень доказанности эффективности того или иного лекарственного средства учитывают 76,6% врачей, личный опыт — 35,9%. По данным нашего исследования при назначении антигипертензивной терапии врачи не пользуются рекламной информацией. При проведении длительной гипотензивной терапии 69,0% врачей стремятся достигнуть у своих пациентов уровня артериального давления ниже

140/90 мм.рт.ст., 2,2% врачей — уровня «рабочего давления», а 28,8% — «другого» уровня артериального давления.

Выводы. Таким образом, проведенное фармакоэпидемиологическое исследование свидетельствует о хорошей информированности врачей по использованию антигипертензивных лекарственных средств и соблюдении современных рекомендаций по лечению артериальной гипертонии.

Литература:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). — 2008. — 7 (6) — 32 с.
2. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское исследование артериальной гипертонии // Качественная клиническая практика.-2002. — №3. — С. 47-53.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Слободенюк Е. В. Дьяченко С. В..

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Проведение фармакоэпидемиологических исследований позволяют получить представление о реальной практике применения antimicrobных препаратов (АМП) при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оценить их соответствие современным стандартам, а также изучить факторы, которые оказывают влияние на выбор той или иной тактики лечения (1).

Цель исследования: Изучить существующую практику назначения АМП и оценить представления населения и медицинских работников о возможности использования АМП у больных с обострением ХОБЛ на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Фармакоэпидемиологический анализ состоял из трех этапов: на первом этапе анкетировали население по специально разработанной анкете с целью выяснения возможности использования АМП для лечения обострения ХОБЛ (n=1098), на втором этапе проводился опрос врачей (n=276), провизоров и фармацевтов (n=123) на предмет выяснения их предпочтений в назначении препаратов, для лечения данной патологии и на третьем этапе оценивалась реальная практика применения АМП для лечения обострения ХОБЛ по амбулаторным картам (n=854) в Хабаровском крае. За критерии обострения ХОБЛ были взяты показатели усиление одышки, изменение объема и качества мокроты.

Результаты и обсуждение. При опросе респондентов по поводу использования АМП для лечения обострения ХОБЛ было выяснено, что $19,3 \pm 1,2\%$

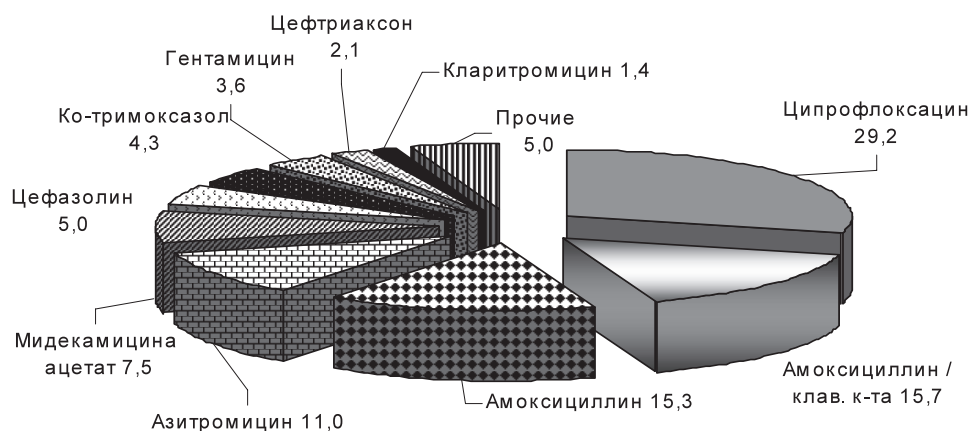
опрошенного населения и $16,3 \pm 3,3\%$ работников аптек, негативно относятся к назначению антибиотиков.

Проведенный анализ опроса респондентов о выборе АМП для лечения обострения ХОБЛ показал, что первое место во всех группах опрошенных занимает амоксициллин / клавулановая к-та, на втором месте располагается ципрофлоксацин, на третьем левофлоксацин, причем наибольшие предпочтения в отношении данного препарата демонстрируют провизоры и фармацевты $19,7 \pm 4,9\%$.

Обращает на себя внимание и ответы респондентов-врачей по выбору АМП — «Цефалоспорины» $12,2 \pm 1,4\%$, обобщение всех цефалоспоринов врачами под один гриф может говорить только об одном — о незнании спектров и показаний к назначению отдельных представителей этой группы.

Удельный вес неадекватно выбранных АМП (ципрофлоксацин, ампициллин, гентамицин, цефазолин) в качестве стартовой терапии на амбулаторном этапе среди опрошенного населения составил $42,1 \pm 2,9\%$, врачей $27,8 \pm 2,1\%$, провизоров $31,8 \pm 5,7\%$.

При анализе фармакотерапии обострений ХОБЛ по данным амбулаторных карт, АМП назначались только в $32,6 \pm 1,6\%$ случаев. Среди использованных препаратов первое место занимает ципрофлоксацин, который назначался в $29,2 \pm 2,7\%$, второе место занимает амоксициллин / клавулановая к-та назначенный в $15,7 \pm 2,2\%$ случаев, далее располагается амоксициллин $15,3 \pm 2,2\%$ (см. рис.).

РИСУНОК. Применение АМП для лечения обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях, %

Удельный вес неадекватно назначенных АМП составил $42,4 \pm 3,0\%$. Лидирующие позиции среди них занимает ципрофлоксацин, который в настоящее время не рекомендуется для использования в амбулаторной практике, как не соответствующий этиологическому спектру заболевания. Цефазолин используется парентерально и имеющий пробелы в спектре активности в отношении *H. influenzae*, традиционно используемые ко-тримоксазол и гентамицин, к которым микроорганизмы сформировали высокий уровень резистентности.

Выводы. Реальная клиническая практика применения антимикробных препаратов при обострении ХОБЛ в Хабаровском крае значительно отли-

чается от федеральных и региональных стандартов. Основными замечаниями при проведении антибиотикотерапии является использование антибиотиков без учета спектра основных возбудителей, профиля безопасности, данных о резистентности микроорганизмов. В связи с полученными данными необходимо проводить активную работу по повышению качества подготовки специалистов в области антибиотикотерапии вообще, и лечения обострений хронической обструктивной болезни легких, в частности.

Литература.

1. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник. / Под ред. В. И. Петрова. — Волгоград: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 384 с.

ВНЕДРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, КАК ИНСТРУМЕНТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРИНЦИПА СПРАВЕДЛИВОСТИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Тилекеева У. М., Зурдинова А. А.

Кыргызская государственная меакадемия, Кыргызско-Российский (Славянский) университет, Бишкек, Кыргызская Республика

Введение. В обновленном варианте стратегии: «Здоровье-21», принятой на 55-ой сессии Европейского регионального комитета ВОЗ (2005г) представлена политика достижения здоровья для всех, предложена возможная схема формирования политики

здравоохранения, в основе которой лежат общие ценности, представляющие не просто абстрактные благие пожелания, а реально воплотимые в жизнь механизмы их реализации. Наряду с такими важными аспектами стратегии достижения здоровья,

как: финансовые; организационные; политические и другие, в документе особое внимание уделяется усилению научно-исследовательской деятельности; проведению глубокого анализа того, функционируют ли системы здравоохранения на принципах этического управления, основанного на общих ценностях. Более того, в нем указываются преимущества установления конкретных стандартов, позволяющих измерять реализацию стратегии «Здоровье для всех», а также выражена надежда, что настоящее обновление рассматриваемой политики послужит ценным механизмом содействия в разработке стратегий здравоохранения с должным учетом основных этических принципов (4).

Интерес к проблемам биоэтики обусловлен тем, что значительная часть вопросов здоровья человека неотделима от социально-правовых проблем. Исходно стратегическим стержнем биоэтики признавалась «этика прав личности», подразумевающая защиту прав индивида в клинических исследованиях, в 80-е годы интенсивное внедрение новых технологий значительно расширило грани ее деятельности и трансформировало в «этику ответственности».

Основа этического регулирования в медицине — соблюдение принципов биоэтики, один из них — принцип справедливости, реализация которого сейчас, рассматривается с позиций этичности программных решений на уровне системы и инфраструктуры здравоохранения.

Характерное для современного этапа интенсивное развитие биомедицинских технологий требует взвешенного подхода к использованию достижений с учетом возможного риска и пользы вмешательств, придерживаясь при этом главного принципа биоэтики — защита прав пациента, что делает необходимым использование современных биотехнологий, основанных на данных доказательной медицины (ДМ). Одним из приоритетных направлений продвижения принципов ДМ в практическое здравоохранение и тем самым улучшение качества медицинской помощи является разработка, внедрение и мониторинг эффективности клинических рекомендаций (клинических руководств и клинических протоколов) (3).

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы явился анализ состояния разработки и внедрения клинических рекомендаций в Кыргызской Республике.

Результаты и их обсуждение. В Кыргызской Республике (КР) закон «Об охране здоровья народа в КР» провозглашает: «...общедоступность лечебно-профилактической помощи на гарантированном уровне (объеме), оказываемой государственными учреж-

дениями здравоохранения». «Конвенция о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины» гласит, «...всякое вмешательство, включая вмешательство с исследовательскими целями, должно осуществляться в соответствии с существующими профессиональными требованиями и стандартами». В контексте этого, одним из реально осуществимых эффективных подходов к распространению ценностей политики «Здоровье для всех» является, создание и внедрение клинических рекомендаций, направленных на достижение обязательных критериев качества лечения, основанных на ДМ, признанной прогрессивной методологией прикладного характера.

В Кыргызстане реализация проекта по разработке клинических рекомендаций начата в 2000г с создания рабочих групп, по педиатрии, акушерству и гинекологии, хирургии, внутренним неинфекционным болезням, инфекционным болезням и специализированные (фтизиатрия, онкология, психиатрия), при этом «приоритет» нозологий определялся структурой заболеваемости в нашей стране (1).

Однако, первые КП не имели доказательной базы, в связи с чем в рамках реализации Национальной реформы здравоохранения КР с целью улучшения качества предоставляемой медицинской помощи Министерством здравоохранения КР утверждены: «Стратегия развития доказательной медицины в КР на 2006–2010гг», положение об экспертном совете по оценке качества клинических руководств/протоколов, создана: «Методология разработки клинических руководств, основанных на ДМ», определены организационные структуры, вовлеченные в процесс разработки, оценки и пересмотра клинических рекомендаций с их ролевыми функциями, адаптирующие лучший опыт передовых стран мира с учетом возможностей и организационных особенностей предоставления медицинской помощи в КР.

Известно, что для эффективного внедрения клинических рекомендаций необходимы, надлежащее ресурсное и медико-техническое обеспечение существующей системы здравоохранения. С этической точки зрения, важнейшей ценностью является справедливость. Применительно к стратегии здравоохранения «Здоровье для всех», основанной на принципах справедливости, это означает, равную возможность реализации полного потенциала здоровья для каждого человека и вектор ее должен быть направлен на обеспечение всех групп населения медицинской помощью на справедливой основе.

Согласно «Стратегии развития ДМ в КР на 2006–2010гг», клинические рекомендации базируются на данных ДМ и утверждаются с рекомендациями



согласно принятым уровням доказательности. Для оценки качества используется международный инструмент AGREE (2). На сегодняшний день в КР утверждены и внедрены на всей территории КР клинические рекомендации по 168 нозологиям, из них 71 на первичном, 52 вторичном и 45 третичном уровне здравоохранения

К одним из ключевых механизмов выполнения принципа справедливости относится обеспечение равных возможностей выполнения медицинских вмешательств согласно разработанным клиническим рекомендациям, во всех лечебно-профилактических организациях КР, на всех уровнях здравоохранения.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что на сегодняшний день, внедрение клинических рекомендаций основанных на ДМ может быть признано одним из инструментов реализации принципа справедливости, в Кыргызской Республике т. к. исключает дискриминацию и гарантирует равный доступ к качественной медицинской помощи независимо от: половой и этнической принадлежности; возрасту; социальному статусу; платежеспособности; религи-

озному верованию; сексуальной ориентации; национальности; образовательному уровню; политическим взглядам и гражданскому статусу.

В плане перспектив, научные исследования в этой области актуальны, своевременны, требуют дальнейшей разработки, так как помимо реализации этического управления, результаты такого рода работ могут служить платформой для внедрения инноваций финансово-экономического, структурно-организационного, методологического характера и улучшить качество предоставляемой медицинской помощи.

Литература:

1. Мейманалиев Т.С. Кыргызская модель здравоохранения. Бишкек, 2003. С. 683
2. AGREE Instrument. The Agree Collaboration. — 2003. — www.agreecollaboration.org
3. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362:1225-30.
4. WHO. The Health for All policy framework for the WHO European Region: 2005 update (European Health for All Series; No. 7) www.euro.who.int

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАЛИЧИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕОБХОДИМЫХ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ДОЗИРОВОК В СПИСКАХ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СТРАН СНГ

Чеботаренко Н. А., Paula Nersesian, Четулян М. И., Patricia J Bush, Чеботаренко С. Г.

Коалиция за разумное и безопасное применение лекарственных средств (CoRSUM), Кишинев, Молдова

Введение. По последним оценкам ЮНИСЕФ, в 2007 году произошло около 10 миллионов случаев смерти детей в возрасте до пяти лет. Более половины из этих случаев смерти было вызвано болезнями, которые можно было лечить с помощью безопасных основных лекарственных средств, предназначенных для детей. В настоящее время не существует детских доз многих лекарственных препаратов. Врачи вынуждены назначать детям лекарственные формы, предназначенные для взрослых пациентов, с указанием о необходимости их дробления. Если даже и существуют специальные детские лекарственные формы выпуска и дозировки, то возникает проблема с регистрацией и доступа необходимых детских лекарственных препаратов. В 2007 году

к 30-летию существования Списка Основных Лекарственных препаратов ВОЗ издал первый примерный перечень Основных Лекарственных средств для детей¹.

Одним из важных социальных заболеваний в мире является туберкулез. По данным ВОЗ в 2005 среди детей в возрасте до 14 лет зарегистрировано около 1,1 миллиона (12%) из 8,8 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом. ВОЗ настоятельно призывает² все государства-члены содействовать обеспечению доступа к основным лекарственным средствам для детей посредством включения таких лекарственных форм и дозировок в национальные списки основных лекарственных средств (СОЛС), в национальные схемы закупок и возмещения, а так-

ТАБЛИЦА. Сравнение Основных списков лекарственных средств с первым примерным перечнем ВОЗ основных лекарственных средств для детей, по разделу противотуберкулезных лекарственных средств, октябрь 2007 г.

ВОЗ, октябрь, 2007	Казахстан 2005	Кыргызстан 2005	Таджикистан 2007	Туркменистан 2008	Узбекистан 2005	Молдова 2007
Этамбутол				Etambutol		
E 100	-	+	+	-	+	+
E 400 (гидрохлорид).	-	+	+	-	+	+
Пероральный раствор: 25 мг/мл.	-	-	-	-	-	-
Изониазид				Isoniazid		
H100	+	+	+	-	+	+
H 300	+	+	+	-	+	+
Таблетка (с насечкой): 50 мг.	-	-	-	-	-	-
Пероральный раствор: 50 мг/5 мл.	-	-	-	-	-	-
Пиразинамид						
Z 400	+		+		-	+
Z 150 — таблетка (для рассасывания)	-	(+/-)	-	-	-	-
Таблетка (с насечкой): 150 мг	-	-	-	-	-	-
Пероральный раствор — 30 мг/мл:			-	-	-	-
Рифампицин						
R 150	+	+	+		-	+
R300 — капсула или таблетка	+	+	+	-	-	+
Пероральный раствор: — 20 мг/мл.	-	-	-	-	-	-
Рифампицин + Изониазид				-		
R60H60	+	+	+	-	+	+
R60H30	+	+	+	-	+	+
Рифампицин + Изониазид +Пиразинамид R60H30Z150	+	+	+	-	+	+
Стрептомицин Порошок для инъекций: 1 г (в виде сульфата) во флаконе	+	+	+	Streptomisin, Streptoisin	+	+

же разработать меры по мониторингу цен на данную группу препаратов.

Цель: Провести сравнительный анализ списков основных лекарственных средств ряда стран СНГ по разделу противотуберкулезных препаратов для детей.

Материалы и методы. Были изучены последние издания основных списков лекарственных средств Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана, Таджикистана, Туркменистана и Молдовы.

Результаты и их обсуждение. В научной литературе редко освещаются вопросы фармакодинамики и фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП) у детей³. Рекомендации по необходимым дозировкам и формам выпуска ПТП детям осуществляются с учетом международного опыта². Новейшие рекомендации по детским дозировкам ПТП содержатся в первом примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для детей,



разработанных группой международных экспертов ВОЗ. Несмотря на появление в 2007 году данного документа, призванного включить в национальные СОЛС максимально удобные ПТП для лечения детского туберкулеза, во многих национальных СОЛС отсутствует более половины необходимых лекарственных форм и дозировок ПТП для детей. Так, ни в одном из изученных СОЛС не включен пероральный раствор этамбутола по 25 мг/мл, таблетки изониазида по 50 мг с насечкой; пероральный раствор изониазида по 50 мг/5 мл; таблетки пиразинамида по 150 мг для рассасывания; таблетки пиразинамида по 150 мг с насечкой, пероральный раствор пиразинамида по 30 мг/мл; пероральный раствор рифампицина по 20 мг/мл. Подробный анализ СОЛС разных стран СНГ предоставлен в таблице ниже.

Вывод: Необходимо пересмотреть списки основных лекарственных средств стран СНГ с целью включения необходимых и рекомендуемых ВОЗ педиатрических дозировок и форм выпуска лекарственных препаратов для лечения туберкулеза у детей.

Литература:

1. Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей, Женева, 2007
2. Резолюция WHA60,20 «Лучшие лекарственные средства для детей», Женева, 2007
3. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children WHO/HTM/TB/2006,371: WHO/FCH/CAH/2006,7, Geneva, 2006

ОСОБЕННОСТИ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И КОНЕЧНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПРИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Чембарцева И. В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной среди заболеваний сердца и сосудов, представляя собой актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено высоким риском осложнений, широкой распространенностью и недостаточным контролем АГ в масштабе популяции. В России артериальное давление (АД) должным образом контролируется в среднем лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин, больных АГ. Необходимость контроля и снижения АД доказана не только в целом ряде крупных многоцентровых исследований, но и реальным увеличением продолжительности жизни в странах Европы и США. Целью фармакотерапии является снижение артериального давления до целевого уровня (< 140/90 мм. рт. ст.), коррекция всех модифицируемых факторов риска, повышение качества жизни. Проблема оптимизации лекарственной терапии АГ остается актуальной, несмотря на достаточно обширную номенклатуру гипотензивных препаратов, включающую диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Целью проведенного исследования было определение предпочтений промежуточных и конечных потребителей при назначении и применении препаратов группы ингибиторов АПФ (иАПФ) в комплексной терапии артериальной гипертензии II степени тяжести.

Материалы и методы. Мнение промежуточных потребителей изучалось путем метода экспертных оценок ассортимента препаратов (Дремова Н. Б., 2001) группы иАПФ 20 квалифицированными специалистами (неврологами, кардиологами, терапевтами) ЛПУ города Воронежа по специально разработанной нами анкете. Изучение предпочтений конечных потребителей проводилось с помощью прямого анкетирования 43 пациентов с артериальной гипертензией II степени, находящихся на амбулаторном лечении в ЛПУ города Воронежа. Возраст принявших участие в исследовании пациентов составил от 50 до 70 лет, длительность течения заболевания — от 20 до 40 лет. Согласно проведенному опросу, среднемесячный доход большей части опрошенных (67,4%) составляет менее 5000 рублей; уровень дохода от 5000 до 10000 рублей отмечают 32,6% респондентов.

Результаты и их обсуждение. Специалисты отметили используемые ими в практике препараты группы иАПФ (по МНН, торговым названиям), дали им экспертную оценку (от 1 до 5 баллов). Среди 50 зарегистрированных на территории РФ торговых наименований препаратов указанной группы, наиболее часто используются 24 препарата (по торговым названиям). При этом 60% врачей предпочитают назначать оригинальные препараты, а 40% экспертов отметили, что этот показатель не имеет для них значения. Что касается новых препаратов, 15% респондентов охотно применяют их, 20% врачей все же предпочитают более «старые препараты» новым, 65% — назначают новые препараты ограниченно.

Среди рекомендованных экспертами наивысшие баллы получили, в основном, оригинальные препараты зарубежного производства: Тритаце (Aventis, Германия), Моноприл (Bristol-Myers Италия), Престариум (Servire, Франция), Аккупро (Pfizer, США), Ренитек (Merk, США). Однако следует отметить, что некоторые зарубежные дженерики (Диротон (Gedeon Richter, Венгрия), Берлиприл (Berlin-Chemi, Германия), Фозикард (Actavis, Исландия), Лизинотон (Actavis, Исландия), Энап (KRKA, Словения)) были оценены специалистами как достаточно высокоэффективные и доступные по цене (по сравнению с оригинальными препаратами) средства патогенетической терапии АГ, широко используемые в практической деятельности.

При исследовании факторов, влияющих на выбор врачами конкретного препарата, было установлено, что специалисты, в первую очередь и в равной степени, полагаются на стандарты лечения АГ и профессиональный опыт. Вторым по значимости фактором, определяющим выбор препарата, являются данные о результатах научных исследований, третьим — престиж фирмы-производителя, четвертым — возможность больного приобрести назначаемые препараты. В последнюю очередь на мнение специалистов влияет работа медицинских представителей фармацевтических компаний.

В результате анкетирования пациентов было установлено, что сумма, ежемесячно затрачиваемая на лечение АГ, варьирует от 50 до 1600 руб. (27,9% опрошенных тратят от 50 до 300 руб., 48,8% — от 300 до 700 руб., остальные 23,3% тратят 700-1600 руб.) При этом средняя сумма, ежемесячно затрачиваемая на лечение АГ составляет 518 руб., где на долю препаратов группы иАПФ приходится 173 руб. По результатам опросов пациентов было проведено ранжирование принимаемых ими ингибиторов АПФ. Установлено, что наибольшей популярнос-

тью у больных АГ пользуются препараты с МНН Эналаприл (Энап (KRKA, Словения), Эналаприл-Акри (Акрихин, Россия), Энам (Dr. Reddy's, Индия), Берлиприл (Berlin-Chemi, Германия)), Каптоприл (Капотен (Акрихин, Россия)), Лизиноприл (Диротон (Gedeon Richter, Венгрия)) и Периндоприл (Престариум (Servire, Франция)). В ходе исследования выяснилось, что препараты российских производителей предпочитают 32,6% пациентов; зарубежные лекарственные средства — 67,4% больных. Все опрошенные пациенты находятся на амбулаторном лечении и в выборе препарата, прежде всего, руководствуются назначениями врача. В то же время, анкетированные указали, что на выбор лекарственного средства может оказать влияние реклама, опыт знакомых или родственников, а также рекомендации фармацевтических работников. Согласие на замену фармацевтом в аптеке назначенного препарата готовы дать 65,1% опрошенных, 34,9% конечных потребителей отрицают такую возможность. При исследовании режима приема и дозирования препарата установлено, что 23,3% пациентов не всегда соблюдают их или самостоятельно корректируют режим приема. Оценивая удовлетворенность лечением, 65,1% респондентов отметили улучшение самочувствия, 25,6% — не полностью довольны результатами лечения, 9,3% пациентов — не довольны. Наличие отрицательных факторов, влияющих на выбор конкретного ингибитора АПФ, указали 69,8% проанкетированных, среди которых высокую цену препаратов отметили 37,2% пациентов, побочные эффекты в виде кашля — 27,9% потребителей, неудобный режим дозирования — 4,7% пациентов. Анализируя полученные результаты, можно заключить, что промежуточные потребители назначают препарат, опираясь, в первую очередь, на профессиональный опыт и результаты научных исследований. Комментируя выбор пациентов, эксперты положительно характеризуют препараты Энап (KRKA, Словения), Диротон (Gedeon Richter, Венгрия), Престариум (Servire, Франция), Берлиприл (Berlin-Chemi, Германия), получившие оценки от 4,1 до 4,4 балла, и, находящиеся в ценовом диапазоне от 110 до 262 рублей. Эксперты достаточно критичны (оценки от 3 до 3,7 баллов) в отношении выбора препаратов Капотен (Акрихин, Россия), Эналаприл-Акри (Акрихин, Россия), Энам (Dr. Reddy's, Индия), ценовой диапазон которых — от 35 до 165 рублей. Тритаце получил наибольшее количество баллов у экспертов. Но его низкая популярность у пациентов связана с высокой ценой, которая составляет в среднем по городу Воронежу 584 рубля.

Выводы. Полученные результаты исследования показывают, что ингибиторы АПФ являются веду-



шим средством патогенетической терапии АГ. Основным фактором, влияющим на выбор конкретного препарата врачом, являются профессиональный опыт и результаты научных исследований. Тогда как немаловажную роль для пациента играет стоимость ЛС, мнение фармацевта в аптеке, реклама препарата. При этом выбор конкретного препарата экспертом и

пациентом совпадает не всегда, что является неблагоприятным фактором для терапии АГ. Учитывая вышесказанное, следует повышать уровень взаимодействия между врачами и фармацевтическими работниками, что, несомненно, будет способствовать повышению комплаентности пациентов к проводимой гипотензивной терапии.

ИЗУЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ БОЛЬНИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ АТС/DDD МЕТОДОЛГИИ

Шайдуллина Л. Я., Зиганшина Л. Е.

Казанская государственная медицинская академия,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Казань, России

Введение. В медицинских учреждениях Республики Татарстан развернуто 4314 терапевтических коек, в том числе в городских больницах — 3644 терапевтических коек.

При оказании медицинской помощи, в соответствии с законодательством Российской Федерации, обеспечение граждан необходимыми лекарственными средствами, осуществляется согласно формулярному списку лекарственных средств медицинского учреждения.

Несмотря на благоприятные финансовые ресурсы здравоохранения за последние годы и имеющиеся протоколы лечения заболеваний, наличие и рациональное использование лекарственных средств в большинстве медицинских учреждений остаются актуальной задачей.

Признанной и одобренной Всемирной организацией здравоохранения методологией рационального использования лекарственных средств является формулярная система, предусматривающая обязательность службы клинических фармакологов. В систему здравоохранения Республики Татарстан формулярная система внедряется с 1999 года и требует поддержания и совершенствования путем целенаправленного проведения систематических исследований, предпринимаемых клиническими фармакологами на регулярной основе. При исследовании потребления ЛС используются унифицированные подходы, позволяющие выделять особенности использования ЛС в отдельных лечебных учреждениях, и проводить сравнительный анализ между ними. В настоящее время общепринятой

классификационной системой для проведения фармакоэкономических исследований в международной практике является АТС/DDD-система. Она представляет собой комплекс признанных ВОЗ подходов к анализу использования ЛС.

Более 60% пациентов терапевтических отделений составляют больные с ишемической болезнью сердца. Лекарственным средством выбора с доказанной эффективностью при стенокардии напряжения являются бета-адреноблокаторы, они снижают риск фатального исхода у больных с сердечно-сосудистой патологией и риск повторного инфаркта.

Цель. Изучение использования бета-адреноблокаторов для лечения больных стенокардией напряжения в терапевтических отделениях разных многопрофильных больниц, в зависимости от наличия службы клинической фармакологии в медицинском учреждении.

Материал и методы. Ретроспективное исследование проводилось на базе двух терапевтических отделений разных городских больниц — терапевтическое отделение №1 (опытное) с наличием службы клинической фармакологии в больнице и терапевтическое отделение №2 (контрольное), где служба клинической фармакологии отсутствует. В каждом терапевтическом отделении методом случайной выборки были отобраны истории болезни за 2006 год с диагнозом стенокардия напряжения. Были разработаны карты, включающие следующие данные о пациенте: номер истории болезни, дата госпитализации, количество койко-дней, возраст пациента, вес пациента, диагноз, индикаторы использования ле-

карственных средств ВОЗ. В исследование не были включены пациенты в случае, если диагноз стенокардии являлся второстепенным. Таким образом, в исследование вошло всего 148 карт: 78 карт по опытному отделению (№1) и 70 карт по контрольному отделению (№2).

Используя данные заполненных карт, проведен ретроспективный анализ использования бета-адреноблокаторов. Для оценки потребления бета-адреноблокаторов, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, применялась методология АТС/DDD для стационаров. Полученные в ходе анализа данные были представлены в DDD/100 койко-дней.

С целью оценки назначений лекарственных средств использовался частотный анализ и VEN-анализ.

Результаты и обсуждение. Базу данных опытного терапевтического отделения составили 78 карт пациентов, в том числе с диагнозом: стабильная стенокардия напряжения — 57 карт, впервые возникшая — 3 карты, прогрессирующая с исходом в стабильную стенокардию — 18 карт.

Средний возраст пациентов опытного отделения составил 65 лет.

Всего данной выборке пациентов было назначено 69 наименований лекарственных средств (по МНН), из них жизненно-важных (V) — 18 ЛС, необходимых (E) — 39, второстепенных (N) — 12 ЛС.

Среднее количество назначенных лекарственных средств на 1 пациента составило 8 назначений.

По результату частотного анализа 69% пациентов данной выборки получили бетаблокаторы, в том числе: ателолол — 21% пациентов, метопролол — 27%, бисопролол — 12%, карведилол — 10% пациентов.

Результат потребления бета-адреноблокаторов, вычисленное в соответствии методологией АТС/DDD для стационаров, составил: NDDD/100 койко дней метопролола — 50; NDDD/100 койко дней ателолола — 61. Таким образом, в опытном терапевтическом отделении интенсивность применения бетаблокаторов в группе пациентов с диагнозом стенокардия напряжения составил 50 дней среднеустановленной дозы метопролола, ателолола — 61 день среднеустановленной дозы ателолола.

Исходя из эквивалентности 150 мг метопролола и 75 мг ателолола, NDDD/100 койко дней бетаблокаторов равняется 54,6.

Базу данных контрольного терапевтического отделения составили 70 карт пациентов, в том числе с диагнозом: стабильная стенокардия напряжения — 65 карт, впервые возникшая — 1 карта, прогрессирующая с исходом в стабильную стенокардию — 4 карты.

Средний возраст пациентов контрольного отделения составил 70 лет.

Всего данной выборке пациентов было назначено 70 наименований лекарственных средств (по МНН), из них жизненно — важных (V) — 12 ЛС, необходимых (E) — 30, второстепенных (N) — 25 ЛС.

Среднее количество лекарственных назначений — 8,5 на 1 пациента.

По результату частотного анализа — 54% пациентов с диагнозом стенокардия напряжения получили бетаблокаторы, в том числе: ателолол — 6% пациентов, метопролол — 46%, бисопролол — 3% пациентов.

Результат потребления бета-адреноблокаторов, вычисленное в соответствии методологией АТС/DDD для стационаров, составил: NDDD/100 койко дней метопролола — 25; NDDD/100 койко дней ателолола — 59. Таким образом, в контрольном терапевтическом отделении интенсивность применения бетаблокаторов в группе пациентов с диагнозом стенокардия напряжения составил 25 койко-дней среднеустановленной дозы метопролола, ателолола — 59 койко-дней среднеустановленной дозы ателолола.

Исходя из эквивалентности 150 мг метопролола и 75 мг ателолола, NDDD/100 койко дней бетаблокаторов равняется 29.

В опытном терапевтическом отделении, в группе пациентов с диагнозом стенокардия напряжения, при одинаковом количестве используемых лекарственных средств (69 и 70) и одинаковом числе лекарственных назначений на 1 пациента (8 и 8,5) — интенсивность использования бетаблокаторов выше в 2 раза, чем в контрольном отделении. В опытном отделении количество второстепенных (с недоказанной эффективностью) лекарственных средств, используемых для лечения больных стенокардией напряжения в 2 раза меньше, чем в контрольном отделении.

Выводы: введение формулярной системы в больнице позволяет оптимизировать лечение и повысить эффективность лекарственной терапии стенокардии напряжения на основе научно-обоснованного подхода, что будет способствовать улучшению прогноза, качества и продолжительности жизни пациентов со стенокардией напряжения.



ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ В СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ МОДЕЛИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ, НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕНОКУМАРОЛА

Кукес И. В.¹, Шан В. Н.²

¹ Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова, лечебный факультет, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет московской школы экономики МГУ, кафедра финансовой стратегии, Москва, Россия

Цель работы. Экономическое изучение целесообразности внедрения модели персонализированной медицины в систему здравоохранения РФ, на примере клинического применения непрямого антикоагулянта аценокумарола.

Введение. Программы здравоохранения, существующие сейчас, активно трансформируются в системы, способные отвечать потребностям завтрашнего дня. Это касается не только качества оказания медицинских услуг, но и их моделей. Непрямые антикоагулянты, и аценокумарол в частности, являются эффективными средствами профилактики эмболий, значительно увеличивающие смертность населения РФ. Однако, их применение сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных реакций (кровотечения, гепатотоксичность), в том числе и опасных для жизни. Сущность модели персонализированной медицины заключается в назначении лечения пациентам исходя из их индивидуальных особенностей, и что определенно важно — «набора» полиморфизмов определенных генов. Это позволяет сделать медикаментозное лечение максимально эффективным и безопасным. Актуальность работы заключается в том, что интегрирование данной методики позволит повысить как экономическую, так и социально-медицинскую эффективность функционирования системы российского здравоохранения, а также обеспечит выход на качественно новый уровень её развития. Внедрение подобной модели в ряде стран Западной Европы уже дало положительные результаты.

Материалы и методы. Для экономического обоснования используются фармако-экономические и финансовые методы анализа: сравнительный анализ, стоимостной анализ, расчет себестоимости реализации анализируемых методов, статистический

анализ. Для расчетов финансово-экономического обоснования нами использовались фактические материалы: результаты ретроспективного исследования по оценке влияния полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 на эффективность и безопасность аценокумарола у больных с постоянной формой мерцательной аритмии; данные медико-экономических стандартов министерства здравоохранения РФ, данные по рыночной стоимости приборов, расходных материалов и прочего для проведения фармакогенетических исследований. Были проанализированы результаты лечения аценокумаролом в двух рандомизированных группах по 100 человек в каждой. В первой группе лечение назначалось традиционным способом, во второй с участием фармакогенетических исследований.

Результаты. В результате лечения в первой группе было отмечено развитие не осложненных нежелательных лекарственных реакций (НЛР), носовые кровотечения, подкожные гематомы, у 25 пациентов, осложненных НЛР, кровотечения в ЖКТ, у 5 пациентов. Во второй группе, не осложненные НЛР наблюдались лишь у 5 пациентов, а осложненные НЛР не наблюдались вовсе. В итоге, сумма лечения первой группы пациентов, составила 7021456,35 рублей (157785,53 €), второй группы пациентов, где использовались фармакогенетические исследования, стоимостью 100000 рублей (2247,19 €) на 100 человек, сумма лечения составила 6513354,50 рублей (146367,52 €).

Выводы. На основании данного экономического обоснования и результатов исследования в рандомизированных группах, становится понятно, что внедрение модели персонализированной медицины снижает риск развития нежелательных лекарственных реакций в 5 раз, и уменьшает затраты на лечение 100 пациентов на 508101,85 рублей (11418,01 €).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПОТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Алимова Э. Э., Асеецкая И. Л., Егорова Н. А., Еремина Ю. Н., Ерофеева С. Б., Манешина О. А., Тарасов А. В., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.

ГОУ ВПО Российский Государственный Медицинский Университет Росздрава. Г. Москва, Россия

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в России и характеризуется неудовлетворительными результатами лечения как по степени охвата пациентов, так и по эффективности.

Для улучшения результатов и достижения главной цели лечения больных с АГ — предупреждения заболеваемости и смертности — рекомендуется активное использование комбинированной антигипертензивной терапии (ЕОК 2007, ВНОК 2008). С этой целью могут применяться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов.

Серьезной проблемой современной антигипертензивной терапии являются метаболические нарушения, связанные с применением ряда препаратов (тиазидные диуретики, β -блокаторы). Пациентам с высоким риском развития метаболического синдрома рекомендуется избегать назначения препаратов, неблагоприятно влияющих на обменные процессы, а также их комбинации. В связи с этим представляет интерес изучение возможностей разных схем комбинированной антигипертензивной терапии в развитии или компенсации метаболических расстройств у пациентов с АГ.

Цель исследования: Оценить гипотензивную эффективность и метаболическую безопасность разных схем комбинированной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы: Включено в исследование 144 пациентов с АГ (средний возраст $57,6 \pm 8,6$ лет) со средней продолжительностью АГ $12,8 \pm 8,8$ лет, средним уровнем систолического артериального давления (САД) $168,9 \pm 17$ мм.рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) $100,3 \pm 7,9$ мм.рт.ст. ИМТ составил $30,8 \pm 4,8$; метаболический синдром и СД II типа имели 18 и 6 пациентов, соответственно. Изучались следующие схемы комбинированной терапии: 1 группа (n=30) — фиксированная комбинация трандолаприла/верапамила SR 2 мг/180 мг (Тарка, «Abbott Laboratories»); 2 группа

(n=19) — фиксированная комбинация периндоприла/индапамида 2 мг/0,625 мг (Нолипрел, «Лаборатория Сервье»); 3 группа (n=15) — фиксированная комбинация фелодипина/метопролола 5 мг/50 мг (Логимакс, «AstraZeneca»); 4 группа (n=20) — фиксированная комбинация амлодипина/атенолола 5 мг/50 мг (Теночек, «Ipca Laboratories»); 5 группа (n=20) — свободная комбинация моэксиприла 7,5 мг/сут (Моэкс, «Schwarz Pharma») или спираприла 3 мг/сут (Квадроприл, «Pliva Hrvatska») и гидрохлортиазида 12-25 мг/сут (Гипотиазид, «Санофи-авентис групп»); 6 группа (n=22) — свободная комбинация телмисартана 40 мг/сут (Прайтор, «GlaxoSmithKline») и лацидипина 2 мг/сут (Лаципил, «GlaxoSmithKline»); 7 группа (n=18) — свободная комбинация метопролола XL или метопролола тартата 100 мг/сут (Беталок ЗОК и Беталок, «AstraZeneca») и гидрохлортиазида 12-25 мг/сут (Гипотиазид, «Санофи-авентис групп»). Гипотензивную эффективность оценивали: по динамике офисного измерения АД в 1 гр. через 2, 4, 12 нед.; во 2 гр. — через 4, 12, 24 нед.; в 3 и 4 гр. — через 2, 4, 8, 12 нед.; в 5 и 6 гр. — через 4, 8, 12, 16 нед.; в 7 гр. — через 2, 4, 7 нед.; динамике суточного мониторирования АД (СМАД) исходно и в конце лечения; частоте достижения целевого АД (>140/90 мм.рт.ст.). При недостаточном снижении АД во 2, 3, 4, 5, 6 гр. дозы препаратов удваивались. Метаболическую безопасность оценивали по влиянию на биохимические показатели крови: общий холестерин, триглицериды, глюкозу, мочевую кислоту, креатинин.

Результаты: Во всех группах наблюдался достоверный гипотензивный эффект: средний уровень АД в конце лечения достигал целевого уровня. Доля больных, достигших целевых значений АД составила: в 1 гр. — 20 пациентов (67%); во 2 гр. — 10 пациентов (67%); в 3 гр. — 8 пациентов (53,3%); в 4 гр. — 6 пациентов (30%); в 5 гр. — 14 пациентов (70%); в 6 гр. — 10 пациентов (50%); в 7 гр. — 5 пациентов (12,1%).

Во всех группах исходно уровень общего холестерина был повышен (5,7-6,5 ммоль/л); после лечения в 1, 2, 6 гр. — снизился на 5%, 8,9%, 5%, соответствен-



но; в 4 и 5 гр. — не изменился; в 3 и 7 гр. — повысился на 4,8% и 7,3% (в 7 гр. $p < 0,01$). Исходно уровень глюкозы во всех группах был в диапазоне 4,9—5,8 ммоль/л; после лечения в 1, 5, 6 гр. снизился на 9%, 3,7%, 14,1%, соответственно (в 5 и 6 гр. $p < 0,05$); во 2, 3, 4, 7 гр. повысился на 20%, 3,9%, 17,9%, 21,6%, соответственно (во 2 гр. $p < 0,05$; в 7 гр. $p < 0,01$). Уровень триглицеридов был повышен в 5, 6, 7 гр.; после лечения оставался без динамики в 5 гр., в 6 гр. — снизился на 10%, а в 7 гр. — повысился на 12,9%. Уровень мочевой кислоты исходно в 1, 5, 6, 7 гр. составил 285,9—373,5 мкмоль/л; после лечения в этих группах — повысился на 4,5%, 6,4%, 3,7%, 5,9%, соответственно, но оставался в пределах нормы. Исходно уровень креатинина во всех группах составлял 66,2—90,1 мкмоль/л; после лечения в 1, 3, 4, 5, 7 гр. повысился на 8,4%, 8,5%, 32,4%, 4,7%, 7,7%, соответственно (в 7 гр. $p < 0,01$), но оставался в пределах нормы; во 2 и 6 гр. — понизился на 1,2% и 2,1%.

В результате лечения новые метаболические нарушения были отмечены: во 2 гр. — у 1 чел.; в 3 гр. — у 1 чел.; в 4 гр. — у 1 чел.; в 6 гр. — у 1 чел.

ФАРМАКОДИНАМИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИКОРАНДИЛА

Бадридинава Л. Ю.^{1*}, Юргель Н. В., Кукес В. Г., Павлова Л. И.

Кафедра Клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Цель: Оценить клинико-фармакологическую эффективность, фармакодинамику и безопасность применения препарата Никорандил для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения III-IV функционального класса в комплексной терапии стабильной стенокардии.

Материалы и методы: в исследовании принимали участие 50 пациентов с доказанной ИБС, со стенокардией напряжения III функционального класса.

Пациенты из первой группы принимали никорандил в дозе 20 мг 2 раза в день, вторая группа принимала Амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в день в дополнение к стандартному лечению ИБС.

Эффективность лечения оценивалась с помощью повторных нагрузочных проб (динамика толерантности к физической нагрузке, динамики признаков ишемии при суточном холтеровском мониторировании ЭКГ и АД) и дневников контроля самочувствия

Заключение: комбинированная терапия, включающая ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов АТII и антагонисты кальция, оказывает нейтральное метаболическое действие; полнодозовая комбинация ингибиторов АПФ и тиазидного диуретика также имеет нейтральное метаболическое действие, в отличие от низкодозовой комбинации ингибитора АПФ и индапамида; комбинации, включающие β -блокатор, оказывают неблагоприятное влияние на холестерин и глюкозу; комбинации, содержащие тиазидный диуретик, способствуют повышению мочевой кислоты, комбинация β -блокатора и тиазидного диуретика оказывает наиболее неблагоприятное действие на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Литература:

1. European Heart Journal doi: 10. 1093/ eurheartj/ehm236.
2. Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2008, 7 (6).
3. Scheen A. J. *Mets insight* 2007 №10; 9-11.

пациентов (частота приступов стенокардии) до и после 3 месяцев лечения.

Результаты: Никорандил достоверно увеличивает пороговую мощность при пробе с физической нагрузкой — через три месяца на 24,6%.

Никорандил обладает антиангинальным действием — через три месяца количество ангинозных приступов уменьшилось на 24,6%.

По данным суточного мониторирования ЭКГ (снижение частоты и продолжительности ишемических эпизодов, величины максимальной депрессии сегмента ST).

Выводы: Проанализировав клинико-фармакологическую эффективность и фармакодинамику препарата Никорандил, при применении в суточной дозе 40 мг в течение 3 месяцев у больных с рефрактерной стенокардией, в комбинированной терапии мы получили следующие результаты:

ТАБЛИЦА.

Группы	Сроки	Общий холестерин (ммоль/л)	Глюкоза (ммоль/л)	Мочевая кислота (мкмоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)
гр	исходно	5,8±0,8	5,6±2,3	285,9±88	73,7±21,3
	в конце лечения	4,9±0,9	5,1±0,8	299,4±108,8	79,9±18,3
гр	исходно	5,6±0,9	4,9±0,9		66,2±14,3
	в конце лечения	5,1±0,8	5,6±1,1		65,4±5,3
гр	исходно	4,8±0,8	4,8±0,9		73,8±11,6
	в конце лечения	5,0±0,7	4,9±1,3		80,1±11,6
гр	исходно	5,7±1,1	5,6±1,8		76,2±14,9
	в конце лечения	5,7±0,9	6,6±4,6		100,9±48,5
гр	исходно	5,83±1	5,4±0,9	359,8±103,9	82,0±10,1
	в конце лечения	5,86±0,9	5,2±0,7	384,4±83	85,9±14,9
гр	исходно	6±1,2	5,7±1,4	373,5±79,5	90,1±16,5
	в конце лечения	5,7±1,1	4,9±0,9	388,0±115,2	88,2±12,3
гр	исходно	6,5±0,8	5,8±1,1	362,3±75,1	86,±16,97
	в конце лечения	6,9±0,8	7,4±2,7	386,1±80,7	93,9±13,3

а) Никорандил обладает антиангинальным действием

б) противоишемическое действие препарата Никорандил подтверждено:

- Никорандил достоверно увеличивает пороговую мощность при пробе с физической нагрузкой
- по данным суточного мониторирования ЭКГ (снижение частоты и продолжительности ишемических эпизодов, величины максимальной депрессии сегмента ST).

2. Изучена переносимость Никорандила. Препарат Никорандил хорошо переносится и не вызывает серьезных нежелательных реакций. Из нежелательных реакций отмечались: головная боль (13,3%), тошнота (2%), не требующие отмены препарата, которые прошли в дальнейшем при продолжении лечения.

3. Оценена клинико-фармакологическая безопасность Никорандила. В клинических и биохимических анализах крови, а также анализе мочи как до исследования, так и после не было обнаружено статистически достоверных различий изучаемых показателей, находящихся в пределах возрастных норм, что свидетельствует об отсутствии токсичности изучаемого лекарственного средства в применяемых дозах.

4. При сравнении клинико-фармакологической эффективности применения препаратов Никорандил и Амлодипин у больных со стабильной стенокар-

дией напряжения III-IV функционального класса с эффективностью, в комбинации с другими антиангинальными препаратами, можно сделать вывод, что результаты сопоставимы и Никорандил может использоваться как препарат выбора при непереносимости других антиангинальных препаратов.



ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «ДЕРИНАТ» НА СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ

Базанов Г. А., Жулев Е. Н., Табакаева В. Г., Кузнецова Е. Ю

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава, Тверь, Россия

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава, Нижний Новгород, Россия

Введение. Ортопедическое лечение съёмными протезами нередко сопровождается развитием воспаления слизистой оболочки полости рта. Возникновение и активность развития воспалительного процесса под протезным ложем имеют связь с состоянием местного иммунитета и нарушением защитных свойств ротовой жидкости.

Длительно существующий воспалительный процесс свидетельствует о несостоятельности специфического этапа иммунного ответа, обусловленного структурными и/или функциональными дефектами иммунной системы. Поэтому в программе лечения первоочередное значение должны занимать идентификация структурных и/или функциональных нарушений иммунной системы и их фармакологическая коррекция.

В настоящее время проводятся исследования зависимости степени активности адаптационных процессов от состояния факторов местного иммунитета полости рта после наложения съёмных протезов. Возможности иммунофармакологической коррекции обнаруженных изменений находятся пока в стадии разработки.

Следовательно, изучение фармакологической коррекции возможных нарушений местных иммунологических процессов в ротовой жидкости при ортопедическом лечении съёмными протезами является актуальным.

Цель: провести изучение влияния местного применения иммуномодулятора «Деринат» на состояние факторов местного иммунитета полости рта при применении съёмных протезов.

Материалы и методы. Обследовано 80 человек обоего пола в возрасте от 44 до 81 года. Пациенты были разделены на 4 группы: I группа — больные с частичной потерей зубов, готовящиеся к протезированию частичными съёмными протезами (50 пациентов). Из I группы были сформированы II и III группы пациентов. II группа — больные, которым после наложения протезов применялись традицион-

ные методы коррекции базиса протеза (25 человек); III группа — пациенты, которым после наложения протезов помимо традиционных методов коррекции местно назначался препарат «Деринат» (25 человек). Пациентам II и III групп были изготовлены съёмные протезы. IV группу (контрольную) составили 30 практически здоровых лиц обоего пола без сопутствующей патологии и отягощенного стоматологического статуса. В процессе адаптации к съёмным протезам пациентам II группы проводились традиционные методы коррекции, которые включали в себя техническую адаптацию базиса протеза и полоскания полости рта антисептическими жидкостями (настой ромашки, отвар коры дуба, 0,06% водный раствор хлоргексидина биглюконата).

Для лекарственной терапии пациентам III группы, помимо традиционных методов коррекции, проводили нанесение на слизистую оболочку полости рта (закапывания по переходной складке преддверия полости рта и аппликации на слизистую оболочку протезного ложа) и внутреннюю поверхность базиса протеза 0,25% раствора препарата «Деринат» (МНН — дезоксирибонуклеат натрия), предназначенного для местного и наружного применения, 3 раза в день после приема пищи. Применялся «Деринат», изготовленный на ЗАО ФП «Техномедсервис». Препарат назначался в течение 30 дней после наложения протеза.

Иммунологические методы исследования включали в себя определение концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgA, sIgA) методом радиальной иммунодиффузии и активности лизоцима ротовой жидкости фотонейлометрическим методом. Забор ротовой жидкости проводился в утренние часы натощак в динамике: до наложения протезов, на 7-е и 30-е сутки после ортопедического лечения. В контрольных исследованиях (IV группа) ротовая жидкость отбиралась в такие же временные интервалы.

Для математического выражения сбалансированности изучаемых параметров использована формула

определения $K_{сб}$ (коэффициента сбалансированности факторов местного иммунитета): $K_{сб} = \text{IgG} \cdot 40\% / (\text{IgA} \cdot 0,6 \text{ Чл. а.})$, где IgG, IgA — концентрации соответствующих иммуноглобулинов; 40% — условная норма активности лизоцима; 0,6 — соотношение IgG/IgA, установленное у подавляющего большинства здоровых людей; л. а. — активность лизоцима в ротовой жидкости. Состояние местного иммунитета считается благоприятным при $K_{сб}$ от 0—2 ед., умеренным — при $K_{сб}$ от 2-5 ед., неблагоприятным — при $K_{сб} \geq 5,1$ ед.

Результаты и их обсуждение. При анализе состояния факторов местного иммунитета в ротовой жидкости у пациентов с частичной потерей зубов нами выявлено повышенное содержание IgG ($0,049 \pm 0,002$ г/л) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля ($0,026 \pm 0,001$ г/л) ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса в тканях пародонта при частичной потере зубов у больных (I группы). Содержание IgA и sIgA, соответственно $0,02 \pm 0,001$ г/л и $0,385 \pm 0,022$ г/л, было достоверно снижено у пациентов этой группы по сравнению с данными, полученными в IV группе пациентов ($0,030 \pm 0,001$ г/л и $0,928 \pm 0,051$ г/л), что свидетельствует о снижении защитных свойств ротовой жидкости при частичной потере зубов. Уровень активности лизоцима в пробах, собранных у пациентов с частичной потерей зубов ($46,220 \pm 0,818$) статистически не отличался ($p > 0,05$) в сравнении с показателями у лиц контрольной группы ($44,333 \pm 1,065$). Коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета ($K_{сб}$) у пациентов I группы составил $3,801 \pm 0,279$, а в IV группе (контроль) — $1,333 \pm 0,072$.

У пациентов II группы содержание IgG в ротовой жидкости на протяжении периода адаптации к съемным протезам (на 7-е и 30-е сутки после протезирования) составил, соответственно, $0,040 \pm 0,002$ г/л и $0,044 \pm 0,002$ г/л. Отличия от соответствующего показателя, полученного в I группе пациентов, обнаружено не было. Также не различался уровень IgA в ротовой жидкости у пациентов II группы (на седьмые сутки после протезирования — $0,024 \pm 0,02$ г/л и на 30 сутки — $0,026 \pm 0,001$ г/л) в сравнении с данными, полученными у I группы. Показатель sIgA у пациентов II группы составил $0,429 \pm 0,036$ г/л и $0,430 \pm 0,043$ г/л на 7-е и 30-е сутки, соответственно, что было достоверно больше, чем в I группе. Содержание лизоцима в ротовой жидкости у пациентов II группы не отличалось от соответствующего показателей, полученных у пациентов I группы. $K_{сб}$ у больных II группы на 7-е сутки после протезирования составлял $2,806 \pm 0,279$, на 30-е сутки — $1,204 \pm 0,147$ и

имел достоверное отличие от данных, определенных у пациентов I группы.

В III группе больных, у которых местно назначался иммуномодулятор «Деринат», содержание IgG в ротовой жидкости на 7-е сутки после протезирования имело значение $0,039 \pm 0,003$ г/л, а на 30-е сутки — $0,025 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,001$). Этот показатель достоверно снижился по сравнению с изначальными данными (I группа). У пациентов III группы отмечена выраженная положительная динамика в увеличении содержания IgA на протяжении всего периода адаптации к съемным протезам: на 7-е сутки после протезирования — $0,032 \pm 0,002$ г/л, на 30-е сутки было зарегистрировано аналогичное значение, что было достоверно выше ($p < 0,001$) соответствующего показателя, проанализированного у пациентов I группы. Уровень sIgA также имел тенденцию к повышению в III группе пациентов: на 7-е сутки — $0,565 \pm 0,049$ г/л, на 30-е сутки — $0,612 \pm 0,041$ г/л, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось в обоих случаях от данных, полученных у пациентов I группы. При этом активность лизоцима не отличалась в сравниваемых группах больных. На 7-е сутки после протезирования значение $K_{сб}$ ротовой жидкости пациентов III группы составило $1,932 \pm 0,253$, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от такового в I группе. На 30-е сутки показатель $K_{сб}$ соответствовал данным, полученным в группе контроля ($1,333 \pm 0,072$) и был значительно ниже ($p < 0,001$), чем в I группе больных ($3,801 \pm 0,279$).

Заключение. Таким образом, в ротовой жидкости пациентов после наложения частичных съемных протезов наблюдалось нарастание дисбаланса между факторами местного иммунитета полости рта на протяжении всего периода адаптации к ортопедической конструкции. У больных, которым с целью ускорения адаптации после протезирования был назначен местно иммуномодулятор «Деринат», отмечалось повышение защитных характеристик ротовой жидкости. Применение препарата способствовало устранению дисбаланса между отдельными иммунологическими показателями, характеризующими местный иммунитет.



СИСТЕМНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАНИИ ЛЕГОЧНОЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Батищева Г. А., Чернов С. Ю., Шатунова И. В.

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД»

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в промышленно развитых странах, занимая в России 4-е место среди всех причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и травм (Чучалин А. Г., 2004). Существенное место в общей заболеваемости имеет сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ), частота которой составляет до 38% (Свиридов А. А. 2000, Денисюк В. И. 2002).

Актуальность проблемы обусловлена распространенностью ХОБЛ и АГ, при которых возникает неблагоприятное влияние на органы дыхания и сердечно-сосудистую систему, формируется сосудистая гипертензия одновременно в большом и малом круге кровообращения.

Цель исследования — изучить состояние кардио-респираторной системы у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и при сочетании легочной и артериальной гипертензии

Материалы и методы исследования — под наблюдением находились 123 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 86 мужчин (69,9%) и 37 женщин (30%) больные ХОБЛ, в возрасте от 26 до 68 лет, средний возраст $39,8 \pm 2,2$ лет. Группу контроля составили 23 здоровых мужчин, средний возраст $31,17 \pm 2,46$ лет.

Критерием включения больных в исследуемые группы было наличие ЛГ — при СДЛА > 20 мм.рт.ст. Критерии исключения: заболевания сердца различной этиологии (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты и т.д.), бронхиальная астма в качестве сопутствующего заболевания, системное артериальное давление $< 100/60$ мм.рт.ст

Программа обследования включала определение показателей функции внешнего дыхания на компьютерной системе фирмы Schiller CS100. Показатели внутрисердечной гемодинамики определялись на эхокардиографе Sonoline G 60S фирмы Simens с регистрацией параметров кровотока в аорте и легочной ар-

терии. Среднее давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали по методу Kitabatace et al. (1983). Оценка периферического кровотока включала проведение объемной компрессионной осциллографии плечевой артерии на компьютерном комплексе АЦПКО-8-РИЦ в диапазоне частот от 0,1 до 40 Гц с определением коэффициента деформации сосуда (Кд, у.е.) и модуля упругости сосудов (Мупр, у.е).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistika» с определением достоверности различий по непараметрическому критерию Уилкоксона.

Результаты исследования — с учетом клинических данных больные были разделены на группы — пациенты, страдающие ХОБЛ, осложненной ЛГ ($n=60$) и больные ХОБЛ с сочетанием ЛГ и АГ ($n=63$).

При исследовании ФВД установлена единая тенденция к снижению объема форсированного выдоха (ОФВ₁) до $1,73 \pm 0,1$ л в 1-ой группе и $2,21 \pm 0,12$ л во 2-ой группе, достоверно отличаясь от показателей ОФВ₁ здоровых лиц — $2,83 \pm 0,18$ л ($p < 0,01$).

Уменьшение величины объемной скорости выдоха наряду со снижением показателя FEV₁/FVC у больных ХОБЛ до $58,34 \pm 1,98\%$ и $65,5 \pm 1,82\%$ у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ указывают на умеренные нарушения бронхиальной проходимости.

Сравнение показателей ФВД у пациентов 1-ой и 2-ой группы наблюдения достоверных различий не выявило, что определяло аналогичное состояние ФВД у больных обеих групп наблюдения.

Оценка состояния легочной гемодинамики показала у больных обеих групп наблюдения увеличение величины СДЛА и ОЛС. Так, у пациентов 1-ой группы имелось повышение СДЛА дл $27,6 \pm 0,96$ мм.рт.ст, у больных 2-ой группы СДЛА= $26,6 \pm 0,33$ мм.рт.ст, что достоверно отличалось от величины СДЛА здоровых лиц — $2,85 \pm 0,35$ мм.рт.ст ($p < 0,01$).

Изменение легочной гемодинамики сопровождалось повышением сосудистого сопротивле-

ния в малом круге $ОЛС=317,13 \pm 16,72$ дин/сек·см² у пациентов 1-ой группы наблюдения и до $219,8 \pm 12,23$ дин/сек·см² во 2-ой группе наблюдения, достоверно превышая значения общего легочного сопротивления у здоровых испытуемых — $151,9 \pm 7,39$ дин/сек·см² ($p < 0,01$).

При исследовании периферической гемодинамики у больных ХОБЛ установлено повышение периферического сосудистого тонуса. При этом у больных 1-ой группы наблюдения, страдающих ХОБЛ с ЛГ, выявлены умеренные изменения тонуса периферических сосудов большого круга кровообращения — тенденция к уменьшению величины просвета сосудов при осциллографическом исследовании плечевой артерии — $S=0,19 \pm 0,04$ см² против $0,21 \pm 0,04$ см² у здоровых лиц наряду со снижением модуля упругости сосудистой стенки — $Мупр=70,5 \pm 3,1$ ед при величине $Мупр=90,0 \pm 6,47$ ед ($p < 0,05$) у здоровых испытуемых.

При сохранении нормальных значений систолического АД у пациентов ХОБЛ 1-ой группы наблюдения отмечено небольшое, но достоверное увеличение уровня среднего АД до $94,1 \pm 1,0$ мм.рт.ст по сравнению с величиной среднего АД= $85,3 \pm 1,33$ мм.рт.ст ($p < 0,01$) у здоровых лиц, а также умеренное повышение коэффициента деформации сосудистой стенки $Кд=0,74 \pm 0,03$ ед против $0,63 \pm 0,03$ ед ($p < 0,05$) у здоровых мужчин контрольной группы. Изучение показателей центральной гемодинамики у больных ХОБЛ с ЛГ существенных изменений размеров полости ЛФ (КДО, КСО) и функциональных показателей ЛЖ (УО, ФВ, ЧСС, МОК) не выявило.

Более существенные изменения в состоянии центральной и периферической гемодинамики отмечены у больных 2-ой группы, у которых имелось значительное повышение периферического

сосудистого сопротивления наряду с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ: повышение систолического АД= $153,4 \pm 2,38$ мм.рт.ст ($p < 0,01$), диастолического АД= $91,9 \pm 1,75$ мм.рт.ст ($p < 0,01$), среднего АД= $112,3 \pm 1,78$ мм.рт.ст ($p < 0,01$), при достоверном увеличении коэффициента деформации сосудов $Кд=0,93 \pm 0,03$ ед против $Кд=0,63 \pm 0,03$ ед ($p < 0,01$) у здоровых лиц.

Кроме того, у пациентов 2-ой группы установлено значительное уменьшение просвета периферических артерий $S=0,15 \pm 0,04$ см² и снижение модуля упругости сосудистой стенки $Мупр=65,6 \pm 2,91$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы и больными ХОБЛ с ЛГ.

При анализе показателей центральной гемодинамики можно отметить, что у больных 2-ой группы (ХОБЛ с АГ) размеры полости ЛЖ (КДО, КСО), функциональные показатели (УО, ФВ, СИ, ЧСС) достоверно не отличались от значений здоровых лиц, однако существенные отличия установлены для показателей ЛЖ, отражающих формирование гипертрофии миокарда: достоверное увеличение МЖП= $13,3 \pm 1,06$ ($p < 0,05$) мм, ЗСЛЖ= $9,5 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$), индекса гипертрофии миокарда $IG=1,5 \pm 0,015$ отн. ед ($p < 0,01$), превышавшие значения здоровых лиц: МЖП= $7,9 \pm 0,1$ мм, ЗСЛЖ= $8,0 \pm 0,12$ мм, индекс гипертрофии миокарда $IG=1,1 \pm 0,15$ ед ($p < 0,01$).

Заключение. Выявленные особенности у больных 2-ой группы показывают, что сочетание ЛГ и АГ усугубляет изменения в сердечно-сосудистой системе. При этом происходит системная перестройка сосудистого русла, включающая легочную, центральную и периферическую гемодинамику, что требует фармакологической коррекции повышенного сосудистого сопротивления одновременно в сосудах малого и большого круга кровообращения.

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Белобородова А. В., Андрущишина Т. Б., Морозова Т. Е., Шилов Е. М.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Проблема оптимизации больных с метаболическим синдромом (МС) является в настоящее время актуальной в связи с его большой

распространенностью. В развитых странах мира благодаря широкому использованию антигипертензивной терапии в последние годы наблюдается зна-



чительное снижение таких тяжелых сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертонии (АГ) как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. В тоже время отмечается рост числа случаев развития терминальной хронической почечной недостаточности. Многочисленные работы посвящены изучению влияния антигипертензивных лекарственных средств на состояние органов-мишеней, в частности почек у больных АГ. Однако в настоящее время недостаточно освещены вопросы безопасности антигипертензивных лекарственных средств у больных МС (в частности АГ) и субклиническим поражением почек.

Цель: оценить эффективность, безопасность и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) зофеноприла у больных МС и субклиническим поражением почек.

Материалы и методы: у 22 больных МС с субклиническим поражением почек в возрасте 33–74 лет (средний возраст $57,5 \pm 9,7$ лет; м.—12, ж.—11) изучены эффективность и безопасность зофеноприла (Зокардис®, Berlin-Chemie, Германия) по динамике параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и нефропротективные эффекты, оцениваемые по динамике скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня микроальбуминурии (МАУ). Диагноз МС ставили согласно классификации The International Diabetes Federation (IDF) 2005г. Длительность лечения 6 месяцев. Средняя суточная доза зофеноприла — $30 \pm 2,2$ мг.

Полученные результаты: Исходно у всех больных наблюдалось абдоминальное ожирение (АО) (объем талии составил — $100,8 \pm 13,9$ см у женщин, $118,8 \pm 13$ см у мужчин), все больные страдали АГ I–II ст., уровень глюкозы натощак составил $5,16 \pm 0,60$ ммоль/л, через 2 часа после 75 г глюкозы $6,75 \pm 1,36$ ммоль/л, триглицериды $1,92 \pm 0,96$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $1,28 \pm 0,42$ ммоль/л. Таким образом, помимо АО у больных наблюдались следующие критерии МС—АГ, уменьшение уровня холестерина ЛПВП, увеличение уровня триглицеридов, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак. Уровень креатинина плазмы крови составил $0,93 \pm 0,10$ мг/дл. Субклиническое поражение почек наблюдалось у всех больных (СКФ рассчитанная по формуле Кокрофта-Гоулта с приведением на стандартную массу тела по формуле Дюбуа $86,44 \pm 22,24$ мл/мин/1,73 м², уровень микроальбуминурии 1,4–264,9 мг/л).

На фоне терапии зофеноприлом отмечена следующая динамика параметров СМАД: снижение уровня среднесуточного САД с $135,5 \pm 3,5$ до $130,2 \pm 4,6$ ($p < 0,05$) и среднесуточного ДАД с $82,6 \pm 2,7$

до $80,9 \pm 3,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), гипертонической нагрузки (индекс времени САД снизился с $48,2 \pm 7,5$ до $37,2 \pm 6,7$ % ($p < 0,05$), индекс времени ДАД — с $36,93 \pm 2,82$ до $31,48 \pm 3,14$ % ($p < 0,05$)). Количество пациентов с суточным профилем АД night-peakers уменьшилось с 13,0 до 8,7%. Не отмечено изменений суточной вариабельности АД. Изучение нефропротективных свойств показало, что доля пациентов с нормофильтрацией увеличилась с 9,1% до 81,8%, с гипо- и гиперфильтрацией уменьшилась с 72,7% до 18,2% и с 18,2% до 0% соответственно. Уровень МАУ за время исследования снизился в среднем с 30,57 мг/л до 25,50 мг/л (на 16,6%) ($p > 0,05$). При контроле лабораторных показателей не выявлено достоверного изменения уровня креатинина плазмы крови. Масса тела и антропометрические показатели значимо не менялись на фоне терапии.

Выводы: у больных с метаболическим синдромом и субклиническим поражением почек ингибитор АПФ зофеноприл, помимо антигипертензивного эффекта, оказывает нефропротективное действие, что сопровождается нормализацией СКФ у 72,7% больных и тенденцией к снижению уровня микроальбуминурии.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

Белопольская Х. А., Сидорова И. С., Шахгирева Л. С.

Кафедра акушерства и гинекологии ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова, поликлиника № 66 ВАО, Москва, Россия

Введение. Инфекции, передающиеся половым путем герпесвирусной этиологии, постоянно возрастают и утяжеляют течение сопутствующих урогенитальных инфекций, в том числе бактериального вагиноза, вагинитов и др., что определяется выраженным подавлением клеточного иммунитета [1, 2].

Цель. Уменьшить выраженность симптомов генитального герпеса (ГГ), предотвратить рецидив заболевания и увеличить период продолжительности ремиссии с помощью иммуномодулирующей терапии.

Материал и методы. Этиология рецидивирующих форм ГГ у гинекологических больных была подтверждена наличием в организме этого вируса методом ПЦР или ИФА. Для лечения использовался противовирусный и иммуномодулирующий препарат панавир, созданный на основе физико-химических процессов выделения биологически активных веществ из быстро делящихся клеток растений. Препарат является растительным полисахаридом, относящимся к классу гексозных гликозидов и обладающий высокой противовирусной активностью в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [2].

Результаты и их обсуждение. По данным проведенного ретроспективного анализа от 545 женщин с генитальной инфекцией встречаемость герпеса, локализованного на наружных половых органах, во влагалище, цервикальном канале и других нижних отделах урогенитального тракта у 391 больных составила 71,7% случаев. При обследовании и лечении 208 женщин у 69 из них выделен ГГ в разных проявлениях: первичного клинического эпизода, продолжительность которого составила 10–12 дней, наблюдали у 23 женщин (33,3% случаев); рецидивирующая, возникающая до 6–10 раз в год (тяжелая форма течения) отмечалась у 8 пациенток, что составило 11,6% случаев. У 38 пациенток (55,1%) регистрировалась среднетяжелая форма заболевания — от 2 до 5 раз в год. В основном преобладали рецидивы язвенных высыпаний в области гениталий. При этом следует отметить, что у 28 пациенток (40,5%) отмечался сопутствующий урогенитальный кандидоз, а у 11 (15,9%) — бактериальный вагиноз. У части

женщин определялась локальная болезненность в уретре и половых губах, особенно в местах герпетических высыпаний, а также зуд и жжение. Иногда у больных с ГГ наблюдались расстройства со стороны ЖКТ, периодическое повышение температуры тела, симптомы общей интоксикации, регионарная лимфоаденопатия. Для лечения 69 пациенток с ГГ были сформированы 3 подгруппы по типу терапии. В 1-й 20 человек получали панавир в виде в/в раствора 0,004% по 5,0 мл по схеме: три инъекции с интервалом через двое суток; суммарная доза препарата составила 10–15 мл. Во 2-й подгруппе (25 человек) применен гель защитный панавир наружно 3–4 раза в сутки и в виде тампона во влагалище на 7–8 часов. В 3-ей подгруппе (24 человека) панавир применялся в виде в/в раствора 0,004% по 5,0 мл трижды каждые 48 часов + гель панавир во влагалище на 7–8 часов и наружно — при показаниях. Другие системные препараты (антибактериальные) назначались при сопутствующей бактериальной патологии. Лечение женщин было направлено на устранение инфекционного агента, нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительных изменений и стабилизацию качества жизни пациенток. Критериями оценки эффективности терапии явились показатели: улучшение — сокращение длительности рецидива и увеличение продолжительности ремиссии. Без эффекта — отсутствие местных и общих проявлений положительного течения заболевания. Длительность рецидива у больных первой подгруппы после лечения снижалась в 1,6 раза (с 7 до 4,4 суток), у больных второй подгруппы — в 1,4 раза (с 6,8 до 4,9 суток), у больных третьей подгруппы она составляла 2,2 раза (с 8,3 до 3,8 суток). По данным оценки отдаленных результатов лечения ГГ в данных подгруппах больных через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения, длительность межрецидивного периода через 1 месяц наблюдалась в большем % случаев и составляла для всех подгрупп 94,4%; 90,9% и 95,6%, соответственно. Через 3 месяца отсутствие рецидива также наблюдалось в этих же подгруппах и составляло 83,3%; 81,8% и 91,3%, соответственно. Увеличение периода ремиссии отмечалось во всех подгруппах в 3 раза. Через 6 месяцев отсутствие рецидива регис-



трировалось в меньшем % случаев и составляло соответственно 66,7%; 63,6%, (для 1-й и 2-й подгрупп) оставаясь достаточно высоким — 82,6% в третьей подгруппе; увеличение периода ремиссии в 6 раз. Таким образом, регресс клинической симптоматики ГГ наблюдался при всех способах противовирусного лечения. Во время терапии панавиром не было отмечено побочного действия. При исследовании ключевых показателей иммунологической защиты у данной категории больных было установлено, что по ряду параметров до начала лечебного процесса у пациенток с ГГ происходит формирование вторичного иммунодефицитного состояния. Это выражается в статистически значимом снижении по сравнению с нормой относительного количества фагоцитирующих полинуклеаров крови с $75,0 \pm 7,0\%$ до $59,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$) и сопряженным с этим снижением абсолютной поглотительной способности тест-микроба с $7,9 \pm 0,8$ до $6,1 \pm 0,4$ кокка/фаг ($p < 0,05$). Одновременно с этим у женщин на фоне рецидива ГГ регистрируется статистически достоверное снижение концентрации всех сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA с $3,4 \pm 0,1$ г/л до $2,8 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,001$), что характерно для иммунопатологических состояний покровов тела и слизистых оболочек, включая мочеполовой тракт. Что касается особенностей функционирования клеточных звеньев иммунитета, то у пациенток при наличии герпетического поражения половых путей также снижена активность В-звена иммунитета, хотя и в меньшей степени, чем предыдущие показатели ($p > 0,05$). В то же время у данной категории больных нарушено содержание подфракций Т-РОК: статистически значимо снижено с $40 \pm 5\%$ до $33,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) Т-лимфоцитов с маркером CD4+ (хелперов) и достоверно повышено

относительное содержание лимфоцитов с маркером CD8+ (супрессоров) с $28 \pm 3\%$ до $36 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$). Эти данные указывают на исходно нарушенную при герпетической инфекции кооперацию Т-хелперов и Т-супрессоров с преобладанием подавления иммуногенеза, что не наблюдалось ранее у женщин с вагинозом. Под влиянием комплексного лечения ГГ панавиром отмечается восстановление практически до полной нормализации значений всех изученных показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Это указывает на выраженную эффективность в отношении формирования стойкой иммунологической реактивности (фагоцитоза, синтеза всех классов иммуноглобулинов, восстановления паритета подфракций Т-лимфоцитов) примененного противовирусного препарата и отсутствие при его использовании токсических, аллергических или иных побочных действий, что, наряду с положительной и стойкой клинической динамикой: снижением длительности и частоты рецидивов, а также значительным увеличением межрецидивного периода может быть основой для лечения женщин с инфекцией нижних отделов половых путей.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности совершенствования сочетанных методов иммуномодулирующей и противовирусной патогенетической терапии генитального герпеса.

Литература:

1. Куц А. А. Действие препарата панавир на синтез белков вируса простого герпеса 1 и 2 типов в клетках, зараженных *in vitro*. — Опыт применения панавира в лечебной практике (гинекология). — М., 2008. — С. 7-10
2. Скрипкин Ю. К., Матушевская Е. В., Сабирова Л. М. и др. Новые подходы в лечении герпесвирусной инфекции. — М., 2006. — 43 С.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОРМОТЕРОЛА И САЛЬБУТАМОЛА ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Бердникова Н. Г.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение: пролонгированные бета2-агонисты длительного действия традиционно отменяют при обострении БА и заменяют их на бета2-агонисты короткого действия согласно международным рекомендациям. Это связано с тем, что при тяжелой

обструкции препарат хуже доставляется через суженные бронхи, пролонгированные бета2-агонисты могут маскировать тяжелую бронхиальную обструкцию, а также значимо уменьшить количество активных бета2-адренорецепторов. Однако, фар-

макологические особенности пролонгированного бета2-агониста формотерола позволяют его использовать как препарат, не только для постоянного лечения, но и при обострениях БА, в связи с чем формотерол в комбинации с ингаляционными стероидами разрешен не только для базисной терапии, но и в качестве скоропомощного препарата. В исследованиях показано, что по скорости наступления бронходилатирующего эффекта бета2-агонисты короткого действия (сальбутамол, альбутерол, тербуталин) и формотерол практически не отличаются, однако эффект формотерола является более длительным и выраженным (1–7).

Цель: изучить эффективность использования формотерола при обострении БА.

Материалы и методы: В исследование включено 154 пациента, госпитализированных в стационар с тяжелым обострением БА. Возраст пациентов 20–65 лет, средний $47,5 \pm 12,4$ лет, из них 67 мужчин. При поступлении в стационар все пациенты получали преднизолон 30–40 мг/сут в течение 7–10 дней. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1 группа-получала формотерол 12 мкг (Форадил Аэролайзер, AstraZeneca) по 1 инг/2 раза в день + 2 дополнительные ингаляции «по требованию» (не более 54 мкг/сут); 2 группа — получала сальбутамол 2,5 мг через небулайзер (Ventolin, GlaxoSmithClaim) в первые сутки 4–8 ингаляций, в дальнейшем по потребности. Продолжительность исследования составила 7–12 дней (с момента госпитализации до выписки из стационара). В каждой группе 20 больным в первые сутки обострения проведено исследование ФВД (ОФВ1) в исходном и после использования формотерола или сальбутамола через 30 мин., 1, 2, 4 и 6 часов.

Результаты:

Значения ОФВ1 в % от должного в течение первых 2-х часов были сравнимы в обеих группах. Через 194 ± 35 мин. (около 3,2 ч.) всем пациентам 2 группы потребовался прием сальбутамола через небулайзер, при этом отмечалось снижение значений ОФВ1 в % от должного (см. табл. 2).

При анализе количества используемых в2-ад-реномиметиков в 1 группе дополнительная инга-

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Формотерол 12 мкг (Аэролайзер)	Сальбутамол 2,5 мг (небулы)
Количество пациентов	74	80
Средний возраст	$47,5 \pm 12,4$	$53,1 \pm 9,5$
Длительность БА (годы)	$8,3 \pm 3,6$	$9,1 \pm 4,2$
Использование ингГКС (% пациентов):		
- средние дозы в пересчете на БДП в мкг	45,9 640 ± 180	37,5 % 560 ± 160
- комбинация ингГКС/LABA	27 %	31,3 %
Длительность обострения БА (дни)	$7,1 \pm 4,2$	$9,1 \pm 2,6$
% ОФВ1 от должного	$34,4 \pm 5,2$	$38,5 \pm 6,3$

ляция формотерола потребовалась 45 пациентам (60,7 %) только через 8,2 часа. Количество ингаляций сальбутамола через небулайзер в 1-ые сутки госпитализации составило $5,2 \pm 0,8$, в 1 группе 49 пациентам (66,2 %) было достаточно 3-х ингаляций формотерола, 15 (20,3 %) использовали до 4-х ингаляций в сутки и 10 (13,5 %) пациентов к 2-х кратному использованию формотерола предпочли присоединить сальбутамол через небулайзер $1,8 \pm 0,5$ ингаляций, не воспользовавшись дополнительным ингаляциями формотерола. Уже к 4 дню госпитализации отметилась достоверная динамика в значениях ОФВ1: ОФВ1 в % от должных при использовании форадила были достоверно больше, чем при использовании сальбутамола через небулайзер ($50,3 \pm 8,2$ и $41,2 \pm 6,1$, соответственно, $p < 0,05$).

Среднее количество сальбутамола через небулайзер за 7 дней госпитализации на 1 пациента составило $24,9 \pm 4,6$, количество ингаляций формотерола за этот же период — $18,2 \pm 2,1$.

Выводы: формотерол, используемый в 2-х кратном режиме + 1 или 2 дополнительные ингаляции в режиме «по требованию», позволяет быстрее и более полно улучшить показатели бронхиальной проходимости, чем сальбутамол через небулайзер.

ТАБЛИЦА 2. Динамика ОФВ1 в % при использовании формотерола и сальбутамола в первые сутки после госпитализации

	исходно	30 мин	1 час	2 часа	4 часа	6 часов
Формотерол (n=20) ОФВ1, % от должн.	$34,4 \pm 4,2$	$42,7 \pm 4,4^*$	$46,8 \pm 5,1^*$	$48,9 \pm 5,5^*$	$43,2 \pm 5,6^*$	$40,6 \pm 4,9^*$
Сальбутамол (n=20) ОФВ1, % от должн.	$35,1 \pm 4,5$	$41,2 \pm 4,3^*$	$50,0 \pm 4,2^*$	$48,1 \pm 5,2^*$	$37,1 \pm 4,6$	-

* $p < 0,05$ по сравнению с исходом



Литература:

1. Rubinfeld A. R. et al. Formoterol Turbuhaler as reliever medication in patients with acute asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:735-741
2. Romain A. Pauwels et al. Effect of Inhaled Formoterol and Budesonide on Exacerbations of Asthma. *N Engl J.* 1997 Volume 337:1405-1411
3. Malolepszy J. Safety of formoterol Turbuhaler¹ at cumulative dose of 90 mg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J* 2001; 18: 928—934
4. Por L Bvila-Castacyn a et al., Formoterol vs. Albuterol administered via Turbuhaler[®] System in the emergency treatment of acute asthma in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32:18-20.
5. Lee-Wong M et al. Formoterol fumarate inhalation powder vs albuterol nebulizer for the treatment of asthma in the acute care setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Feb;100(2):146-52.
6. Najafizadeh K, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the role of formoterol in the management of acute asthma. *Emerg Med J.* 2007 May;24(5):317-21.
7. Boonsawat W. et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med.* 2003 Sep;97(9):1067-74.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Буданов С. В., Лазарева Н. Б

ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия

ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова Росздрава, Москва, Россия

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения Левофлоксацина для лечения пневмонии в многопрофильном стационаре.

В исследование было включено 122 больных с внебольничной пневмонией, которые были рандомизированы для приема Левофлоксацина по 0,5 г/сут. внутрь и Ампициллина по 4,0 г/сут. ВВ (n=62) или Цефтриаксона по 1,0 г/сут. ВВ в сочетании с Эритромицином по 4,0 г/сут. ВВ (n=60).

Средний возраст, включенных в исследование составлял $51 \pm 9,7$ лет (от 18 до 78 лет), среди них преобладали мужчины (78 из 122 больных). Средняя продолжительность заболевания к моменту включения в исследование составила $6 \pm 2,1$ сут., причем у 70% больных уже проводилась антибактериальная терапия в амбулаторных условиях. Возбудитель был установлен у 52-х из 122-ти больных (в большинстве случаев в качестве возбудителей выступали стрептококки).

Терапия Цефтриаксоном в сочетании с Эритромицином оказалась клинически эффективной у 75% больных, а лечение Левофлоксацином в сочетании с Ампициллином — у 77,4%. Но при этом средний койкодень в данных группах существенно отличался: $19,1 \pm 2,1$ и $17,4 \pm 1,9$, соответственно.

При проведении анализа стоимость-эффективность оказалось, что оптимальный показатель стоимость-эффективность наблюдался в группе больных, получавших Левофлоксацин: инкрементный показатель стоимость-эффективность: — 692,25.

Таким образом, у больных с тяжелой пневмонией целесообразно сочетать полусинтетические пенициллины с фторхинолонами. Данная комбинация обладает значительными экономическими преимуществами по сравнению с комбинацией цефтриаксон + эритромицин инкрементный показатель стоимость-эффективность: — 692,25.

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ — 15 ЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Бурбелло А. Т., Гайковая Л. Б.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Клиническое применение и изучение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) проводится нами с 1994 г. Чем обусловлен интерес к омега-3 ПНЖК? Омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК (прежде всего арахидоновая кислота — АК) принимают участие во многих жизненно важных процессах. ПНЖК являются субстратом для трех чрезвычайно важных для организма ферментов: липооксигеназы (ЛО), циклооксигеназы (ЦО), монооксигеназы (МО), регулирующих синтез лейкотриенов (Lt), простагландинов (Pg), тромбоксанов (Tx) и простациклинов (Pgl). Образующиеся эйкозаноиды играют важную роль в регуляции функций — бронхов, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, свертывающей системы крови и т. д. Метаболиты АК принимают участие в формировании воспаления, болевой реакции, температуры и других патологических состояний. Омега-3 ПНЖК являются физиологическими конкурентами омега-6 ПНЖК. По экспериментальным данным действие препаратов, содержащих омега-3 ПНЖК [эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую кислоты (ДГК)] в основном обусловлено их влиянием на метаболизм АК по конкурентному типу. ЭПК имеет более высокое сродство к ЦО и ЛО вытесняет АК, ингибируя ее превращение в Pg, Lt, Tx. При замене АК (омега-6) на ЭПК (омега-3), образуются эйкозаноиды, имеющие иную биологическую активность. Следовательно, препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, позволяют добиться уменьшения повреждающего действия метаболитов АК и могут представлять интерес как средства способные уменьшить патологические реакции вызываемые ими.

Цель: Изучить защитное действие омега-3 ПНЖК при лечении некоторых заболеваний, в формировании которых принимают участие метаболиты омега-6 ПНЖК: язвенной болезни, бронхиальной астме, хроническом гепатите, ИБС, ИМ и др. заболеваниях.

Материалы и методы: Проведено сравнительное, рандомизированное, проспективное исследование групп больных, получавших стандартную тера-

пию и ту же терапию с добавлением омега-3 ПНЖК (полиен, омакор). Объем исследования более 1125 пациентов. Доза полиена подбиралась индивидуально и составляла от 2,7 г до 3,6 г; омакора — 1 г. Курс лечения продолжался в течение 30 дней с последующим повторным приемом препаратов через 6 месяцев. Проводилась мультимаркерная оценка эффективности препаратов омега-3 ПНЖК, использовали клинические, биохимические, инструментальные, иммунологические, гистологические и бактериологические методы исследования.

Результаты и их обсуждение: Назначение омега-3 ПНЖК (полиена) больным бронхиальной астмой, при обострении, в сочетании со стандартными подходами к лечению астмы, позволяло добиться более ранней нормализации клинической картины. Значительно быстрее уходили удушье, одышка, кашель, исчезали аускультативные проявления, облегчалось отхождение мокроты, улучшались спирографические показатели (жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха, средняя объемная скорость 25–75 и другие), повышалась переносимость физической нагрузки по сравнению с аналогичными пациентами не получавшими омега-3 ПНЖК. У больных, принимавших полиен, нормализовались показатели антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, аскорбатная система), иммунный статус, наблюдалась компенсация кислотно-основного баланса, улучшались кислородно-транспортная функция и реологические свойства крови. Наступала длительная, стойкая ремиссия (более 1 года, у больных без приема полиена — 4 месяца), во время которой больные бронхиальной астмой не испытывали приступов удушья и не нуждались в госпитализации, снижалась потребность в β_2 -адреномиметиках.

Включение омега-3 ПНЖК в традиционную терапию больных хроническим гепатитом повышало эффективность лечения, улучшало клинико-биохимические показатели: быстрее купировались болевой и астено-вегетативный синдромы, наблюдалось более значимое снижение активности АлАТ и АсАТ, что свидетельствует об уменьшении цитолиза в пе-



чени, снижались проявления синдрома холестаза, отмечалось положительное влияние на состояние антиоксидантной системы, повышалась активность сопряженных систем комплемента и интерферона, систем неспецифической противовирусной защиты, что, вероятно, приводило к более выраженной элиминации вируса. Наступала длительная ремиссия (более 20 месяцев, тогда как у больных контрольной группы всего 6 месяцев), во время которой больные не требовали проведения противовирусной, интерфероновой терапии и не нуждались в госпитализации. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии полиена на течение хронического гепатита.

Сравнительное исследование по применению омега-3 ПНЖК в комплексной терапии язвенной болезни показало, что добавление омега-3 ПНЖК к стандартной терапии оказывало положительное влияние на клиническое течение язвенной болезни (купирование болевого и диспепсического синдромов), уменьшались воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка и проявления кишечной метаплазии (наблюдался полный регресс полной и неполной кишечной метаплазии в слизистой желудка), сокращались сроки рубцевания язв. Кроме того, при добавлении препарата к антихеликобактерной терапии антибактериальными средствами возрастал процент эрадикации *Helicobacter pylori*. Возрастала длительность ремиссии (в среднем 16,1 месяцев, против 9 в контроле). Прием других про-тивоульцерогенных препаратов требовался крайне редко. Под влиянием полиена отмечалось нормализация уровня комплемента, количества общих и активных Т-лимфоцитов, значений РТМЛ, что свидетельствует об участии иммунных нарушений в патогенезе язвенной болезни и наличии иммуно-корректирующего и противовоспалительного действий полиена.

Известно, что воспаление и гиперпродукция цитокинов являются важными звеньями патогенеза ИБС и инфаркта миокарда. Наличие противовоспалительного действия является уникальным свойством препаратов омега-3 ПНЖК. По нашим данным у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и получавших препараты омега-3 ПНЖК (омакор, полиен) концентрация ФНО-б и IL-6 (маркеров воспаления) в крови, была значительно ниже, и снижение происходило в более короткие сроки, по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, снижалась проапоптотическая активность лимфоцитов, что свидетельствует о противовоспалительном действии препаратов омега-3 ПНЖК. Применение препаратов омега-3 ПНЖК улучшало

систолическую и диастолическую функцию миокарда, приводило к более быстрому восстановлению variability сердечного ритма (отмечено повышение показателей парасимпатической и уменьшение маркеров симпатической активности), в то время как у пациентов получавших только базисную терапию, сниженная variability сердечного ритма (ВСР) сохранялась в течение года после ИМ. По результатам ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ-ВР) у пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, уже через 2 месяца после ИМ отмечалось уменьшение регистрации поздних желудочковых потенциалов и улучшение показателей ЭКГ-ВР [TQRS (ms), LAS40(ms), RMS409(mv)], тогда как в контрольной группе положительной динамики не наблюдалось. Динамика показателей ЭКГ-ВР и ВСР свидетельствуют о наличии у омега-3 ПНЖК противоаритмических свойств, что позволило снизить риск развития фатальных осложнений и уменьшить частоту внезапной коронарной смерти. По нашим данным противоаритмический эффект препаратов омега-3 ПНЖК обусловлен, как восстановлением вегетативной регуляции сердечного ритма (увеличение парасимпатической активности и стабилизация симпатического тонуса), метаболическим кардиопротекторным эффектом, противовоспалительным действием, так и прямым мембраностабилизирующим действием и уменьшением проапоптотической активности. Защитный эффект усиливался при комбинации со статинами.

Заключение: Мультимаркерная оценка омега-3 ПНЖК показала, что они оказывают противовоспалительное, иммунокорректирующее, мембраностабилизирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действия. Полученные результаты наглядно иллюстрируют целесообразность включения омега-3 ПНЖК в комплексную терапию заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играют эйкозаноиды и другие метаболиты АК, а также для профилактики внезапной коронарной смерти.

ОСТРАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБА — ОДИН ИЗ СПОСОБОВ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Волкова А. С., Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертонии заключается в рациональном выборе индивидуального варианта антигипертензивной терапии [1]. В повседневной клинической практике выбор антигипертензивных лекарственных средств, в основном, осуществляется только на основании их гипотензивной активности и, как правило, без учета индивидуальных особенностей центральной и мозговой гемодинамики. При этом пациенты с артериальной гипертонией нередко имеют церебральную симптоматику, которая может быть связана как с самим заболеванием, так и с развитием неблагоприятных гемодинамических реакций в ответ на гипотензивную терапию. В течение ряда лет этот вопрос является предметом наших исследований [2, 3].

Цель работы. Выявление индивидуальных гемодинамических реакций на различные антигипертензивные лекарственные средства у пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. Исследование проведено у 100 пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени, в возрасте $45,0 \pm 3,2$. Пациенты были разделены на четыре группы по 25 человек в каждой. За 3 дня до проведения острой фармакологической пробы отменяли все лекарственные средства. Группы пациентов были сопоставимы по исходным показателям центральной и церебральной гемодинамики. Острую фармакологическую пробу проводили с верапамилом SR (Изоптин СР, Эббот ГмбХ и Ко. КГ) в дозе 120 мг, с амлодипином (Норваск, Pfizer) в дозе 5 мг, с метопрололом (Метокард, Polpharma SA) в дозе 50 мг и квинаприлом (Аккупро, Gudecke Parke-Davis) в дозе 5 мг. Оценивали показатели систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем, удельное периферическое сопротивление. Изучали показатели церебрального кровотока во фронто-мастоидальных и окципито-мастоидальных отведениях: пульсовое кровенаполнение, скорость быстрого кровенаполнения, характеризующую тонус артерий крупного калибра, скорость медленного

кровенаполнения, характеризующую тонус артерий среднего и мелкого калибра, а также венозный отток и коэффициент асимметрии. Показатели центральной и церебральной гемодинамики регистрировали на реографическом комплексе «Мицар-РЭО» и оценивали с помощью программы «WinReo». Для анализа результатов использовали программу «Statistica, 6 for Windows».

Результаты и обсуждение. В острой фармакологической пробе с амлодипином наблюдалось достоверное снижение систолического и диастолического АД на 11,4% и 12,4% соответственно, при уменьшении удельного периферического сопротивления на 23,6%, без существенного изменения параметров, характеризующих сердечный выброс. Амлодипин достоверно снижал показатель удельного периферического сопротивления на 23,6%, существенно не меняя при этом параметры, характеризующие сердечный выброс. Верапамил SR достоверно снижал систолическое и диастолическое АД на 10,3% и 9,7%, соответственно, уменьшал показатель ударного объема на 13% и ЧСС на 9%. Метопролол уменьшал систолическое и диастолическое АД на 16,1% и 8,5%, соответственно, показатель ударного объема — на 16,5%, а также достоверно уменьшал ЧСС на 9,6%, не влияя на удельное периферическое сопротивление. Квинаприл снижал систолическое АД на 8,6%, а диастолическое АД на 6,2%, показатель удельного периферического сопротивления на 10%, не влияя на другие показатели центральной гемодинамики. Таким образом, амлодипин в острой фармакологической пробе снижает АД за счет выраженного уменьшения показателя удельного периферического сопротивления. Гипотензивный эффект верапамила SR реализовывался, в основном, благодаря снижению ударного объема, ЧСС и в меньшей степени — удельного периферического сопротивления. Снижение АД на фоне приема метопролола происходило благодаря существенному урежению ЧСС и уменьшению показателей, характеризующих сердечный выброс. Квинаприл в острой фармакологической пробе снижает АД за счет



уменьшения удельного периферического сопротивления

В острой фармакологической пробе с верапамилом SR у пациентов с исходно повышенным тонусом церебральных сосудов происходило достоверное увеличение показателей скорости быстрого и медленного кровенаполнения, на 19% и 21% соответственно, что свидетельствует о снижении тонуса крупных, средних и мелких артерий. При этом наблюдалось увеличение показателя пульсового кровенаполнения на 20%. У пациентов с исходной гипотонией артерий крупного калибра происходило дальнейшее снижение их тонуса, что клинически выразилось появлением церебральной симптоматики в виде головной боли. У пациентов с нормальным тонусом артериальных сосудов верапамил SR не вызывал статистически значимого изменения показателей мозгового кровотока. На фоне приема амлодипина наиболее выраженная реакция показателей церебрального кровотока была выявлена у пациентов с исходно повышенным тонусом церебральных артерий, что выразилось в достоверном увеличении показателей скорости быстрого и медленного кровенаполнения на 21% и 25%, соответственно, а также увеличении показателя пульсового кровенаполнения на 23%. При этом у большинства больных отмечалось уменьшение интенсивности головной боли. У пациентов с исходно сниженным тонусом крупных артерий амлодипин вызывал дальнейшее снижение тонуса церебральных артерий, что клинически выразилось появлением головной боли и головокружения. У пациентов с нормотонией амлодипин не менял показателей мозгового кровотока. При использовании метопролола наблюдалась тенденция к увеличению показателей скорости быстрого кровенаполнения и пульсового кровенаполнения у лиц с исходным ангиоспасти-

ческим типом церебральной гемодинамики. Динамики клинических симптомов не наблюдалось. На фоне приема квинаприла не наблюдалось изменений церебральной симптоматики, а также показателей мозгового кровотока.

Заключение. Все изученные препараты в острой фармакологической пробе вызывают достоверное снижение систолического и диастолического АД. Антагонисты кальция верапамил SR и амлодипин снижают тонус крупных, средних и мелких церебральных сосудов, увеличивают пульсовое кровенаполнение, оказывая наиболее выраженное действие у пациентов с ангиоспастическим типом мозгового кровотока. Оба препарата при исходном гипотоническом типе церебральной гемодинамики усугубляют гипотонус крупных артериальных сосудов с появлением симптомов в виде головной боли и головокружения. На фоне приема метопролола имеется тенденция к снижению тонуса крупных артерий и повышению пульсового кровенаполнения. Квинаприл в острой фармакологической пробе не оказывает достоверного влияния на показатели мозговой гемодинамики и не ухудшает церебральную симптоматику.

Литература:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского медицинского научного кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). — 2008. — 7(6) — 32с.
2. Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В. Методика острого лекарственного тестирования антигипертензивных лекарственных средств. Рационализаторское предложение № 675 от 07.04.2000 г.
3. Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В. Артериальная гипертензия и антагонисты кальция. — М.: МАКС Пресс, 2005. — 428 с.

ВЛИЯНИЕ ИМУПУРИНА НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Гикавий В. И., Погоня И. Н., Бутуров И. В., Бачинский Н. Г.

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, кафедра внутренних болезней №6. Кишинев, Республика Молдова

Введение. В настоящее время неуклонно растет число хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), с прогрессирующим течением и развитием цирроза печени. Особый интерес представляют воп-

росы оптимизации базисной патогенетической фармакотерапии хронических токсических и вирусных гепатитов и применение энтомологических препаратов, оказывающих гепатопротекторное, иммуно-

модулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное и противовирусное действия.

Цель: изучить влияние имупурина на иммунный статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

Материалы и методы. В клиническое исследование было включено 32 больных с ХДЗП различной этиологии в возрасте от 16 до 60 лет, длительностью заболевания от 7 до 12 лет. Больные были распределены в 2 группы: 1 — контрольная группа, со стандартным лечением; 2 — основная группа, которая наряду со стандартным лечением принимала имупурин в дозе 300 мг/сутки однократно в течение 3–6 месяцев. Все пациенты до и после проведенного курса лечения проходили клиническое наблюдение и лабораторное обследование. Для изучения иммунного статуса определяли: общее количество лимфоцитов, процент Т- и В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов хелперов индукторов, Т-цитотоксических лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов (IgM, IgG).

Результаты. При обследовании больных обеих групп до начала лечения выявили значительные изменения в иммунном статусе. Так, отмечалось достоверное снижение общего количества лимфоцитов и сдвиги их субпопуляций. Процентное содержание Т-лимфоцитов уменьшилось до $55,0 \pm 0,4\%$ по сравнению с $67,0 \pm 0,5\%$ у здоровых, а В-лимфоцитов до $13 \pm 0,2\%$ с $21,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). В то же время процент Т-лимфоцитов хелперов индукторов и Т-цитотоксических лимфоцитов уменьшился в 1,5 раза по сравнению с нормой. При определении уровня иммуноглобулинов отмечено повышение IgM (с $12,0 \pm 0,1$ у здоровых лиц, до $15,0 \pm 0,2$ г/л у больных с ХДЗП, $p < 0,001$) и IgG (с $1,45 \pm 0,05$ у здоровых лиц, до $2,2 \pm 0,1$ г/л у больных с ХДЗП, $p < 0,001$). В группе получавшей наряду со стандартным лечением имупурина, отмечена более выраженная коррекция иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой. Так, уровень Т-лимфоцитов возрастал с $53,0 \pm 0,3\%$ до $62,0 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$) на фоне лечения, а В-лимфоцитов с $11,5 \pm 0,2\%$ до $18,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$). При изучении субпопуляции Т-лимфоцитов отмечено повышение процента Т-лимфоцитов хелперов индукторов и Т-цитотоксических лимфоцитов соответственно с $25,5 \pm 0,2\%$ до $38,0 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) и с $18,5 \pm 0,3\%$ до $25,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Применение имупурина в комплексном лечении больных ХДЗП способствовало снижению уровня IgM на 25% и IgG на 20%. В контрольной группе изученные параметры имели аналогичную направленность, но коррекция данных показателей происходила медленнее.

Проведенные клинические исследования позволили отметить значительные сдвиги в иммунном статусе больных с ХДЗП токсической и вирусной этиологии. Включение энтомологического препарата имупурин в комплексном лечении таких больных способствовало более быстрой нормализации нарушенных звеньев клеточного и гуморального иммунитета по сравнению со стандартной терапией. Необходимо отметить, что благоприятные изменения в иммунном статусе коррелировали с положительной динамикой в клинической картине и лабораторных показателях (снижение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, уровня билирубина), характеризующие синдромы цитолиза и холестаза. Показано, что липопротеиновые комплексы способны активировать звенья клеточного и гуморального иммунитета, а ряд аминокислот (цистеин, лизин, аргинин, фенилаланин и др.) оказывают существенное влияние на клеточный иммунитет через систему цитокинов, фактора некроза опухоли, окиси азота, простагландинов. Отмечена роль водорастворимых антиоксидантов, способных уменьшать проявления оксидативного стресса путем инактивации активных форм кислорода, нейтрализации промежуточных продуктов и восстановлении активности антиоксидантных ферментов.

Заключение: Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии гепатопротекторного и иммуномодулирующего действия имупурина, обусловленных наличием активных компонентов (белки, липопротеины, аминокислоты, антиоксиданты и др.) в его составе. Применение имупурина у больных с ХДЗП на фоне стандартной терапии, способствует более выраженной коррекции иммунологических показателей по сравнению с контрольной группой.



ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГРУППЕ ПОЕЗДНЫХ ДИСПЕТЧЕРОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ НЕБИЛЕТА И ЗОКАРДИСА

Гончарова Н. Ю., Чернов Ю. Н., Батищева Г. А., Провоторов В. М.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Актуальность темы. Работа поездных диспетчеров характеризуется высоким психоэмоциональным напряжением, посменным графиком работы с частыми ночными сменами, что в условиях хронического стресса может нарушать вегетативное равновесие процессов регуляции, способствовать «соматизации» психогенных процессов и увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ). Нарушение антиоксидантных механизмов, сопровождающее любое длительной стрессовое воздействие, может приводить к ухудшению состояния липидного обмена и, соответственно, значительно ухудшать прогноз развития кардиоваскулярной патологии, что требует особого внимания к показателям метаболических функций.

Появление на фармацевтическом рынке ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла (зокардис), отличающегося высокой липофильностью и наличием антиоксидантных свойств, открыло возможности наряду с гипотензивным действием снижать уровень холестерина при назначении препарата в дозе 30–60 мг/сут. [Ратова А. Г., Чазова И. Е. 2007]. Возможности коррекции вегетативного дисбаланса у лиц с АГ на фоне напряженных условий профессиональной деятельности были ранее показаны на примере назначения бета-адреноблокатора третьего поколения небиволола, обладающего метаболической нейтральностью и активностью в отношении эндотелиальной NO-синтазы [Лазебник Л. Б. и соавт. 2003, Воронков Ю. И. и соавт. 2002]. Таким образом, перспективное значение имеет исследование возможности потенцирующего влияния комбинации препаратов зокардис и небилет на состояние липидного обмена и вегетативной регуляции у поездных диспетчеров, страдающих АГ.

Цель исследования — оценка эффективности фармакологической коррекции нарушений липидного обмена и вегетативной регуляции при назначении комбинации небиволола (небилет) и зофеноприла (зокардис) у поездных диспетчеров, страдающих АГ.

Материалы и методы — группу наблюдения составили 143 диспетчера Центра управления перевозок Юго-Восточной железной дороги, средний возраст $36,8 \pm 8,2$ лет. Обследование проводилось в свободные от работы дни, через 12–24 часов после последней отработанной смены и включало определение показателей сердечно-сосудистой системы, липидного обмена и состояния вегетативной регуляции.

Обследование сердечно-сосудистой системы проводилось с помощью аппаратно-компьютерного комплекса АЦПКО с определением систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Для изучения вегетативной регуляции в программу обследования поездных диспетчеров было включено определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью компьютерного комплекса «Варикард» по методике Р. М. Баевского (1982). При анализе ВСР оценивали стандартное отклонение нормальных интервалов (SDNN), соотношение отдельных спектральных составляющих (HF, LF, VLF), общую мощность спектра (TP), индекс централизации (IC).

Показатели липидного профиля определяли на полуавтоматическом анализаторе FP-901 M (фирма Labssystem), включая уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности (КА)

По результатам обследования среди работников диспетчерской службы была сформирована группа больных АГ I–2 ст. ($n=21$), средний возраст — $39,7 \pm 9,6$ лет, которые в течение двух месяцев получали небилет 2,5–5 мг/сут и зокардис 30 мг/сут. Контроль эффективности терапии осуществлялся через 4 и 8 недель фармакотерапии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью «SPSS 9,0» с определением средних величин, стандартного отклонения, достоверности различий.

Результаты исследования. По результатам обследования сотрудников Центра управления перевозок Юго-Восточной железной дороги, повышение АД выявлено у 54 человек (38 %). При этом по уровню АД, установленного в состоянии покоя, у 43 человек (76,3 %) имелась АГ 1 ст. с величиной САД = $145,5 \pm 2,4$ мм.рт.ст., ДАД = $92 \pm 0,9$ мм.рт.ст. и достоверным повышением ОПСС на 11,8 % ($p < 0,01$), по сравнению с результатами обследования здоровых лиц. Показатели АГ 2 ст. отмечались у 11 диспетчеров (23,7 %), с повышением преимущественно ДАД — до $108,6 \pm 3,7$ мм.рт.ст. и с достоверным увеличением ОПСС на 19,8 % ($p < 0,01$).

Исследование липидного обмена показало, что среди операторов с нормальными показателями АД дислипидемия (ДЛП) установлена у 35 % обследованных лиц. Среди диспетчеров, страдавших АГ, количество обследованных с признаками нарушения липидного обмена было значительно больше. Так, повышение уровня атерогенных фракций липопротеидов отмечено у 41 % больных АГ 1 ст. и у 67 % операторов с АГ 2 ст. Оценка фенотипа дислипидемии показала преобладание ДЛП IIIA типа (56 %), при более редком выявлении ДЛП IIIB типа (15 %) и IV типа (10 %).

Изучение состояния вегетативной регуляции показало существенное увеличение симпатической активности в зависимости от показателей АД. Это проявлялось достоверным изменением показателей ВСР — у диспетчеров, страдавших АГ 1 ст., отмечено снижение суммарной мощности спектра (Тр) на 30,2 %, при АГ 2 ст. — на 48,4 % ($p < 0,01$), при увеличении индекса централизации (IC) у больных АГ 1 ст. в 2,3 раза ($p < 0,05$) и у больных АГ 2 ст. — в 2,4 раза ($p < 0,01$).

Проведение корреляционного анализа подтвердило взаимосвязь активации симпатoadренальной системы и показателей периферического сосудистого сопротивления. В частности, у больных АГ установлено наличие положительной корреляционной связи между величиной IC и повышением ОПСС ($r = 0,44$, $p < 0,05$). При этом уровень атерогенных фракций ЛПНП положительно коррелировал с показателями САД ($r = 0,48$, $p < 0,01$) и ДАД ($r = 0,48$, $p < 0,01$). Полученные результаты обследования поездных диспетчеров подчеркнули необходимость комплексной фармакотерапии АГ, включая необходимость коррекции вегетативного дисбаланса с одновременным воздействием на показатели липидного обмена, как одного из существенных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Исходя из установленных особенностей патогенетического течения АГ у лиц операторских профессий, проводилась комплексная терапия препаратами

«небилет» (небиволол) и «зокардис» (зофеноприл). Как показали результаты наблюдения, через 4 и 8 недель лечения целевой уровень АД $< 140/90$ мм.рт.ст. был достигнут у 83 % пациентов. При этом отмечено снижение САД до $129,3 \pm 2,4$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД до $87,6 \pm 1,5$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), уменьшение ОПСС с $1569 \pm 22,5$ дин*см-5*с до $1383 \pm 17,3$ дин*см-5*с ($p < 0,05$).

На фоне приема комбинации препаратов отмечено уменьшение симпатикотонии, что выражалось ростом общей мощности спектра (Тр) на 49 % ($p < 0,05$) и увеличением высокочастотных спектральных составляющих (НФ) на 29,7 %. Кроме того, проводимое лечение оказало положительное влияние на состояние липидного обмена — уменьшение показателей ХС ЛПНП на 33,7 % ($p < 0,05$), наряду с тенденцией к уменьшению общего ХС на 18,7 %, ТГ на 31,8 %, и снижению индекса атерогенности на 33,4 %.

Заключение: полученные данные указывают, что предложенная комбинация препаратов (небилет + зокардис) позволяет одновременно обеспечить гипотензивный эффект, коррекцию вегетативного дисбаланса и гиподислипидемическое действие, что обусловлено влиянием на нейрогуморальный компонент регуляции сосудистого тонуса с коррекцией метаболических нарушений.



КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФИДРИЛЬНОГО ИНГИБИТОРА АПФ ЗОФЕНОПРИЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ РАННЕМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Горева Л. А., Павликова Е. П., Киякбаев Г. К., Моисеев В. С.

Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия

Введение. Инфаркт миокарда является одной из основных причин развития систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности. С развитием сердечной недостаточности, прежде всего, ассоциируется повышение смертности после инфаркта миокарда, риск которой возрастает в 2 раза у больных с сахарным диабетом. Наличие сахарного диабета ускоряет и ухудшает процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка, приводя к увеличению частоты развития хронической сердечной недостаточности и жизнеопасных аритмий. Частота развития острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом намного выше, чем у лиц без этой патологии, больше риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В качестве важного механизма ухудшения течения инфаркта миокарда при сахарном диабете рассматривается более выраженное повышение уровня окислительного стресса, связанное с глубоким дисбалансом оксидантной и антиоксидантной систем. Если же учесть, что около 30% больных инфарктом миокарда имеют сахарный диабет, то становится очевидной необходимость совершенствования вазопротективной терапии с учетом влияния на уровень оксидативного стресса.

В ряде рандомизированных исследований получены бесспорные доказательства того, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) оказывают благоприятное влияние на течение и исходы инфаркта миокарда, достоверно уменьшая риск развития сердечной недостаточности и смертельного исхода. Причем протективные эффекты иАПФ наиболее отчетливо проявлялись в подгруппах больных сахарным диабетом. Однако ни в одном из исследований оценка эффективности иАПФ у больных сахарным диабетом не являлась первичной целью, эти данные были получены только в результате ретроспективного анализа.

Целью исследования было сравнить влияние раннего назначения сульфидрильного ингибитора АПФ зофеноприла и периндоприла, содержащего карбоксильную группу на клинико-гемодинамические параметры, уровень оксидативного стресса, гликемического профиля у больных с сахарным диабетом и острым передним инфарктом миокарда.

Цель. Оценить влияние раннего назначения сульфидрильного ингибитора АПФ зофеноприла в сравнении с карбоксильным периндоприлом на клинико-гемодинамические параметры, уровень оксидативного стресса, гликемического профиля у больных сахарным диабетом (СД) с острым передним инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. Обследовано 64 пациента (46 женщин) с ОИМ с подъемом ST и впервые выявленным или ранее диагностированным СД 2 типа. Срок наблюдения 12 недель. Средний возраст $67,5 \pm 8,3$ г. Больные включались в исследование в первые 24 часа от начала болей и получали стандартную терапию ОИМ и СД; тромболизис проводился 38% больных. При рандомизации зофеноприл (З) ($n=34$) был назначен в начальной дозе 15 мг/сут с титрованием до 60 мг/сут (средняя — 30 ± 8 мг/сут), а периндоприл (П) ($n=30$) — в начальной дозе 2 мг/сут с титрованием до 8 мг/сут (средняя — $4 \pm 2,5$ мг/сут). Обе группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Оценивались частота ранних и поздних сердечно-сосудистых осложнений. В острый период (первые 24 ч), перед выпиской и через 12 нед. оценивались качество жизни (Миннесотский опросник (МО)), уровни креатинина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы, рассчитывался индекс НОМА, определялись малоновый диальдегид в изолированных липопротеинах низкой плотности (МДАЛПНП) и в плазме (МДАПЛ), супероксиддисмутаза (СОД), глутатион-

пероксидаза (ГПО), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), проводился 6-минутный тест ходьбы. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, фракцию выброса (ФВ) определяли двухмерной эхокардиографией.

Результаты. В остром периоде случаев клинически значимой гипотонии, острой сердечной недостаточности (Killip III-IV), электролитных нарушений, острой почечной недостаточности не зарегистрировано. Через 12 нед. в обеих группах отмечено достоверное повышение ФВ с $40,7 \pm 4,4$ до $46,7 \pm 5,6$ %, $p=0,01$ (в группе З) и с $42,9 \pm 3,8$ до $44,4 \pm 3,3$ %, $p=0,04$ (в группе П). При сопоставимом влиянии на динамику размеров ЛЖ и уровень АД отмечено уменьшение количества баллов по МО на 8 % ($p<0,05$) в 1-й группе и на 4,8 % во 2-й группе ($p=0,06$). Исходно NT-proBNP в обеих группах был повышен, не различаясь в группах, через 12 нед. уровень NT-proBNP достоверно снизился ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно). Увеличение пройденной за 6 мин. дистанции ($283 \pm 81,6$ до $397,7 \pm 82,3$ м, $p=0,01$) более выражено в

группе З. Достоверное повышение активности СОД и ГПО ($p<0,01$) с одновременным снижением уровня МДАЛПНП и МДАПЛ ($p<0,06$) отмечалось в 1-й группе, во 2-й группе статистически значимых изменений указанных показателей не зафиксировано. У пациентов, получающих З, отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} на $0,15 \pm 0,4$ % ($p=0,001$), глюкозы в крови — $0,34$ ($p<0,001$), а также сокращение индекса НОМА на 36 % ($p=0,05$). У пациентов, получающих П, опять же статистически значимых изменений указанных показателей не получено. Рецидивов ИМ, повышения уровня креатинина, потребовавших коррекции дозы препаратов, не отмечено ни в одной группе.

Выводы. При одинаковом влиянии на клинико-гемодинамические параметры, равной степени безопасности, терапия зофеноприлом ассоциировалась с достоверно более выраженным снижением оксидативного стресса, снижением инсулинорезистентности и переносимости физических нагрузок.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПИРЕТИКОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гришина Л. С., Садыков М. М.

МУЗ «Детская городская поликлиника № 9», Казань, Россия

Введение. В амбулаторной педиатрической практике одной из наиболее часто назначаемых групп лекарственных средств являются жаропонижающие препараты [1]. В связи с этим качество использования анальгетиков-антипиретиков имеет особую важность.

Цель. Оценить рациональность применения жаропонижающих средств в качестве препаратов первого ряда при лечении ОРВИ в амбулаторной педиатрической практике.

Материалы и методы. По отобранном методом случайной выборки историям развития ребёнка проанализированы 377 случаев назначения анальгетиков-антипиретиков за период 2004–2008 гг. Изучена структура применения и дозирования лекарственных препаратов. На момент назначения жаропонижающих средств возраст детей составлял от 0 до 14 лет.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что парацетамол назначался в 304 случаях (80,6 %), ибупрофен — в 50 случаях (13,2 %), нимесулид — в

20 случаях (5,3 %); отмечен 1 случай назначения ацетилсалициловой кислоты + парацетамол + кофеина, в 2 случаях название препарата указано не было.

Выявлена тенденция к увеличению за анализируемые 5 лет удельного веса назначений парацетамол ($0,05 < p < 0,1$). Наблюдается и назначение ибупрофена, но удельный вес его применения за эти годы имел тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). В 2004 г. более, чем 4 % назначений жаропонижающих препаратов составил нимесулид, запрещённый в большинстве развитых стран к применению у детей до 12 лет [2]. Благодаря образовательной работе, удалось добиться значительного сокращения его использования к 2006 г. и полного в 2007–2008 гг.

Наряду с выбором препарата весьма значимым является вопрос адекватного дозирования лекарственного средства. При анализе медицинской документации установлено, что в 21,8 % (82 случая) препараты назначались без указания дозы (парацетамол — в 16,8 % от всех случаев назначения данного препарата, ибупрофен — в 28 % и нимесулид —



в 75%). В 24,3% от всех случаев назначения парацетамола лекарственное средство применяли систематически (3–4 раза в день), ибупрофен — в 22% и нимесулид — в 5% случаев.

Для получения объективной характеристики режимов дозирования изучена динамика частоты назначения различных доз парацетамола (см. рис.).

Из рис. 1 видно, что в 2004г заниженные разовые дозы (5–10 мг/кг) парацетамола назначались почти в 2 раза чаще, чем в 2008г. ($0,05 < p < 0,1$). За этот же период чем в 2 раза возрос процент назначений парацетамола в рекомендуемой безопасной дозировке — 10–15 мг/кг (с 7,1% до 15,0%; $p < 0,05$).

Заключение. Проведённое исследование по изучению рациональности применения антипиретиков в амбулаторной педиатрической практике за анализируемый период (2004–2008 гг.) позволяет сделать следующие выводы:

В течение 5 анализируемых лет произошла значительная оптимизация применения анальгетиков-антипиретиков:

- отмечены тенденция к увеличению частоты назначения парацетамола с 14,1% до 18,0%, прекращение использования нимесулида, окончательный отказ от комбинированного препарата — ацетилсалициловая кислота + парацетамол+кофеин и прекращение назначения жаропонижающих средств без указания наименования препаратов;
- выявлена необходимость повышения квалификации врачей-педиатров по вопросу рационального применения анальгетиков-антипиретиков в амбулаторной педиатрической практике.

Литература:

1. Таточенко, В.К. Лихорадка и борьба с ней — клинические рекомендации / В.К. Таточенко // Практика педиатра. — 2005, Октябрь. — С. 22–25.
2. Таточенко, В.К. Ещё раз о жаропонижающих средствах в педиатрии / В.К. Таточенко // Практика педиатра. — 2008, Сентябрь. — С. 35–40.

ПРОФИЛАКТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА НА УРОВНЕ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Гущина Ю. Ш.^{1*}

Кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Актуальность темы. По оценке Международной Федерации Диабета доля сахарного диабета (СД) II типа среди причин общей смертности составляет 6%, при этом 50% из них связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [1]. Результаты исследования EuroHeart survey (110 центров из 25 стран) показали, что у 60% пациентов с острым инфарктом миокарда выявлено нарушение углеводного обмена, а каждый четвертый пациент имел СД II типа [2]. Таким образом, наличие СД II типа является серьезной предпосылкой к развитию сердечно-сосудистых осложнений и в большинстве национальных стандартов оказания помощи таким больным вошли рекомендации по лечению и профилактике подобных осложнений.

На сегодняшний день определены наиболее значимые факторы риска (ФР) развития ССО у пациентов с СД II типа. Эти ФР можно разделить на

2 группы: модифицируемые, такие как ожирение, высокий уровень гликемии, артериальная гипертония, курение, низкая физическая активность и дислипидемия, и немодифицируемые. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, наследственная предрасположенность и расовая и этническая принадлежность [3].

Контроль за наличием ФР и их коррекция являются основным направлением по предотвращению развития ССО у пациентов с СД II типа и обязательным компонентом профилактики и лечения таких пациентов согласно международным и отечественным рекомендациям. Однако, во многих странах, в том числе и в России, отмечается несоответствие между рекомендуемыми стандартами медикаментозной профилактики и лечения ССО у больных СД II типа и их практическим выполнением, что сущес-

твенным образом сказывается на эффективности проводимых мероприятий и их затратах [4].

В России большая ответственность за лечение пациентов с СД II типа несет первичное амбулаторное звено здравоохранения, и потому представляется актуальным проведение оценки качества профилактики развития ССО у пациентов с СД II типа в условиях поликлинических ЛПУ и специализированного амбулаторного учреждения кардиологического профиля и их соответствие отечественным и международным рекомендациям.

Цель. Настоящее исследование включало в себя проведение одномоментного ретроспективного изучения мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССО у пациентов с СД II типа на уровне специализированного амбулаторного учреждения кардиологического профиля.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 536 пациентов с СД II типа в сочетании с АГ. Большинство пациентов — 181 человек (33,8%) находились в возрастной группе от 50 до 60 лет; на инвалидности находились 291 пациент (54,3%), у большинства из которых (246) диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Результаты. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о недостаточном внимании врачей к таким факторам риска как наследственность (до 12,3% от исследуемой популяции), наличие вредных привычек (курение в 1,5% случаев), несоблюдение диеты (4,3%).

Индекс массы тела (ИМТ) был определялся врачами амбулаторного звена всего у 77 человек (14,4%), из них у 47 (8,8% от исследуемой популяции) отмечалось ожирение (ИМТ > 30). Рекомендации по изменению образа жизни (соблюдение диеты, необходимость выполнения физической нагрузки) были приведены в 50,6% и 21,3% случаев соответственно.

Выявлено несоответствие между уровнем АД, показателями липидного обмена, уровнем гликемии и целевыми значениями этих параметров. Определение АД проводилось у 518 (96,6%) пациентов, из них целевой уровень АД (130/80 мм.рт.ст.) не достигнут у 82,8% пациентов, данные об уровне общего холестерина приведены у 41,2% пациентов, из них в 93,2% случаев показатели были выше целевого значения (4,5 ммоль/л). Уровень глюкозы крови указан всего у 125 пациентов (23,3% от исследуемой популяции), при этом достижение уровня глюкозы плазмы крови не более 6,0 ммоль/л наблюдалось у 26 человек (4,9% от исследуемой популяции).

В исследуемой группе пациентов ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) применялись у 260 пациентов (48,5%) на уровне поликлинических ЛПУ и у 315 (58,8%) — на уровне специализированного ЛПУ, что было ниже частоты их использования в аналогичном исследовании, проведенном в Европе [4]. Препараты из группы бета-адреноблокаторов назначались почти в 2 раза чаще врачами поликлиник (64,4%) по сравнению с назначениями специализированным ЛПУ (31,2%) кардиологического профиля.

На уровне специализированного ЛПУ чаще назначались препараты из группы блокаторов кальциевых каналов (50,6%), диуретические лекарственные средства (42,7%), по сравнению с неспециализированным ЛПУ — 18,5% и 16,6% соответственно.

Из лекарственной профилактики ССО, в частности сердечной недостаточности, выявлено недостаточное использование гиполипидемических препаратов. При этом, в условиях неспециализированных ЛПУ оно составило 3,2%, а в специализированном ЛПУ в 5 раз больше — 16,2%.

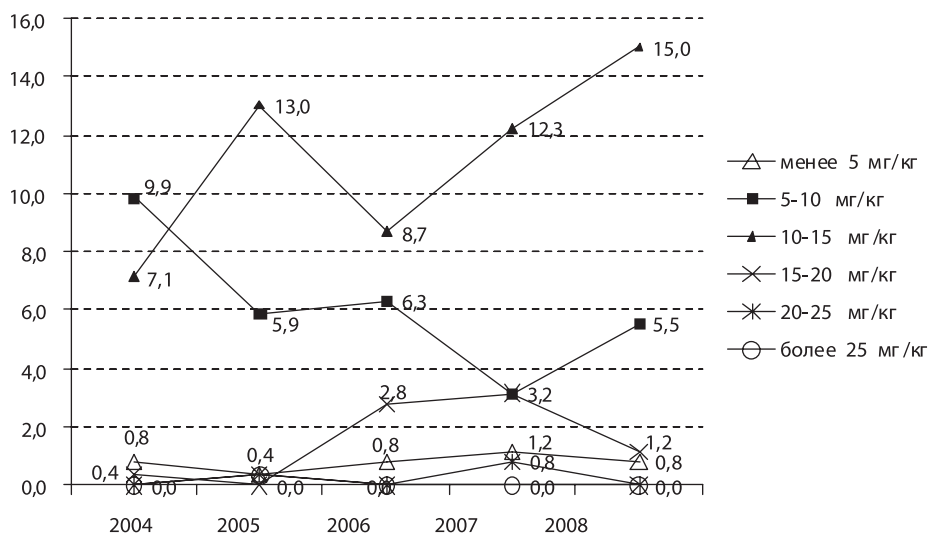
Значительно чаще на уровне специализированного ЛПУ назначались антиагреганты (40,5%), преимущественно ацетилсалициловая кислота (39,7%), по сравнению с поликлиническими ЛПУ

ТАБЛИЦА. Структура и динамика применения анальгетиков-антипиретиков в детской поликлинике № 9 г. Казани за период 2004-2008 гг. (в %)

ПРЕПАРАТЫ	2004	2005	2006	2007	2008	ВСЕГО
Парацетамол	14,1	16,7	15,1	16,7	18,0	80,6
Ибупрофен	1,9	3,4	3,7	2,9	1,4	13,4
Нимесулид	4,2	0,8	0,25	—	—	5,3
Кобинированное средство	0,25	—	—	—	—	0,25
Без названия	0,25	0,25	—	—	—	0,5
ИТОГО	20,7	21,2	19,1	19,6	19,4	100



РИСУНОК. Динамика частоты назначения различных доз парацетамола в детской поликлинике № 9 г. Казани за период 2004-2008 гг. (в %)



(8,4%), в целом же, имеет место более редкое применение антиагрегантов по сравнению с европейскими странами [4].

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о низкой степени выявления и отражения в медицинских картах факторов риска, недостаточности рекомендаций по их коррекции; несоответствии целевым уровням основных показателей, связанных с риском развития ССО, а также, в большинстве случаев, несоответствие используемой медикаментозной терапии отечественным и международным рекомендациями.

Повышения уровня осведомленности врачей поликлинического звена о современных стандартах лечения, на наш взгляд, способствовало бы боль-

шему вниманию к факторам риска развития ССО и значительному улучшению прогноза заболевания у пациентов с СД II типа и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Литература.

1. International Diabetes Federation, 2008
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
3. Elaine R. Lipscomb et. al., Reduced 10-Year Risk of Coronary Heart Disease in Patients Who Participated in a Community-Based Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2009. 32 (3): 394-396
4. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. — М.: 2008

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Дербенцева Е. А., Дралова О. В., Белякова Г. А., Максимов М. Л.

АГМА, Астрахань, Россия

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Несмотря на то, что теория о метаболическом синдроме (МС) претерпела определенные изменения, роль инсулинорезистентности (ИР) и сопутствующей системной гиперинсулинемии как пускового механизма развития цепи метаболических нарушений является неоспоримой [G. Reaven, 1988; Ferrannini E., Natali A., Capaldo B., Lehtovirta M., Jacob S., Yki-Jarvinen H., 1997; Мамедов М. Н., 2006].

Гиперинсулинемия приводит к стойкой активации симпато-адреналовой системы (САС) и как следствие повышенной выработке в юксто-гломерулярном аппарате почек ренина, усилению задержки натрия и жидкости а, в итоге, к развитию артериальной гипертензии (АГ) [Гороховская Г. Н., Чернецова Е. В., Петина М. М., 2008; Чазова И. Е., Мычка В. Б., 2004; Раков А. Л., 2004].

Существует и альтернативная концепция, согласно которой АГ ведет к появлению ИР. Основная роль в этом механизме придается закрытию мелких капилляров при АГ с обеднением сосудистого русла скелетной мускулатуры. Снижение кровотока в скелетных мышцах приводит к уменьшению утилизации ими глюкозы, то есть инсулинорезистентности мышечной ткани [Julius S, Jamerson K, 1994; Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O., 1991; Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O., Brant DO., 1993].

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр, 2009 г.), АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие «метаболический синдром». В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС, а при отсутствии или недостаточном лечении сама вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Таким образом фармакологическая коррекция АГ должна обеспечивать надежный контроль давления, защиту органов

мишеней и не усугублять, а желательно оказывать положительное влияние на нарушенный метаболический статус таких пациентов. Целевыми уровнями АД у больных с МС, относящихся к группам высокого и очень высокого риска являются цифры, не превышающие значений 130/80 мм.рт.ст. По мнению большинства авторов, достичь этих показателей, как правило, удается при применении комбинированной гипотензивной терапии, что необходимо для воздействия на различные патогенетические звенья АГ, характерные для МС: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина — БРА), активация САС (β-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов — АИР), гиперволемиа (диуретики), повышение ОПСС (антагонисты кальция — АК) [Мычка В. Б. Современные представления о диагностике и лечении метаболического синдрома. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2008 №11].

В качестве препаратов первого выбора для лечения АГ у больных с МС рационально рассматривать БРА или ИАПФ, для которых доказаны метаболическая нейтральность и органопротективное действие. Так как действие препаратов группы БРА связано с подавлением активности РААС, также как и у ингибиторов АПФ, показания и противопоказания к их назначению практически одинаковы. Одно из отличий БРА от ингибиторов АПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с накоплением брадикинина. Необходимо отметить, что некоторые липофильные БРА (телмисартан, ирбесартан) обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный, липидный обмен, функцию эндотелия за счет агонизма к PPAR-гамма рецепторам (peroxisome proliferative activated receptor, gamma).



При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять АК (предпочтение следует отдавать недигидропиридиновым и дигидропиридиновым АК пролонгированного действия) или на АИР. Больным с метаболическими нарушениями АИР показаны в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только ИАПФ.

Назначение β -адреноблокаторов больным с МС имеет неоспоримое патогенетическое преимущество ввиду наличия у них гиперкатехоламинемии и гиперсимпатикотонии. Как правило у таких пациентов имеются тахикардия, повышенный ударный и минутный выброс крови. В связи с тем, что низкоселективные β -адреноблокаторы негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены, пациентам с МС необходимо рекомендовать современные высокоизбирательные β -адреноблокаторы бисопролол, метопролола сукцинат в форме замедленного действия, а также β -адреноблокаторы, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами — небиволол и карведилол, которые могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в составе комбинированной терапии.

Поскольку одним из механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, мочегонные препараты применяются при данной патологии. Однако, учи-

тывая, что петлевые диуретики способны ухудшать углеводный, а тиазидные углеводный и липидный обмены, данные ЛС могут быть назначены пациентам с АГ и МС в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид, который в ретардной форме способен не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов.

Перспективным в лечении АГ, как компонента МС, представляется внедрение в клиническую практику прямого блокатора ренина — алискирена (расилеза). В исследовании AVOID (2008 г.) алискирен в сочетании с лозартаном показал дополнительный ренопротективный эффект, который проявлялся уменьшением протеинурии у больных с диабетической нефропатией [Parving H.-H., Persson F., Lewis J. V. et al., 2008].

У больных с МС необходимо стермиться подобрать не просто эффективную гипотензивную фармакотерапию, а лечение, способное увеличить продолжительность жизни и сохранить удовлетворительное ее качество.

Таким образом, при подборе фармакотерапии АГ больным с МС, как пациентам с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо найти ту «золотую середину», которая позволит эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза МС, при этом в минимальной степени оказывая влияние на метаболический статус.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДИЛТИАЗЕМОМ

Захарова О. Ю., Чернов Ю. Н., Батищева Г. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний во всех возрастных группах. С 1998 г. по 2006 г. численность пациентов БА в мире возросла с 155 млн. до 300 млн. человек. Заболеваемость БА в России, по данным министерства здравоохранения и соци-

ального развития, с 1998 г. по 2002 г. увеличилась на 28,2%, при этом общее количество пациентов БА в 2007 г. составило около 5 млн. человек. Среди больных с бронхообструктивным синдромом достаточно часто встречается сочетание легочной и кардиальной патологии. В результате проводимых

ранее исследований установлено, что бронхообструкция и приступы удушья являются мощными стрессогенными факторами и отрицательно влияют на состояние сосудистого тонуса. Вместе с тем, наличие артериальной гипертензии (АГ) оказывает существенное негативное влияние на бронхиальную проводимость за счет формирования посткапиллярной легочной гипертензии с отеком интерстициальных тканей и усилением рестриктивных изменений в легких. В связи с этим у пациентов с сочетанием БА и АГ важно комплексно оценивать состояние кардио-респираторной системы и проводить эффективную и безопасную фармакотерапию АГ с учетом наличия бронхообструктивного синдрома.

Цель: изучить влияние терапии антагонистом кальция дилтиаземом («Алтиазем РР») на показатели кардио-респираторной системы и вегетативной регуляции у больных БА в сочетании с АГ.

Материалы и методы: обследовано 20 пациентов пульмонологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница» г. Воронежа, страдавших БА средней степени тяжести, средний возраст $52 \pm 8,9$ лет. Всем обследуемым, согласно международным рекомендациям GINA 2006, в качестве базисной терапии БА были назначены ингаляционные кортикостероиды и β_2 -агонисты. Для коррекции повышенного уровня АД больные получали дилтиазем («Алтиазем РР») в дозе 180–360 мг/сут. Контроль показателей кардио-респираторной системы и вегетативной регуляции осуществлялся через 4 недели фармакотерапии.

Пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием монитора «МДП-НС-01» (ООО «ДМС Передовые Технологии», Россия) с оценкой систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в течение суток, нормированного индекса времени САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД), суточного индекса САД и ДАД. Определение показателей центральной гемодинамики с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось на эхокардиографе Sonoline G 60S (Shiller, Швейцария).

Определение функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью компьютерного спирографа CS100 (Shiller, Швейцария) с оценкой показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$). Кроме того, программа обследования включала пикфлоуметрию с определением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и суточной вариабельности ПСВ.

Оценка вегетативной регуляции выполнялась с учетом вариабельности сердечного ритма (ВСР)

(«Варикард», Россия) с определением показателей вариабельности (SDNN) и стресс-индекса (Si). При спектральном анализе оценивали величину общей мощности спектра (TP) и частотных составляющих (HF, LF, VLF). Для определения активности симпатoadrenalовой системы (САС) изучали осмотический гемолиз эритроцитов с расчетом показателя в-АРМ (Длусская И. Г. и соавт., 2003).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «SPSS 9,0» с определением средних величин, стандартного отклонения, достоверности различий по непараметрическому критерию Уилкоксона.

Результаты: до начала терапии у больных БА отмечена систоло — диастолическая АГ со среднесуточным САД $130,2 \pm 1,6$ мм.рт.ст. и среднесуточным ДАД — $84,5 \pm 1,4$ мм.рт.ст. Оценивая показатели СМАД, важно отметить, что более выраженные изменения уровня АД были выявлены в ночной период мониторингования. Так, днем ИВ САД не превышал нормальных значений и составил $24,2 \pm 4,3\%$, а ИВ ДАД регистрировался на уровне $63,1 \pm 4,8\%$, тогда как ночью оба показателя были достоверно повышены: ИВ САД составил $59,7 \pm 5\%$ ($p < 0,05$), а ИВ ДАД $81,4 \pm 5,2\%$ ($p < 0,05$). При этом у 85% пациентов были выявлены патологическими изменениями циркадного профиля АД: адекватный уровень снижения АД ночью (тип «dippers») имелся только у 15% больных БА с АГ, тогда как у 70% больных выявлен патологический тип «non-dippers» и у 15% лиц — «night-pickers».

Полученные данные СМАД, выявившие преобладание патологических изменений в ночной период и отсутствие адекватного ночного снижения АД у больных БА можно объяснить развитием в ночное время суток более выраженной гипоксии, гиперкапнии на фоне преобладающей ваготонии. При этом ухудшение бронхиальной проходимости способствует повышению сосудистого тонуса.

Исследование ВСР у больных с сочетанием БА и АГ показало наличие значительного вегетативного дисбаланса с увеличением парасимпатической активности, о чем свидетельствовало повышение SDNN до $69,3 \pm 4,1$ мс, а также увеличение Tr до $3,1 \pm 0,3$ мс \times 1000 и HF до $37,3 \pm 2,4\%$. Развитие вегетативного дисбаланса проявлялось также снижением чувствительности рецепторного аппарата, при этом величина в-АРМ составила $35,9 \pm 2,2$ усл. ед., что указывает на выраженную десенситизацию в-адренорецепторов.

При контрольном исследовании через 4 недели гипотензивной терапии «Алтиаземом РР», наблюдалось достоверное снижение среднесуточного САД до $124,5 \pm 1,0$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД до



79,1 ± 1,3 мм.рт.ст. ($p < 0,05$), а также достоверное уменьшение ИВ САД на 38,3 % ($p < 0,01$) и ИВ ДАД на 18,6 % ($p < 0,05$) за ночной период мониторинга. Изменения циркадного профиля характеризовались увеличением числа пациентов с адекватным снижением ночного АД (тип «dippers») с 15 до 45 %. На фоне лечения «Алтиаземом РР» также установлено улучшение показателей гемодинамики в малом круге кровообращения со снижением СДЛА с $22,9 \pm 2,0$ мм рт. ст до $16,3 \pm 1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$).

По результатам оценки ФВД отмечено увеличение показателей ЖЕЛ на 13 % ($p < 0,05$), ОФВ₁ на 17 % ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными. При этом суточная вариабельность ПСВ снизилась с $45,8 \pm 3,8$ % до $31,7 \pm 2,0$ % ($p < 0,05$). Данные изменения связаны с уменьшением бронхообструктивного синдрома, улучшением клинического течения БА и свидетельствуют об отсутствии негативного влияния «Алтиазема РР» на бронхиальную проводимость.

Анализ показателей ВСП через 4 недели гипотензивной терапии выявил изменение вегетативного баланса с усилением активности симпатического звена регуляции. Это выразилось уменьшением SDNN на

40 % ($p < 0,05$), снижением Tr на 35 % ($p < 0,05$), HF на 30 % ($p < 0,05$), а также повышением SI с $185,1 \pm 10,3$ усл. ед. до $286,7 \pm 24,7$ усл. ед. ($p < 0,05$). Величина в-АРМ на фоне лечения снизилась на 22,3 % ($p < 0,05$), что указывает на улучшение чувствительности рецепторов клеточных мембран.

Выводы:

1. Фармакотерапия «Алтиаземом РР» у больных с сочетанием БА и АГ позволяет проводить коррекцию показателей гемодинамики одновременно в малом и большом круге кровообращения, устраняя системную артериальную гипертензию

2. озитивные изменения сердечно-сосудистой системы у больных БА с АГ при терапии препаратом «Алтиазем РР» проявляются в восстановлении циркадного ритма АД с уменьшением числа пациентов с «патологическим» типом суточных показателей.

3. Прием «Алтиазема РР» способствует изменению вегетативного баланса с активацией симпатического звена регуляции, что имеет важное клиническое значение для эффективной терапии бронхообструктивного синдрома у больных БА.

АНАЛИЗ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Красюкова В. А., Чернов Ю. Н., Батищева Г. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение. Развитие и прогрессирование нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы (ССС) при сахарном диабете (СД) во многом определяется активацией нейрогуморальных систем организма. Известно о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с выраженными нарушениями углеводного обмена. При СД блуждающий нерв поражается в первую очередь, что приводит к преобладанию симпатических влияний. Юкстагломерулярный аппарат почек содержит обильную симпатическую иннервацию. Под воздействием гиперсимпатикотонии секреция ренина в почках усиливается, что активизирует системную РААС. Так же, в настоящее время доказано, что гипергликемия способствует экспрессии гена ангиотензиногена в почечной ткани.

Автономная нейропатия — одно из проявлений вегетативного дисбаланса. Важным признаком автономной нейропатии является уменьшение вариабельности сердечного ритма (ВСП). На разных стадиях макрососудистых изменений состояние вегетативной регуляции сердечного ритма может иметь существенные различия. Гиперсимпатикотония через прямые трофические эффекты и сопутствующую активацию РААС, инсулина и факторов роста сопровождается ремоделированием крупных и мелких сосудов, а так же эндотелиальной дисфункцией.

Цель. Оценить изменения вегетативной регуляции и эластичности сосудистой стенки у больных СД 2 типа.

Материалы и методы. Обследовано 18 здоровых лиц мужского пола, возраст $34 \pm 5,5$ лет, и 10 пациен-

тов, страдающих СД 2 типа, возраст $49,6 \pm 5,4$ года, из них было 7 женщин и 3 мужчины. В течение $14 \pm 3,6$ дней госпитализации все пациенты получали гликлазид (диабетон МВ), трое из них так же получали метформин (сиофор). Лабораторные методы исследования включали оценку показателей углеводного обмена (уровень гликемии, HbA1c, C-пептид, иммунореактивный инсулин (ИРИ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)), а так же концентрацию общего холестерина (ОХС), ЛПНП. Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле (Matthews D. M. и соавт., 1985):

$$\text{НОМА-IR} = (\text{Гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}) / 22,5.$$

Концентрацию ИРИ определяли с помощью автоматического электрохемилюминисцентного анализатора ELECSYS 2010 F. Hoffman-La Roche (Швейцария). Состояние вегетативной нервной системы оценивалось при исследовании ВСР, проводимом при помощи компьютерного комплекса «Варикард» с регистрацией пятиминутной записи ЭКГ. Для оценки вегетативного гомеостаза применяли интегральные показатели SDNN, Ato, pNN50 %, стресс-индекс. При спектральном анализе распределение колебаний по частоте и мощности оценивалось по показателям TP, HF, LF, VLF. Эластичность сосудистой стенки определяли с помощью контурного анализа пульсовой волны на базе прибора Angioscan с программным обеспечением Powergraph 3.3.

Результаты и их обсуждение. При анализе осложнений СД 2 типа у 3-их пациентов диагностирована диабетическая полинейропатия (проводилась терапия б-липоевой кислотой), у 2-их — гипертоническая болезнь (фармакологическая коррекция включала иАПФ (энал) и диуретик (индапамид)), у 2-их больных — диабетическая ангиопатия нижних конечностей (в терапию был включен пентоксифиллин). В результате обследования у пациентов отмечены нормальные значения уровня C-пептида — $2,93 \pm 0,65$ нг/мл ($p > 0,05$), повышенная концентрация HbA1c — $8,75 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). У больных выявлена инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей со значением НОМА-IR = $8,53 \pm 3,63$ ($p < 0,05$). При сохраненной секреции инсулина у пациентов наличие хронической гипергликемии (глюкоза натощак — $9,85 \pm 2,3$ ммоль/л, постпрандиальная глюкоза — $10,79 \pm 3,16$ ммоль/л ($p < 0,05$)) в условиях ИР повышает риск развития осложнений СД. У больных СД 2 типа диагностирована гиперлипидемия: уровень ОХС = $5,69 \pm 0,25$ ммоль/л ($p > 0,05$), ХС ЛПНП = $5,63 \pm 0,21$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При оценке показателей спектрального анализа ВСР у пациентов выявлено статистически достоверное снижение общей мощности спектра (TP, mc^2) на

16 % ($p < 0,05$) и уменьшение мощности волн низкой частоты (LF) на 18,8 % ($p < 0,05$), волн высокой частоты (HF) на 10,7 % ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами. Так же отмечено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN — на 21,5 % ($p < 0,05$), pNN50 % на 63 % ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. У больных СД 2 типа выявлено увеличение стресс-индекса на 40 % ($p < 0,05$). Данные изменения показателей ВСР, проявляющиеся снижением мощности волн LF и HF, характеризуют наличие у обследованных пациентов признаков периферической диабетической нейропатии и отражают преобладающую активность симпатической нервной системы.

В результате исследования эластичности сосудистой стенки крупных и мелких артерий были выявлены увеличение индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI) пульсовой волны. Средний показатель SI здоровых лиц составил $8,33 \pm 0,83$ м/с, SI пациентов — $10,19 \pm 0,35$ м/с. Увеличение SI больных СД 2 типа на 18,2 % ($p < 0,05$) говорит о повышении жесткости крупных сосудов. Среднее значение RI здоровых составило $67,26 \pm 3,46$ %, RI больных — $68,3 \pm 4,95$ %, что свидетельствует о тенденции к изменению эластичности резистивных сосудов. При этом у двоих пациентов $RI > 80$ %, что говорит о повышенной жесткости периферических сосудов. Увеличение сосудистой ригидности отмечалось как у 2-их пациентов с диабетическими ангиопатиями, так и у больных с отсутствием соответствующих клинических проявлений поражений сосудистой стенки.

Учитывая наличие гипергликемии, ИР, гиперлипидемии, повышенного уровня HbA1c у обследованных пациентов, можно говорить о риске развития и прогрессировании у них микро- и макрососудистых осложнений с развитием эндотелиальной дисфункции. Выявленная гиперлипидемия, хроническая гипергликемия, повышение индексов SI и RI у данных больных, возможно свидетельствует о начавшемся атеросклеротическом процессе в сосудистой стенке.

Выводы. У пациентов, страдающих СД 2 типа, диагностировано развитие вегетативного дисбаланса с преобладанием гиперсимпатикотонии. Изменение эластичности сосудистой стенки у больных СД 2 типа связано с вегетативной дисрегуляцией, хронической гипергликемией, ИР, развитием атеросклеротического процесса, что требует адекватной фармакологической коррекции.



КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КУРСОВОГО ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛУЦЕНТИС (РАНИБИЗУМАБ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ (ЭКССУДАТИВНАЯ ФОРМА)

Крячко Н. С., Казимилова Е. О., Иванченко О. В.

ФГУ 3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого Минобороны России, Красногорск, Россия

Актуальность. Проблема лечения центральных дегенеративных изменений макулярной зоны сетчатки и их осложнений является предметом постоянного изучения в офтальмологии. В настоящее время существует большое количество способов лечения субретинальных неоваскулярных мембран (консервативная терапия; лазерное и микрохирургическое вмешательство). Однако, оптимальный метод лечения, который мог бы значительно повысить зрительные функции и предотвратить прогрессирование процесса не найден.

Одним из перспективных методов лечения сенильных макулодистрофий, осложненных хориоидальной неоваскуляризацией, является применение ингибиторов неоваскуляризации.

С февраля 2009 г. в офтальмологическом центре ФГУ 3 ЦВКГ им. Вишневого в клинических исследованиях результатов курсового интравитреального введения изучается препарат ранибизумаб (lucentis), регистрационный номер ЛСР-004567/08. Ранибизумаб избирательно связывается факторами эндотелиального роста сосудов, подавляя рост новообразованных сосудов сосудистой оболочки в сетчатку и останавливает прогрессирование возрастной макулярной дегенерации.

Цель: определить эффективность курсового интравитреального введения препарата ранибизумаб (луцентис) при лечении возрастной макулярной дегенерации, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией.

Материал и методы.

В исследование включены 14 пациентов с возрастной макулодистрофией (экссудативной формой), наличием субретинальной неоваскулярной мембраны, разделенных на две группы:

1 я группа — 9 пациентов с выраженным отеком макулярной зоны (220–400 мкм.)

2-я группа — 5 пациента в начальном отеком макулярной зоны (до 220 мкм.)

Возраст пациентов составлял 51–73 года.

Всем пациентам проводилось обследование до хирургического лечения и после в сроки 1–2–3–4 месяца в стационаре офтальмологического центра по алгоритму патологии макулы: визометрия, тонометрия, компьютерная автоматизированная периметрия на анализаторе поля зрения «Humphrey», цветное фотографирование глазного дна, оптическая когерентная томография, по показаниям флюоресцентная ангиография и электрофизиологические исследования.

Все операции интравитреального введения ранибизумаба в дозе 0,5 мг проводили в условиях строжайшей стерильности, в операционной офтальмологического центра, подготовку пациента к операции проводили по требованиям к полостной внутриглазной операции.

Результаты.

У всех пациентов, прошедших курс интравитреального введения луцентиса отмечалась положительная динамика в виде регрессии макулярного отека. Оптическая когерентная томография позволила объективно количественно и качественно определить параметры толщины макулярной области сетчатки: в 1-ой группе толщина макулярной области уменьшилась в среднем на 210 мкм, объем ретинальной ткани сократился на 0,2 куб. мм, во 2-ой группе толщина снизилась в среднем на 25 мкм., объем ретинальной ткани на 0,04 куб. мм.

Исходная острота зрения в 1-ой группе колебалась 0,03–0,05, во 2-ой группе 0,1–0,5. По окончании курсовой терапии луцентисом острота зрения возросла в 1-ой группе в среднем на 0,02, во второй группе на 0,2–0,4.

Показатели критической частоты слияния мелькающих возросли в среднем на 9 Гц в исследуемых группах.

В 89% случаев нами отмечалась положительная динамика центрального поля зрения.

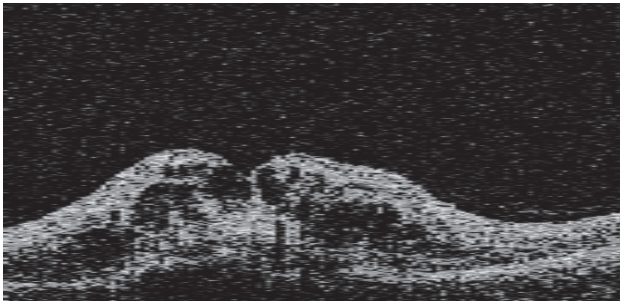
Исследование с применением центрального порогового 30–2 теста выявило до проведения лечения умеренное снижение фовеолярной светочувстви-

тельности и наличие глубоких однородных парамакулярных скотом в 1-ой группе пациентов, парамакулярные скотомы средней глубины при нормальном фовеолярном пороге во 2-ой группе. При контрольном исследовании поля зрения отмечалось уменьшение глубины скотом (в среднем от 4 до 8 дВ), повышение фовеолярной светочувствительности на 2—4 дВ.

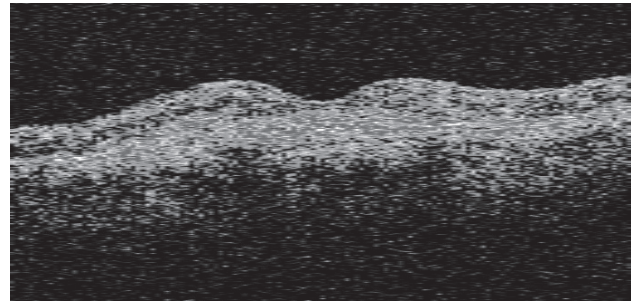
Осложнений во время операции не было. После введения ранизумаба в течение 2—3 дней пятеро из пациентов отмечали побочные эффекты в виде наличия плавающих полупрозрачных помутнений в стекловидном теле, исчезающих по мере рассасывания препарата. Случаев повышения внутриглазного давления в исследуемых группах зафиксировано не было.

Заключение.

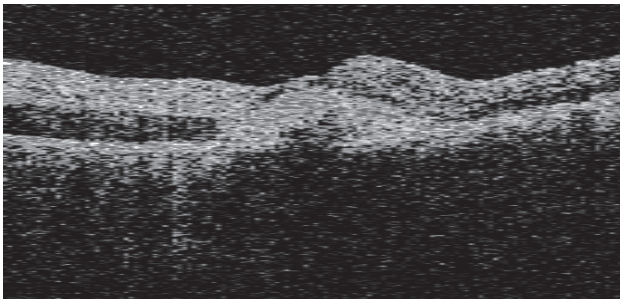
Курсовое интравитреальное введение препарата ранизумаб в дозе 0,5 мг эффективно в лечении возрастной экссудативной макулярной дегенерации с хориоидальной неоваскуляризацией, обеспечивает быстрое и выраженное рассасывание макулярного отека, стабилизацию субретинальной неоваскулярной мембраны. Несмотря на то, что данный вид терапии требует дальнейшего изучения, накопления опыта, использование ранизумаба (луцентис) перспективно для применения в офтальмологической практике.



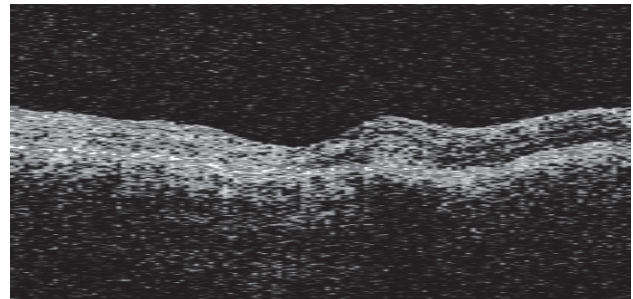
Больной Л. до лечения



Больной Л. после лечения



Больной Д. до лечения



Больной Д. после лечения



МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Кукес И. В. ^{1*}, Новиков А. К.

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Сегодня вопрос роста заболеваний сердечно-сосудистой системы стоит необычайно остро, ввиду высокого процента заболеваемости и смертности. В настоящее время доказано, что важную роль в патогенезе этих заболеваний (как на клеточном, так и на системном уровне) играют активные формы кислорода (АФК), в частности супероксиданион-радикал, который является родоначальником всех АФК, гидроксильный радикал, перекись водорода и др.

Актуальность и цель исследования. Вышеизложенные факты делают весьма актуальным мониторинг уровня АФК у пациентов с острой патологией сердечно-сосудистой системы [2].

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 26 пациентов кардиологического реанимационного отделения (КРО) ГКБ г. Москвы с диагнозами: инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, острый коронарный синдром. Всем пациентам назначалась комплексная терапия в соответствии с вариантом патологии, согласно требованиям МЭС.

Ввиду высокой реакционной способности АФК, изучение их обычными биохимическими методами невозможно. В данном случае мы применили разработанную ранее методику, основанную на принципе регистрации хемилюминесценции (ХЛ), показывающей степень генерации различных АФК в цельной крови [1]. ХЛ — излучение электромагнитной энергии веществом, в диапазоне от УФ до ближней ИК зоны, ввиду перехода атомов и молекул из возбужденного состояния в основное, что является характерным для различных биологических объектов (печень, легкие, мозг, цельная кровь, культура клеток и др.). Для регистрации интенсивности ХЛ в цельную кровь добавляли инициаторы ХЛ (ИХЛ) — люминол, люцигенин и активатор окислительного взрыва — зимозан.

У пациентов в утреннее время из кубитальной вены забиралось не более 5 мл цельной крови в сочетании с цитратным буфером в вакутейнер. Для ре-

гистрации ХЛ цельную кровь отбирали микродозатором (100 мкл) в полипропиленовые пробирки типа Эппендорф, куда далее, в определенном порядке наплаивались ИХЛ и зимозан. Пробирку устанавливали в ячейку прибора «Биотокс-7А», подключенного к ПК, где в течение 20 минут происходило измерение кинетики ХЛ цельной крови (КХЛ ЦК), в результате которого, после обработки данных, создавался график функции КХЛ ЦК, в виде зависимости количества импульсов от времени.

Результаты. По результатам исследования у 19 из 26 пациентов наблюдался значительный всплеск интенсивности ХЛ цельной крови, что коррелировало с тяжестью состояния пациентов. Улучшение состояния пациентов и нормализация показателей ХЛ цельной крови наблюдалась после комплексной терапии.

Выводы. Изучение АФК методом ХЛ цельной крови может быть специфичным индикатором состояния пациента, а повышение интенсивности ХЛ (уровня АФК) требует применения антиоксидантной терапии, направленной на снижение чрезмерной генерации АФК.

Литература:

1. Novikov A. K., Berdnikova N. G., Voeikov V. L. Investigation of reactive oxygen species (ROS) using the method of chemiluminescence from nondiluted whole blood in patients with bronchial asthma // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. — 2007. — Vol. 101 (Suppl. 1), p. 189.
2. Novikov A. K., Lusina O. Y., Voeikov V. L., Novikov K. N., Chalkin S. F. Diagnostic value of the method of chemiluminescence from nondiluted whole blood in patients with obstructive pulmonary diseases. IOMC 2008 Proceedings Book: A Collection of the 1st International Online Medical Conference Papers Edited by: Mostafa Nejati and Forouzan Bayat Nejad. Universal Publishers, Boca Raton, FL, USA. — pp. 187-194, 2008 ISBN-10 1599429667

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА И ТЕЛМИСАРТАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО, ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Куркина Т. В., Свистунов А. А., Богословская С. И., Лучинина Е. В.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»,

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Саратов, Россия

Введение. В настоящее время около 30 млн. человек в России страдает артериальной гипертонией (АГ). Метаболический синдром при АГ в значительной степени усугубляет течение заболевания, поэтому необходимо выбирать фармакотерапию, которая бы не только эффективно снижала давление, но и оказывала положительное влияние на метаболические нарушения.

Целью работы явилось изучение влияния периндоприла (ингибитор АПФ) и телмисартана (антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁)) на показатели электролитного, липидного и углеводного обменов у больных АГ.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе терапевтического отделения поликлиники Управления делами Правительства Саратовской области ГУЗ «Областной госпиталь ветеранов войн» и кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава» у амбулаторных больных за период 2006–2008 год.

Исследуемая группа состояла из больных АГ II стадии, риск III обоого пола с длительностью заболевания более 5 лет в возрасте 33–55 лет в количестве 61 человека.

Контрольная группа была представлена практически здоровыми лицами в количестве 30 человек. Контрольная и исследуемая группа были сравнимы по полу и возрасту.

Больные были разделены на 2 группы:

I группа, получавшие периндоприл (престариум) в дозе 8 мг фирмы SERVIER — 31 человек,

II группа, получавшие телмисартан (микардис) в дозе 80 мг фирмы Boehringer Ingelheim Pharma — 30 человек,

Препараты применялись в таблетированной форме внутрь 1 раз в сутки утром в течение 3 месяцев. Уровень электролитов, показатели липидного и углеводного обменов определялись в группе больных АГ до и после курсового лечения. На фоне фармако-

терапии больные ежедневно утром и вечером измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, вели дневник контроля АД до и после терапии. За время наблюдения каждый пациент совершил 4 визита к врачу. АД измеряли при помощи сфигмоманометра по методу Короткова. Все биохимические исследования в плазме крови выполнялись на биохимическом анализаторе VITALAB FLEXOR «E» (Нидерланды).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице №1.

Оба препарата одинаково эффективно снижали САД — в среднем на 22 мм. рт. ст. и ДАД — в среднем на 10 мм. рт. ст. В результате 3-х месячной терапии, в группе больных, принимавших *периндоприл* достоверно повысилось содержание общего и ионизированного Ca²⁺, ионов K⁺, ионов Cl⁻ (p < 0,0001) и холестерина (p < 0,02). Уровень триглицеридов и глюкозы остался в пределах нормы, а гликозилированный гемоглобин достоверно снизился (p < 0,001).

В группе больных АГ, принимавших *телмисартан*, достоверно повысилось содержание общего и ионизированного Ca²⁺ (p < 0,0001), ионов K⁺ (p < 0,05) и ионов Cl⁻ (p < 0,001), снизился уровень ионов Na⁺ (p < 0,01). Холестерин остался без изменений, в отличие от периндоприла, на фоне лечения которым уровень холестерина достоверно повысился. Содержание в крови триглицеридов и гликозилированного гемоглобина на фоне терапии телмисартаном достоверно снизился (p < 0,05).

Оба препарата не повлияли на уровень ионов Mg²⁺.

Вывод: курсовое лечение больных АГ в течение 3 месяцев периндоприлом и телмисартаном активно повлияло на показатели электролитного, углеводного и липидного обмена у больных АГ, но телмисартан, в отличие от периндоприла, показал более выраженную положительную метаболическую активность, что делает его наиболее перспективным в лечении больных АГ с метаболическими факторами риска.

**ТАБЛИЦА.** Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до и после лечения периндоприлом и телмисартаном

Показатель	До лечения периндоприлом M ± m, n=31	После лечения периндоприлом M ± m, n=31	t-критерий (сравнение групп больных)	До лечения телмисар-таном M ± m, n=30	После лечения телмисар-таном M ± m, n=30	t-критерий (сравнение групп больных)
Ca ²⁺ общий N=2,3 Ед/л2,8 ммоль/л	2,07 ± 0,037	2,33 ± 0,053	p < 0,0001	2,06 ± 0,014	2,14 ± 0,016	p < 0,0001
Ca ²⁺ ионизирован. N=1,03—1,3 ммоль/л	0,94 ± 0,022	1,06 ± 0,023	p < 0,0001	0,96 ± 0,014	1,01 ± 0,002	p < 0,001
K ⁺ N=3,6—5,5 ммоль/л	4,51 ± 0,117	5,4 ± 0,127	p < 0,0001	4,69 ± 0,158	5,03 ± 0,052	p < 0,05
Mg ²⁺ N=0,78—1,0 ммоль/л	1,12 ± 0,060	0,95 ± 0,070	p > 0,05	1,10 ± 0,064	0,95 ± 0,06	p > 0,05
Na ⁺ N=135—155 ммоль/л	144,9 ± 1,5	141,7 ± 0,9	p > 0,05	145,2 ± 1,6	141,0 ± 0,7	p < 0,01
Cl ⁻ N=до 108 ммоль/л	114,9 ± 1,1	121,3 ± 0,7	p < 0,0001	114,6 ± 0,5	118,7 ± 0,9	p < 0,001
Холестерин N= до 5,3 ммоль/л	5,82 ± 0,149	6,55 ± 0,269	p < 0,02	5,56 ± 0,142	5,56 ± 0,163	p > 0,05
Триглицериды N=0,68—1,9 Ед/л	1,51 ± 0,065	1,49 ± 0,093	p > 0,05	1,61 ± 0,092	1,42 ± 0,085	p < 0,02
Глюкоза N=3,3—5,5 ммоль/л	4,81 ± 0,067	5,11 ± 0,059	p < 0,0001	4,88 ± 0,084	4,55 ± 0,097	p < 0,001
Гликозилир. Нв N=4—6,5 %	5,70 ± 0,118	5,38 ± 0,103	p < 0,001	5,64 ± 0,131	5,27 ± 0,181	p < 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА АНТИДЕПРЕССАНТОМ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ ДУЛОКСЕТИНОМ

Леонова М. Л. ^{1*}

Кафедра Госпитальной терапии №1 ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение: В настоящее время использование психотропных препаратов в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) не вызывает сомнений. Необходимость их применения основана на двух положениях: 1. У пациентов ФЗ ЖКТ часто наблюдается тревога, депрессия, соматизация. 2. Препараты данной группы оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику.

Цель исследования: Оценить эффективность антидепрессанта двойного действия дулоксетина (Симбалта) в лечении ФЗ ЖКТ.

Задачи исследования: 1. Изучить особенности клинической картины и психовегетативных на-

рушений у больных функциональной желудочной диспепсией (ФЖД) и синдромом раздраженной кишки (СРК). 2. Сравнить выявленные особенности с клинической картиной и психовегетативными изменениями у больных с органической патологией желудка и кишечника. 3. Оценить эффективность антидепрессанта двойного действия — дулоксетина в лечении ФЗ ЖКТ.

Методы и пациенты: Методы: клинический анализ, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с проведением теста на N. pylori, колоноскопия и/или ирригоскопия; психометрическое тестирование: ММИЛ, опросник Бека, Торонтовская алекситимическая шкала (TAS), тест Спилбергера-Ханина,

вегетативная анкета, визуально-аналоговая шкала оценки боли (ВАШ). Всего обследовано 58 больных, из них у 20 больных (1-я группа) выявлены органические заболевания ЖКТ: хронический гастрит в стадии обострения, язвенная болезнь желудка в стадии обострения (n — 13) и патология толстой кишки — дивертикулярная болезнь кишечника и неспецифический язвенный колит (n — 7). Вторая группа (n — 38) больные ФЗ ЖКТ (Римские критерии III, 2006): ФЖД (n — 18) и СРК (n — 20).

Результаты: Клиническая картина больных ФЗ ЖКТ, в отличие от больных с органическими заболеваниями, достоверно отличалась значительно большим количеством т. н. «ассоциированных» симптомов, таких как: головокружение, головная боль по типу мигрени, чувство кома за грудиной или в горле, слабость, тахикардия, колебания артериального давления, предменструальный синдром у женщин, зуд в прямой кишке, нарушение мочеиспускания, кожный зуд, боль в области прямой кишки. Сравнительный анализ психовегетативного статуса 1 и 2 группы выявил статистически значимое повышение показателей тревоги, депрессии и вегетативных изменений в группе ФЗ ЖКТ.

Впервые для лечения ФЗ ЖКТ был использован антидепрессант двойного действия Симбалта («Eli Lilly» США, дулоксетин), обладающий анксиолитическим и противобольным эффектом за счет обратного захвата серотонина и норадреналина в дозе 60 мг в сутки. Через 8 недель лечения отмечалось клиническое улучшение: снижение уровня соматических симптомов и психовегетативных нарушений. Полного регресса клинических симптомов и нарушений психовегетативного статуса не было. Клиническая ремиссия наступала в сроки от 4 до 9 месяцев и отмечена у 13,1% больных через 4 месяца от начала лечения, у 18,4% через 5 месяцев, у 47,3% через 6 месяцев, у 15,7% через 8 месяцев, у 2,6% через 9 месяцев.

Отдаленные результаты лечения оценивались через год после окончания курса. У 47,3% больных ремиссия продолжалась, у 34,4% рецидив наступил в сроки от 6 до 12 месяцев, у 18,3% от 4 до 6 месяцев.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности длительного лечения симбалтой больных ФЗ ЖКТ.

Вопрос о более низкой дозе препарата (30 мг) в лечении больных ФЗ ЖКТ требует дальнейшего изучения.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВОЛОНТЕРОВ ПРИ ОДНОКРАТНОМ РАЗОВОМ ПРИЕМЕ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА СОДЕРЖАЩЕГО МАГНИЯ ОРОТАТ И КАЛИЙ

Лобжанидзе А. Н., Ших Е. В., Сизова Ж. М., Писарев В. В., Фарафонова Т. Н.

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, курс фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача при кафедре семейной медицины, ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Биодоступность, усвоение магния, побочные эффекты зависят от биолигандной композиции. Магниева соль оротовой кислоты хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, обладая незначительным послабляющим эффектом, в отличие от минеральных солей магния. Соединение оротовой кислоты с магнием дает дополнительные преимущества, поскольку обеспечивает доставку ионов магния непосредственно в клетку, где происходит диссоциация оротата магния. с клинической точки зрения целесообразно при ишемии и электрической нестабильности одновременно вводить в

организм K^+ и Mg^{++} , так как. Mg^{++} способствует паданию ионов калия в клетку и предотвращению перегрузки клетки ионами Na^+ и Ca^{++} . Калий и магний дополняют друг друга обеспечении электрической стабильности клетки.

С другой стороны встает вопрос о возможном конкурентном взаимодействии ионов калия и магния за переносчики при всасывании, что может привести к снижению усвоения всасывания магния.

Цель работы. Изучение содержания магния при однократном приеме волонтерами в составе комплексного препарата содержащего магния оротат и калий.



ТАБЛИЦА. Динамика концентрации магния в сыворотке крови при однократном разовом приеме волонтерами в составе комплексного препарата содержащего магния оротат и калий в сравнении с препаратом, содержащим только магния оротат в той же дозе

время	Магния оротат+калий		Магния оротат	
	Концентрация ммоль/л	Δ%	Концентрация ммоль/л	Δ%
исход	0,80±0,05	-	0,81±0,09	-
0,5	0,82±0,06	2,5	0,81±0,08	-
1	0,87±0,05	8,75	0,9±0,08	11,11
1,5	0,89±0,05	11,25	0,91±0,07	12,34
2	0,84±0,04	5	0,9±0,06	11,11
3	0,83±0,06	3,75	0,85±0,08	4,9
4	0,84±0,05	5	0,85±0,05	4,9
6	0,83±0,06	3,75	0,84±0,04	3,7
8	0,84±0,05	5	0,82±0,05	1,23
10	0,83±0,07	3,75	0,83±0,05	2,46

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 18 волонтеров в возрасте от 18 до 35 лет. Биологические образцы для анализа забирались из кубитальной вены при помощи постановки катетера в следующих точках наблюдения: исход, 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; и 10 часов после приема препарата. Определение содержания магния проводили колориметрическим методом.

Результаты и их обсуждение. В исходной точке концентрация магния, перед приемом его волонтерами в составе магнийсодержащего комплексного препарата составила 0,80±0,05 ммоль/л. В течение первого получаса отмечается незначительное повышение содержания магния до 0,82±0,06 ммоль/л. В точке один час отмечается субмаксимальное значение концентрации 0,87±0,05 ммоль/л. Время достижения максимальной концентрации — 1,5 часа. Величина значения максимальной концентрации составила 0,89±0,05 ммоль/л, что статистически достоверно не отличается от величины значения исходной концентрации. Наибольшее изменение величины значения концентрации в дельта процентах отмечено в точках 1, 1,5 и составило соответственно 8,75 и 11,25 Δ%.

Выводы. При приеме магния в составе комплексного препарата содержащего магния оротат и калий, значение максимальной концентрации достигается через 1,5 часа после приема препарата. Значение C_{\max} магния при этом не имеет статистически значимых отличий от значения C_{\max} магния при приеме в той же дозе в виде чистого оротата магния (0,91±0,07 ммоль/л).

Литература.

1. Голубкина Н. А., Соколов Я. А. // Микроэлементы в медицине, — 2001. — №2(4). — с. 17-22.
2. Eichhorn E. J., Tandon P. K., DiBianco R. Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure. The PROMISE Study // J Am Coll Cardiol. 1993; 21: 634—640.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Любавская С. С., Чернов Ю. Н., Дронова Ю. М., Колодин А. С.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение. Последнее десятилетие ознаменовано увеличением интереса к проблеме тревожных и депрессивных состояний, в том числе среди пациентов терапевтического профиля. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте (и значительном полиморфизме психических расстройств у соматических больных, среди которых ведущее место занимают расстройства тревожно-депрессивного спектра (Смулевич А. Б. и др., 1998; Марилов В. В., 1998; Александровский Ю. А., 2004; Смулевич А. Б. и др., 2005; Куташев В. А., 2005). Своевременная диагностика и коррекция тревожно-депрессивного синдрома очень важна, так как данное расстройство выявляется почти у половины пациентов терапевтического профиля, ухудшая физическую, психологическую и социальную адаптацию (А. В. Федотова, 2008г.). Больные с тревожно-депрессивными расстройствами обращаются за стационарной помощью в 1,7 раза чаще пациентов без депрессии, а затраты на лечение у них возрастают в 2–3 раза (А. В. Федотова, 2008г.) Междисциплинарный подход к лечению психических расстройств у больных с соматической патологией предполагает своевременную диагностику тревожных и депрессивных расстройств, индивидуальный выбор антидепрессивных препаратов с позиций эффективной и безопасной фармакотерапии. Разработка терапевтических подходов к лечению больных с хроническим панкреатитом, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами имеет актуальное значение, поскольку требует изучения возможности применения психотропных средств в сочетании с соматотропными препаратами, нормализующими функцию поджелудочной железы. В свою очередь, широкий арсенал психотропных средств, различающихся по механизму действия, спектру активности, характеру побочного действия, делают необходимым исследование возможности их назначения при обострении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения антидепрессанта «Феварин» и транквилизатора «Адаптол» у больных хро-

ническим панкреатитом, протекающем на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

Материалы и методы: под наблюдением состояло 46 больных хроническим панкреатитом, в возрасте от 22 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении в связи с обострением основного заболевания. Диагноз хронического панкреатита устанавливался на основании клинической картины заболевания, данных лабораторного и ультразвукового исследований. По результатам исследования психологического статуса у 20 пациентов были выявлены признаки тревожно-депрессивных расстройств, после чего больные были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n=10) одновременно с базисной терапией (блокаторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы, ферментные препараты, спазмолитические средства) получала антидепрессант группы СИОЗС флувоксамин (феварин) в дозе 100 мг/сут., 2-я группа пациентов (n=10) принимала, помимо базисного лечения панкреатита, анксиолитический препарат мебикар (адаптол) в дозе 1 г/сут. Длительность курса лечения психотропными препаратами составила 4 недели с контролем эффективности и безопасности проводимой терапии через 10 дней и 30 дней приема препаратов.

Диагностика тревожно-депрессивных расстройств и динамика клинического состояния на фоне лечения изучаемыми лекарственными средствами проводилась с учетом субъективных данных с использованием шкал и опросников (шкала Цунга для определения уровня тревожно-депрессивного состояния (коэффициент SDS), тест Спилберга с определением реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ), методика САН (самочувствие, активность, настроение), визуально-аналоговая шкала для оценки болевого синдрома. Контроль психофизиологических функций проводился на компьютерном комплексе «Селект-М» с определением времени простой двигательной реакции (ПДР), сложной двигательной реакции (СДР), реакции на движущийся объект (Тср., мс). Статистическую обработку полученных данных выполняли с исполь-



зованием программы SPSS 9,0 и непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты исследования: В выделенной группе пациентов до начала терапии наблюдалась тревожно-депрессивная симптоматика различной степени тяжести, при этом коэффициент SDS составил $0,68 \pm 0,06$, уровень РТ — $67,7 \pm 1,8$ баллов, ЛТ — $64,3 \pm 1,0$ баллов, болевой синдром $4,3 \pm 0,2$ баллов (по 5-ти балльной шкале). При оценке эмоциональной направленности у данной категории больных присутствовали симптомы, указывающие на соматические проявления тревоги (обильное потоотделение, головные боли, сухость во рту, боль и ощущение тяжести в эпигастральной области, снижение аппетита, чувство жжения и давления за грудиной). В процессе терапии адаптолом уже через 10 дней лечения была отмечена тенденция к уменьшению выраженности психопатологической симптоматики: снизилось чувство внутреннего напряжения, подавленности и заторможенности, уменьшение выраженности общего тревожно-депрессивного состояния. Через 30 дней приема препарата установлено достоверное изменение показателей тревожности — уменьшение РТ до $48,7 \pm 2,7$ баллов ($p < 0,01$), ЛТ — до $48,8 \pm 1,6$ баллов ($p < 0,01$), выраженность болевого синдрома составила $1,44 \pm 0,23$ баллов ($p < 0,01$). У больных, принимавших адаптол, отмечена положительная динамика по методике САН — показатель «самочувствие» повысился с $1,7 \pm 0,07$ баллов до $4,6 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,01$), «настроение» — с $1,8 \pm 0,14$ баллов до $4,7 \pm 0,35$ баллов ($p < 0,01$). При этом побочных явлений на фоне приема адаптола не наблюдалось. В отличие от адаптола, препарат феварин вызывал улучшение показателей только через 30 дней применения, что связано с особенностью механизма действия СИОЗС. Положительная динамика психологического состояния проявлялась достоверным снижением коэффициента SDS на 50,8% ($p < 0,05$), наряду с уменьшением уровня РТ и ЛТ на 27,7% и 16,9% соответственно ($p < 0,01$). У больных, принимавших феварин, установлено улучшение субъективного состояния, что выражалось увеличением показателей по шкале «самочувствие», «активность», «настроение», по данным методики «САН». В процессе лечения феварином были выявлены следующие нежелательные побочные реакции: тошнота у 50% всех больных, головокружение — в 50% случаев, горечь во рту — у 30% больных, диарея — у 20% пациентов, чувство онемения языка — 20% пациентов. Побочные реакции появлялись на 2–4 день от начала приема препарата, что потребовало снижения дозы феварина до 50 мг/сут. Напротив, адаптол отличался хорошим профилем

переносимости, только 5 пациентов, принимавших препарат, отметили неудобство приема, связанный с большим размером таблетки. В свою очередь, при оценке состояния психофизиологических функций было установлено, что на фоне приема препарата «Адаптол» происходило достоверное увеличение времени ПДР и СДР на 8–10%, что свидетельствовало о снижении скорости зрительно — моторной реакции, в отличие от препарата «Феварин», прием которого данных изменений не вызывал.

Выводы:

1. Применение адаптола позволяет уже через 10 дней приема снизить выраженность тревожно-депрессивных расстройств и болевых ощущений у пациентов с хроническим панкреатитом и является безопасным препаратом для данной категории больных.

2. Применение феварина позволяет эффективно купировать тревожно-депрессивные нарушения у пациентов с хроническим панкреатитом, однако вызывает нежелательные побочные реакции у 50% больных, которые устраняются путем снижения суточной дозы препарата

3. Индивидуальный выбор препаратов для лечения тревожно-депрессивного синдрома у больных хроническим панкреатитом должен учитывать риск развития нежелательных побочных эффектов, что позволит проводить эффективную и безопасную фармакотерапию с учетом соматической патологии.

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ В ОБЛАСТИ НЕКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Т. М. Мажитов, Р. Ж. Карабаева

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

В республике проводится работа по совершенствованию нормативно-правовой базы неклинических и клинических исследований, разрабатываемых с учетом международного опыта. Вместе с тем следует отметить некоторые проблемные аспекты их регулирования. Так Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) от 14.02.2005г. №51 «Об утверждении Инструкции по проведению доклинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан», как и Государственный Стандарт РК GLP СТ РК 1613 не предусматривает этическую экспертизу возможности проведения исследований на животных, что не соответствует международной практике. Вместе с тем «Положение о центральной комиссии по вопросам этики» предполагает рассмотрение вопроса о возможности проведения исследований с использованием животных в качестве субъекта испытаний (Приложение 2 к Приказу МЗ РК от 30.07.2008г. №445, Глава 3, пункт 3,5). В связи с этим, моделируется ситуация когда за разрешением на проведение экспериментов на животных, следует обращаться в Центральную комиссию по этике, хотя, как отмечалось, этическая экспертиза в этой области согласно нормативным актам не предусматривается.

Следует отметить проблемы по разграничению функций локальной и центральной комиссий по этике. Так согласно Приказа МЗ РК от 14.02.2005 года №53 «Об утверждении Инструкции по проведению клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств в Республике Казахстан» предполагалось подразделение комиссий на: республиканскую комиссию по вопросам этики, созданную при уполномоченном органе; региональные комиссии по вопросам этики, созданные при местных органах государственного управления здравоохранением; локальные комиссии по вопросам этики, созданные при организациях здравоохранения. При этом достаточно четко разграничивались их функции. Если сравнить содержание данного приказа с Государственным

стандартом РК по GCP, то стандарт оговаривает только этические комиссии при клинических базах и республиканскую (центральную) комиссию по этике. При этом не разграничиваются локальные и региональные комиссии, дублируются их функции, за исключением разрешительной и контрольной у центральной комиссии. Понятно, что локальные комиссии должны решать текущие тактические вопросы по этике, но их функция значительно сужается с учетом полномочий Центральной комиссии по этике. В Приказе №53 МЗ РК говорится о создании локальных этических комиссий в организациях здравоохранения, а в Государственном стандарте GCP — только на клинических базах. При этом следует помнить, что разработка новых лекарственных средств может проводиться и в других научных организациях, не относящихся к системе Министерства здравоохранения. Необходимость таких комиссий в таких учреждениях очевидна, т. к. они решают этические вопросы о возможности проведения экспериментов на животных, проводят предварительную работу с волонтерами для подготовки необходимых документов для планирования клинических испытаний.

Формат разработанных Приказов №51, 53 МЗ РК и Государственных стандартов по надлежащей лабораторной и клинической практике предусматривает в основном испытания фармакологических (лекарственных) средств и не касался доклинических и клинических исследований в области диагностики и нелекарственных методов лечения. В связи с этим, МЗ РК издал Приказ от 25.07.2007 года № 442 «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан». Необходимо подчеркнуть важность и значимость этого Приказа, который регламентирует порядок медико-биологических экспериментов с применением новых медицинских технологий, медицинской техники с участием человека и экспериментальных животных. Так до сих пор большая часть исследований в научно-исследовательских



учреждениях проводилась без этической экспертизы, соблюдения стандартных операционных процедур. В настоящее время в республике проводится не только этическая экспертиза научных программ, но и научно-исследовательских работ, планируемых в формате диссертационных исследований. Именно в этой области целесообразно активизировать возможность локальных этических комиссий.

Приведенное сравнение положений Приказов и Стандартов в области неклинических и клинических исследований предпринято с позиции оценки

динамики подходов к их разработке и перспектив их функционирования, и, конечно, при работе с учетом иерархии нормативно-правовых актов необходимо ориентироваться, прежде всего, на действующие Государственные стандарты РК по GLP и GCP.

Таким образом, нормативно-правовые акты в области неклинических и клинических исследований нуждаются в дополнениях и изменениях, а их дальнейшее совершенствование невозможно без системного подхода к практике неклинических и клинических исследований.

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОПАТИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Максимов М. Л., Дралова О. В., Дербенцева Е. А.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

АГМА, Астрахань, Россия

С 2002 года в терапевтической нефрологии предложено использовать термин «хроническая болезнь почек». Терминальная стадия ХБП является показанием к назначению заместительной почечной терапии. Трансплантация почки — оптимальный метод выбора лечения терминальной стадии ХБП. Однако выживаемость через год после операции 80 % и прогрессивно снижается, становясь к 10 годам не выше 50 %. [1]

В настоящее время основной причиной прекращения функции трансплантированных почек считается хроническое отторжение трансплантата (ХОТ) являющееся прогрессирующим нефросклерозом, который клинически проявляется постоянным снижением функции приводящим к терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) при отсутствии на это других возможных причин. Артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия признаются характерными клиническими проявлениями больных хронической транспланционной нефропатией (ХТН). По данным различных авторов АГ встречается у 60–75 % пациентов с пересаженной почкой, но ее частота еще более возрастает при развитии у этих больных ХТН, достигая по различным данным до 95 %. Ее причинами могут быть снижение количества действующих нефронов, стеноз артерии трансплантата, ХОТ, побочное действие кортикостероидов и циклоспорином

А (ЦсА), прессорный эффект собственных почек реципиента. Повышение АД при этом связывают с ретенцией Na, гиперсекрецией ренина, источником которого могут быть собственные почки пациента или трансплантат, дисбаланс прессорной и депрессорной почечной систем, кроме того, наследственная предрасположенность к АГ. [2,3]

В механизме АГ, индуцируемой действием ЦсА, важное значение имеет ингибция кальцинейрина. Показано, что ингибция кальцинейрина в нейронах сопровождается повышенным высвобождением нейротрансмиттеров, следствием чего является активация симпатической нервной системы. Ингибция кальцинейрина в почках способствует задержке ионами натрия и воды, а в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов — вазоконстрикции.

Артериальная гипертензия тесно связана с ХОТ, первый раз это было продемонстрировано в исследовании Opelz G. et al. которые изучили 29751 случай трансплантации трупных почек. Используя анализ выживаемости авторы показали, что при нормальном систолическом АД выживаемость трансплантатов в течение первого года была на 19 % выше, чем при его повышении до 180 мм.рт.ст., причем риск ХОТ возрастал уже при повышении АД до 140/90 мм.рт.ст. ($p < 0,0002$), однако авторы сочли ХОТ причиной, а не следствием АГ.

Пилотные исследования показали, что при повышении давления свыше 150/90 мм.рт.ст. снижается выживаемость аллотрансплантата. В исследовании [Vianello A et al.](#) у всех пациентов, страдающих повышением давления, АГ развилась в течение первого года после трансплантации почки. Было отмечено, что при приеме антигипертензивной терапии прогноз у больных, страдающих АГ значительно улучшался, чем при отсутствии антигипертензивной терапии. Исследователи предположили, что АГ является скорее следствием прямого повреждения почки, однако при медикаментозном контроле АД прогноз выживаемости аллотрансплантата увеличивается.

В исследовании [Cosio F et al.](#) была показана связь между повышением уровня артериального давления до и после трансплантации и функции аллотрансплантата у афроамериканского населения. При оценке АД в первые 6 месяцев после трансплантации трупной почки было доказано, что АГ повышает риск развития реакции отторжения.

Исследование, проведенное [Kevin C. mAnge](#) у 227 пациентов выявило, что при каждом увеличении систолического АД на 10 мм.рт.ст. выживаемость снижается на 15 %, 27 %, и 30 %, а контроль артериального давления повышает выживаемость трансплантата.

По мнению некоторых авторов даже минимальное повышение диастолического АД (до 90 мм.рт.ст.) имеет важное значение для прогноза. Выживаемость трансплантата зависит не только от факта АГ, но и от ее выраженности. Продолжительность периода удовлетворительной функции аллотрансплантата максимальная при нормальном АД и минимальная при выраженной АГ. [4]

В российских исследованиях при наблюдении в течение 5 лет после аллотрансплантации почки пациентов с нормальным АД ХОТ было диагностировано только в 30 % случаев, в то же время оно выявлялось у 65 % реципиентов, имевших выраженную АГ. Выяснилось также, что в 83 % случаев АГ возникла еще до выявления ХОТ, то есть была его предиктором.

Анализ данных исследования NHANES III по адекватности лекарственной терапии артериальной гипертензии у пациентов с повышенным уровнем креатинина сыворотки выявил, что только 75 % пациентов с гипертензией и повышенным уровнем креатинина сыворотки получали лечение. Однако только у 11 % артериальное давление опустилось ниже 130/85 мм.рт.ст., то есть до уровня, рекомендованного для замедления прогрессирования хронического заболевания почек. Только у 27 % артериальное дав-

ление опустилось ниже 140/90 мм.рт.ст., то есть, до уровня, рекомендованного JNC-VI для предотвращения сердечно-сосудистой патологии у лиц без предшествующих повреждений органов-мишеней.

Помимо АГ характерным проявлением ХОТ является протеинурия. Причем некоторые авторы рассматривают протеинурию не столько как проявление, сколько как причину ХОТ. В исследовании [Roodnat J](#) оценивали наличие протеинурии у 722 реципиентов: было доказано, что протеинурия не зависит от наличия гломерулосклероза, гипертонии, системных заболеваний, но в совокупности с ними ухудшает прогноз. При наличии протеинурии у пациентов риск ХОТ увеличивается вдвое, по сравнению с пациентами без протеинурии, риск смерти при наличии протеинурии также возрастает. В среднем протеинурия развивается у 15 % реципиентов через год после трансплантации почки. Реакции отторжения трансплантата в течение 5 лет наблюдалась среди 31 % пациентов, которые имели протеинурию и 7 % у пациентов без протеинурии ($p=0,00001$).

Таким образом, имеется корреляция между повышением экскреции белка и ХОТ. На фоне стабильной удовлетворительной функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и при течении, не осложненном ХОТ, протеинурия наблюдается у 5 % реципиентов. В то же время в 20-50 % случаев она возникала среди тех пациентов, у которых в дальнейшем выявилась ХОТ ($p < 0,05$). [7]

АГ и протеинурия могут рассматриваться как наиболее значимые неспецифические факторы риска ХОТ.

Полагают, что уменьшение массы действующих нефронов (МДН) и артериальная гипертензия приводят к повышению внутриклубочкового давления с гиперфильтрацией и гипертрофией функционирующих нефронов. Эти эффекты сопровождаются повышенной выработкой ряда цитокинов и факторов роста, а также продукцией вазоактивных субстанций, среди которых наиболее изучена роль ангиотензина II (АП). Конечным итогом упомянутых процессов является вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Формирование гломерулосклероза неизбежно сопровождается повышением проницаемости клубочкового фильтра для белка. При перегрузке белком канальцевого эпителия, возникает его функциональная перегрузка и дисфункция, что приводит к увеличению выброса различных цитокинов и факторов роста, и в конечном итоге ведет к развитию тубулоинтерстициального склероза. Важную роль в стимуляции механизмов нефросклероза, и в частности — гломерулосклероза, играет активация



внутрипочечной локальной ренин-ангиотензинной системы.

В цепи событий, инициирующих и поддерживающих процессы нефросклероза, в настоящее время наиболее подробно изучена роль ангиотензина II (AngII)

Ангиотензин II — основной эффектор РААС — продуцируется системно и локально в различных тканях, включая почки, сердце и стенки кровеносных сосудов. При этом следует подчеркнуть, что в почках представлены все компоненты РААС, включая ангиотензиноген (субстрат Ang II) и ферменты, вовлеченные в синтез и распад ангиотензина, также как и рецепторы к ангиотензину. Свое действие AngII оказывает через рецепторы AT1 и AT2. Активация AT1-рецепторов приводит к вазоконстрикции, стимуляции роста и активации фибробластов и миоцитов. Через AT2-рецепторы Ang II вызывает вазодилатацию и антипролиферативный ответ, а также увеличение апоптоза. Большинство из повреждающих эффектов AngII опосредовано через AT1-рецепторы.

Известно, что при заболеваниях почек и ХПН усиливается внутрипочечная продукция AngII. К настоящему времени установлено также, что наряду с давно известным действием Ang II на почечную гемодинамику он индуцирует и другие эффекты, непосредственно связанные с формированием нефросклероза.

Гемодинамический эффект ангиотензина II через действие на сосудистый тонус и, в частности, модуляции тонуса приносящей и выносящей артериол способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне, а при уменьшении МДН — развитию внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации. С другой стороны, негемодинамические эффекты обеспечивают действие AngII как мощного индуктора факторов роста. Так, в последние годы было показано, что он играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов про-фиброзирующих факторов роста. Индуцируя синтез остеопонтина, AngII способствует также развитию тубуло-интерстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков.

Из других эффектов Ang II важное значение имеет стимуляция им оксидативного стресса, потенцирующего вазоконстрикторную роль пептидов, в связи с увеличением катаболизма оксида азота (NO). Поколение реактивных видов Ang II может развивать атерогенез различными механизмами, включая окисление липопротеинов низкой плотности. Кро-

ме того, оксидативный стресс, частично запущенный Ang II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов

Таким образом для повышения эффективности трансплантации почки необходимо уменьшить АД и уровень протеинурии. В современной литературе широко обсуждается эффективность применения гипотензивных препаратов разного механизма действия — блокаторов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов АПФ, b-блокаторов, блокаторов Са-каналов после трансплантации почки. [5]

Блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II (БРА) подавляют активность ангиотензина II. Установлено, что перепроизводство ренина и связанных с ним метаболитов, в первую очередь ангиотензина II, ведет не только к АГ, но и к повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, ремоделирования сердца и сосудов. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов — один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных)

Прямой механизм антигипертензивного действия БРА связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT1-ангиотензиновыми рецепторами. Блокируя AT1-рецепторы, БРА уменьшают вызываемую ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении БРА ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. [9]

Косвенные механизмы фармакологических эффектов БРА связаны с реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады AT1-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензина. Эти эффекторные пептиды РАС в условиях блокады AT1-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию AT2- и ATx-рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию, натрийурез, и антипролиферативное действие.

В исследовании mARVAL принимали участие 332 пациента с СД 2-го типа и микроальбуминурией с или без артериальной гипертензией: на фоне лечения валсартаном 80 мг/сут уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9% больных, тогда как на фоне терапии амлодипином

5 мг/сут — у 14,5% (различия высоко достоверны, $p < 0,001$) независимо от снижения давления. Таким образом его можно применять для снижения протеинурии у пациентов с нормальным уровнем АД. [6]

В многонациональном, мультиклиническом, проспективном, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность валсартана в лечении посттрансплантационной почечной артериальной гипертензии у взрослых реципиентов почечного трансплантата, которым в качестве лечения назначался циклоспорин, и которым, назначали, соответственно, или валсартан (80 мг однократно ежедневно) или плацебо в течение 8 недель. В группе валсартана отмечалось значительное снижение систолического артериального давления (от 153 ± 11 к $140,9 \pm 18,35$ мм. рт. ст. на четвертой неделе, и $136,5 \pm 15$ мм. рт. ст. на восьмой неделе), также было выявлено снижение диастолического артериального давления (от 93 ± 9 к $85,2 \pm 11,28$ мм. рт. ст. на четвертой неделе, и $83,8 \pm 9,2$ мм. рт. ст. на восьмой неделе). В группе валсартана, статистически, но не клинически, отмечалось увеличение уровня калия в сыворотке крови ($4,4 \pm 0,5$ ммоль/л против $4,1 \pm 0,4$ ммоль/л на четвертой неделе, $P < 0,01$).

В другом исследовании 115 пациентов с выжившим почечным трансплантатом, которым назначался валсартан в дозировке 80 мг/день перорально, наблюдались на протяжении 6 месяцев. В результате у больных с нормальным гематокритом уровни гематокрита значительно снизились за три месяца с $46,1 \pm 7,3$ до $39,9 \pm 5,8$ ($p < 0,0001$), то есть более чем на 38% без дальнейшего понижения гематокрита к шести месяцам. Уже после четырех недель лечения валсартаном в дозе 80 мг в день САД и ДАД уменьшились в статистически и клинически значимых критериях. Всеми пациентами валсартан переносился хорошо, без значительных побочных эффектов. [8]

Торможение проэритропоэтических эффектов ангиотензина II и/или понижение гипоксии в пределах почечного тубулярного интерстиция, а так же понижение сосудорасширяющих эффектов на отводящих артериолах, представляют собой возможные механизмы воздействия (снижение и стабилизация) на гематокрит у пациентов с выжившими почечными трансплантатами.

Применение блокатора АТ1-рецепторов к ангиотензину II валсартана у пациентов с ХБП позволяет надежно контролировать активность РААС. Применение валсартана позволяет снизить артериальное давление, улучшить прогноз у реципиентов почечного трансплантата за счет нефропротективного

эффекта. Соединяя в себе высокую эффективность, хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие значимых взаимодействий с другими лекарствами, валсартан по праву может считаться препаратом первого выбора для лечения таких пациентов.

Литература:

1. Johnson C. A. et al. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I. Am Fam Physician. Sept. 1, 2004; 70(5): 869-876.
2. Столяревич Е. С. Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования Журнал «Нефрология и диализ» Т. 4, 2002 г., №1
3. Томилина Н. А., Балакирев Э. М., Ким И. Г. Отдаленные результаты трансплантации почки Вестник трансплантологии и искусственных органов 2001; 3-4: 65-75
4. Kevin C. mAnge, Harold I. Feldman, mArshall M. Joffe, Kosunarty Fa and Roy D. Bloom Blood Pressure and the Survival of Renal Allografts from Living Donors J Am Soc Nephrol 2004,15:187-193
5. Ponticelli C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? Nephrology Dialysis Transplantation 2004 19(12):2937-2947
6. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002; 106: 672—678.
7. Fern6ndez-Fresnedo G, Plaza JJ, S6nchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant (2004) 19: III47-III51
8. Fogo A. B. Progression versus regression of chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation 2006 21(2): 281-284
9. Wolf G. The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease. Jn: Contributions to Nephrology. Editor G. Wolf. 2001.

и др.



СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА АЛИСКИРЕН В ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Максимов М. Л., Дралова О. В., Купрейчик В. Л., Стародубцев А. К.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Хроническая болезнь почек (ХБП) включает в себя целую группу известных нозологий, таких как первичный гломерулонефрит и гломерулонефрит как почечное проявление системных заболеваний, врожденные нефропатии, хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, а также бессимптомные и малосимптомные поражения почек. Развитие и прогрессирование ХБП характеризуется ренальным континуумом, а прогноз пациента определяется реализацией факторов риска, что отражает кардиоренальный континуум. Среди этиологических факторов, приводящих к поражению почек и терминальной стадии почечной недостаточности, лидирующие позиции занимают сахарный диабет и артериальная гипертензия, причем часто имеет место сочетание двух этих заболеваний. В основе нарушения концентрационной и фильтрационной функции почек лежит повышение артериального давления. Истощение механизмов ауторегуляции почечного кровотока приводит к повышению гломерулярного гидростатического давления, гиперфильтрации и протеинурии. Наряду с гемодинамическими изменениями существенную роль в развитии почечных нарушений при артериальной гипертензии играет активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на фоне эндотелиальной дисфункции. Исходя из патогенеза поражения почек при артериальной гипертензии становится совершенно очевидным, что главной задачей при ведении этой категории пациентов является не просто снижение, а достижение целевого уровня АД.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в настоящее время рассматривается как нейрогуморальная система, играющая важную роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющий вырабатываемый в печени ангиотензиноген до неактивного ангиотензина I.[1,2]

В настоящее время прошел клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в РФ, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью — алискирен. Алискирен действует, связываясь с активным сайтом молекулы ренина, тем самым предотвращая связывание ренина с ангиотензином и тем самым блокируя образование ангиотензина I, предшественника ангиотензина II. Оптимальная начальная доза алискирена — 150 мг 1 раз в день; при необходимости доза может быть увеличена до 300 мг. При мягкой и умеренной АГ монотерапия алискирен 1 раз в сутки обеспечивает достоверное дозозависимое снижение АД. Антигипертензивный эффект алискирена сохраняется более 24 часов после приема. [3]

Алискирен обладает по меньшей мере сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. Антигипертензивный эффект алискирена усиливается при совместном назначении с иАПФ, БРА, БМКК или диуретиками. Кроме того, в трех исследованиях были продемонстрированы дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства препарата алискирен. Добавление препарата алискирен к стандартной терапии пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приводит к достоверно большему снижению уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (маркер тяжести сердечной недостаточности). Алискирен уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, сопоставимую с лозартаном, а при добавлении к лозартану обеспечивал достоверное дополнительное уменьшение соотношения альбумин/креатинин в моче, по сравнению с плацебо, у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и нефропатией, что свидетельствует о выраженных нефропротективных свойствах препарата. Выраженность антигипертензивного эффекта препарата не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела. [4,5]

При мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном 1 раз в сутки обеспечивает достоверное дозозависимое снижение АД: в рандомизированном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании сравнивалась активность алискирена (в дозе 150, 300 или 600 мг), ирбесартана (150 мг) и плацебо. В исследовании приняло участие 654 пациента с умеренной гипертонией. Активность 150 мг алискирена оказалась сопоставима с активностью ирбесартана, в то же время алискирен 300 мг и 600 мг снижал СД и ДАД достоверно больше, чем ирбесартан. [6]

Кроме того, в исследовании AVOID были продемонстрированы дополнительные нефропротективные свойства алискирена. Алискирен при добавлении к лозартану обеспечивал достоверное дополнительное уменьшение соотношения альбумин/креатинин в моче, по сравнению с плацебо, у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и нефропатией, что свидетельствует о выраженных нефропротективных свойствах препарата.

Исследование AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes) — двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 24-недельное исследование, целью которого явилось изучение динамики протеинурии у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией. После завершения 12–14-недельного периода, в течение которого все пациенты получали лозартан 100 мг и оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), 599 пациентов были рандомизированы в группы алискирен 150 мг/сут ($n=301$) и плацебо ($n=298$), которые были добавлены к имеющейся терапии (лозартан 100 мг + ОМТ). Через 12 недель лечения доза алискирена была увеличена до 300 мг/сут на последующие 12 недель. Через 24 недели исследования уровень АД в двух группах достоверно не отличался, однако было показано достоверное снижение соотношения альбумин/креатинин в моче на 18% в группе алискирена по сравнению с увеличением данного соотношения на 2% в группе плацебо ($p < 0,0009$). Количество пациентов, у которых удалось добиться $\geq 50\%$ снижения соотношения альбумин/креатинин в моче в группе алискирена составило 24,7%, по сравнению с 12,5% в группе плацебо ($p < 0,0002$). Добавление алискирена к лозартану и ОМТ хорошо переносилось пациентами. Количество пациентов с уровнем креатинина в сыворотке $> 2,0$ мг/дл было достоверно больше в группе плацебо, чем алискирена ($p = 0,049$). Частота гиперкалиемии $> 6,0$ мэкв/л была выше в группе алискирена (4,7%), чем в группе плацебо (1,7%), однако данная разница оказалась

не достоверна ($p = 0,059$). Таким образом, применение алискирена привело к 20% снижению соотношения альбумин/креатинин в моче по сравнению с плацебо при хорошей переносимости у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и нефропатией. [7]

Учитывая данные исследования AVOID в настоящее время запущено исследование ALTITUDE, которое является продолжением AVOID. Добавление алискирена к валсартану в пилотных исследованиях показало дополнительное 20-процентное сокращение протеинурии. Алискирен и валсартан, блокируя сразу два звена РААС наиболее полно подавляют выработку ангиотензина II тем самым снижая активность ХБП и конечных сердечно-сосудистых точек. Результаты ожидаются в 2012 году. [8]

В исследовании Sujata и др. оценили фармакокинетику и безопасность алискирена у больных с ХПН умеренной и тяжелой степени при монотерапии и в комбинации с ирбесартаном. В открытом исследовании приняло участие 17 мужчин с ХПН (клиренс креатинина 50–80, 30–49 и менее 30 мл/мин) и 17 здоровых мужчин соответствующего возраста и телосложения. В период с 1 по 7 день пациенты получали алискирен, а с 8 по 14 день алискирен в комбинации с ирбесартаном. Плазменные концентрации алискирена оценивали путем жидкостной хроматографии на 1, 7 и 14 день. Были получены следующие результаты: клиренс алискирена в среднем 1280 ± 500 мл/час у здоровых людей и 559 ± 220 , 312 ± 75 , 243 ± 186 мл/час у больных с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью, соответственно. Причем совместный прием с ирбесартаном не изменяет фармакокинетику алискирена. Период полувыведения алискирена увеличивается у больных с ХБП, но нет четкой корреляции с тяжестью ХБП. Это подтверждается данными и внепочечном клиренсе алискирена. Первоначальная корректировка дозы алискирена возможно не потребует больным с почечной недостаточностью. [9]

Сравнение активности алискирена и периндоприла при диабетической нефропатии у крыс показало, что как периндоприл, так и алискирен уменьшали артериальное давление, альбуминурию и структурные изменения нефронов. Однако, в рекомендованных дозах алискирен, уменьшая альбуминурию и гломерулосклероз, не вызывал резкого снижения артериального давления как периндоприл. Также в группе животных получавших алискирен намного медленнее шло развитие интерстициального фиброза. [10]

Таким образом, применение алискирена при артериальной гипертонии у пациентов с ХБП оправ-



дано с патогенетической и патофизиологической точки зрения, учитывая его антигипертензивный и нефропротективный эффекты. Алискирен первый в мире прямой ингибитор ренина, получивший одобрение для клинического применения при данных патологиях как в монотерапии, так и в комбинации с иАПФ, БРА, БМКК или диуретиками. Особый интерес представляется в случае совместного назначения алискирена и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана, блокируя сразу два звена РААС, наиболее полно подавляя выработку ангиотензина II, тем самым снижается активность ХБП и опасность развития конечных сердечно-сосудистых событий.

Литература:

1. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001; 21: 146-56
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 5 suppl. 1: S1-290
3. Gradman, A. H., R. E. Schmieder, R. L. Lins, J. Nussberger, Y. Chiang and M. P. Bedigian (2005). «Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients.» *Circulation* 111(8): 1012-8
4. Oh, B. H., J. Mitchell, J. R. Herron, J. Chung, M. Khan and D. L. Keefe (2007). «Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension.» *J Am Coll Cardiol* 49(11): 1157-63.
5. Schmieder, R. E., T. Philipp, J. Guerediaga, M. Gorostidi, B. Smith, N. Weissbach, A. Krebs-Brown and H. van Ingen (2007). «Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in patients with hypertension.» *J Clin Hypertens* 9 Suppl A (5): A182 P-436.
6. Karl Andersen, Myron H. Weinberger, Brent Egan, Christian M. Constance, Mohammed A. Ali, James Jin and Deborah L. Keefe. «Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial.» *Journal of Hypertension* 2008, 26:589—599
7. Villamil, A., S. G. Chrysant, D. Calhoun, B. Schober, H. Hsu, L. mAtrisciano-Dimichino and J. Zhang (2007). «Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide.» *J Hypertens* 25(1): 217-226
8. Uresin, Y., A. Taylor, C. Kilo, D. Tschoepe, M. Santonastaso, G. Ibram, H. Fang and A. Satlin (2006). «Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension.» *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007 Dec;8(4):190-8.
9. Oparil, S., S. A. Yarows, S. Patel, H. Fang, J. Zhang and A. Satlin (2007). «Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial.» *Lancet* 370: 221-229.
10. Drummond W, Munger mA, Essop MR et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007;9:742-50

и др.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ РААС У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОПАТИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II ВАЛСАРТАНА

Максимов М. Л., Дралова О. В., Мочкин И. А., Стародубцев А. К.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Основной причиной нарушения функции трансплантированной почки считается хроническое отторжение трансплантата являющееся прогрессирующим нефросклерозом, который клинически проявляется постоянным снижением функции, приводящим к терминальной хронической почечной недостаточности. Характерными клиническими проявлениями хронической посттрансплантационной нефропатии являются артериальная гипертензия и протеинурия. Арте-

риальная гипертензия встречается у 50–70% реципиентов, но ее частота еще более возрастает при развитии хронической трансплантационной нефропатии, достигая по различным данным 95%. Повышение артериального давления при этом связывают с ретенцией натрия, гиперсекрецией ренина, источником которого могут быть как сохраненные собственные почки пациента, так и трансплантат, дисбаланс прессорной и депрессорной почечных систем, а кроме того, наследствен-

ная предрасположенность к АГ. В современной литературе широко обсуждается эффективность применения гипотензивных препаратов разного механизма действия — блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), ингибиторов АПФ, β -блокаторов, блокаторов Са-каналов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 104 реципиента почечного трансплантата (АТТП в период с 2000 по январь 2008 года), имевших на момент скрининга креатинин сыворотки более 0,15, стойкую артериальную гипертензию. Пациенты были разделены на 2 группы, существенно не отличавшихся по течению и тяжести артериальной гипертензии, не имевшие признаков острого отторжения трансплантата: 1 группа включала 53 больных, получавших валсартан (Диован) в дозе 160 мг в сутки; 2 группа включала 51 больного, получавших эналаприл (Энап) в дозе 40 мг в сутки. У больных до начала терапии и через 3 месяца от начала терапии определяли радиоиммунным методом активность плазматического ренина и содержание альдостерона плазмы крови, уровень мозгового натрийуретического пептида; также оценивался уровень креатинина плазмы крови, степень протеинурии, артериальное давление.

Результаты. У больных первой группы, получавших лечение валсартаном, уровень активности ренина в плазме изменялся разнонаправленно, содержание альдостерона в плазме крови существенно не изменилось. Уровень активности ренина в группе пациентов, получавших эналаприл, увеличился на 16,5% уровень креатинина в плазме крови увеличился не достоверно. Протеинурия в группе пациентов, получавших терапию валсартаном уменьшилась на 37%. Снижение систолического артериального давления в группе валсартана составляло — $13,7 \pm 1,2$ мм рт.ст. и — $11,2 \pm 1,5$ мм.рт.ст. в группе эналаприла, среднее снижение диастолического артериального давления — $9,7 \pm 0,9$ мм.рт.ст. в группе пациентов, получающих валсартан и — $9,2 \pm 0,8$ мм.рт.ст. в группе эналаприла.

Выводы. Контроль АД в посттрансплантационном периоде целесообразно осуществлять с помощью ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Предпочтение следует отдавать БРА, так как они обладают более выраженными нефропротективными свойствами. Благодаря выигрышному сочетанию хорошей переносимости, органопротекции, благоприятного метаболического профиля и доказанного в клинических исследованиях снижения риска развития осложнений, у данной группы пациентов этот класс антигипертензивных препаратов по-видимому следует рассматривать как средства первого выбора у больных с нефропатией трансплантата.



ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИБС, КАК СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Маль Г. С., Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В., Сафронов Р. Г., Романчикова А. А.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Россздрава, Курск, Россия

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 миллиона человек. Этот показатель гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии. Среди сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий [2, 5].

Принимая решение о назначении того или иного препарата, влияющего на липидный обмен врач должен ответить на два основных вопроса — насколько безопасно проводимое лечение для больного и каков прогноз гиполипидемического эффекта будет достигнут при длительном лечении?

В последние несколько лет наблюдается взрыв интереса к возможности прогнозирования лечебного эффекта с помощью нейронных сетей (НС). Они находят успешное применение в самых различных областях — медицине, технике, геологии, физике и прежде всего, в кардиологии [1, 3].

Целью исследования явилась разработка нейросетевой модели прогнозирования гиполипидемического эффекта при различных вариантах коррекции гиперлипидемии (ГЛП) на основе параметров липид-транспортной системы у больных ИБС.

В исследование было включено 162 мужчины в возрасте от 41 до 59 лет ($52,2 \pm 6,8$) с ИБС и первичной гиперхолестеринемией (ГХС) или гипертриглицеридемией (ГТГ). Верификация диагноза ГЛП осуществлялась по наличию ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения липидного обмена [1].

Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли анамнестически, по клинической картине и с помощью эргометрических тестов. Критерии включения пациентов в исследование: исходное содержание холестерина (ХС) $> 4,5$ ммоль/л и/или исходное содержание триг-

лицеридов (ТГ) $> 1,77$ ммоль/л, без выраженной гипоальфахолестеринемии, с индексом Кетле < 29 .

Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (тип ГЛП, функциональный класс стенокардии напряжения, возраст). Программа обследования включала методы: общеклинические; биохимические; функциональные; статистические.

Принципы функционирования НС соответствовали традиционным: подготовка и ввод входных параметров, обучение сети, формирование выходных классов, тестирование системы. Настраиваемые параметры НС, обеспечивающие оптимальное обучение были следующие: погрешность вычислений равная или менее 0,001; значение коэффициента крутизны дискриминантной функции равное 3,0; величина шага обучения составила 0,5; число тактов обучения не менее 600; количество скрытых слоев нейронов равное 1.

Для решения задачи прогнозирования результата фармакотерапии ГЛП на основе параметров липид — транспортной системы были использованы НС, позволившие оценить степень выраженности гиполипидемического эффекта. Применяли оригинальную разработку — НС, построенные на архитектуре многослойного перцептрона с прямыми связями между нейронами и алгоритма обратного распространения ошибки с введением в сеть коэффициента крутизны дискриминантной функции модели, позволяющего варьировать скорость обучения сети.

Диетические рекомендации составили режим гиполипидемической диетотерапии при коррекции ГЛП. Контроль за соблюдением диетических рекомендаций осуществлялся с помощью диетического опроса на всех последующих этапах исследования.

Для прогнозирования эффективности гиполипидемических препаратов в коррекции ГЛП согласно рандомизации были сформированы группы лиц с фармакологическим вмешательством, сопоставимые между собой по возрасту и стратификационным признакам.

Пациенты, включенные в исследования, получили монотерапию розувастатином (Крестор, 10 мг/сут), фенофибратом (Трайкор, 290 мг/сут) или ПНЖК (Омакор, 4 г/сутки).

Так при лечении крестором у больных ИБС с изолированной ГХС можно прогнозировать наименьший гипохолестеринемический эффект 15 % ($p < 0,05$) у 17,5 % больных, а более 40 % ($p < 0,05$) — у 53 % больных.

При лечении трайкором у больных ИБС с сочетанной ГТГ можно прогнозировать наименьший гипотриглицеридемический эффект 19 % ($p < 0,05$) у 16,6 % больных, а более 35 % ($p < 0,05$) — у 47 % больных.

В условиях фармакотерапии омакором у больных ИБС с изолированной ГТГ прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 14 % ($p < 0,05$) у 18 % больных, а снижение ТГ более 30 % ($p < 0,05$) получено у 45 % больных.

Таким образом, проведенное исследование показало возможность прогнозирования степени гипополипидемического эффекта у больных ИБС с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что необходимо для практической работы врача. При фармакотерапии ГЛП необходимо быть уверенным в возможности достижения клинического эффекта, наряду с достижением эффективности и экономичности лечения.

Разработанные нейросетевые модели прогнозирования гипополипидемического эффекта у больных ИБС с ГЛП обладают точностью прогнозирования, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляет не менее 90 %, что является инновационным подходом для рациональной фармакотерапии такого социально значимого заболевания как ИБС. [2,4]

Информация о прогнозе гипополипидемического эффекта и его вариабельности поможет оптимизировать фармакотерапию ИБС, исключая назначение неадекватных средств при соответствующих типах ГЛП.

Литература:

1. Беленков Ю.Н., Терновой С.К. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. «Геотар-Медиа» 2007; 976с.
2. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. «Геотар-Медиа» 2007; 1232с
3. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ИБС. «Медиа-Медика» 2007; 736 с.
4. Национальные клинические рекомендации. ВНОК, Москва 2008г; 512с.
5. Котельникова Е.В. Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я. и др. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике. Кардиология 2004; 3: 15-19.



ВЛИЯНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Манукян А. В., Сидоренкова Н. Б., Ельчанинова С. А.

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Введение. По современным представлениям сосудистый эндотелий является ключевым звеном в регуляции вазомоторных реакций [1]. Артериальная гипертензия ассоциируется с дисфункцией и повреждением эндотелия, которые в значительной степени обусловлены оксидативным стрессом — накоплением супероксида и других активных форм кислорода в сосудистой стенке [1, 2]. Среди антигипертензивных средств выбора особый интерес представляют антагонисты кальция, которые оказывают вазодилатирующее действие не только вследствие изменения баланса внутри- и внеклеточного кальция, но и усиления высвобождения оксида азота из эндотелия [3]. До настоящего времени не достаточно изучено влияние различных антагонистов кальция на процессы перекисного окисления липидов, а также маркеры повреждения эндотелия при артериальной гипертензии. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение влияния антагонистов кальция дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда на биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией.

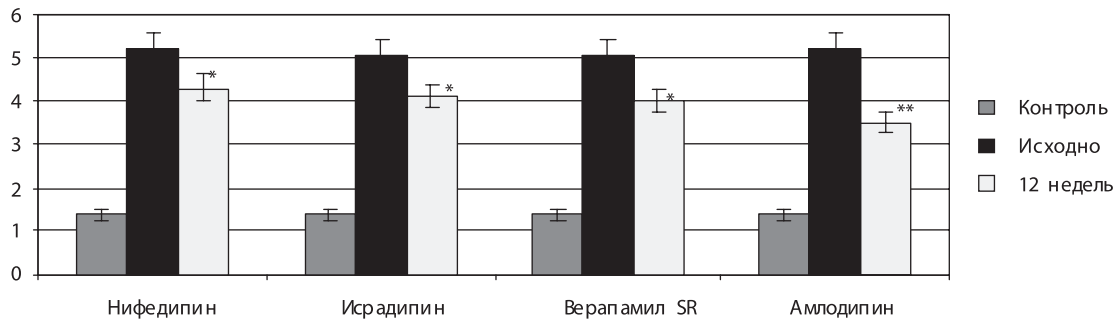
Материалы и методы. В открытое проспективное исследование было включено 260 пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени высокого риска (ВНОК, 2004), в возрасте от 35 до 65 лет. После 3–5-дневного отмычного периода больные были рандомизированы на группы, сопоставимые по основным клиническим характеристикам. Пациентам I группы был назначен нифедипин SL (Адалат SL) в дозе 20 мг 2 раза в день, пациентам II группы — исрадипин (Ломир) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, пациентам III группы — верапамил SR (Изоптин SR) в дозе 120 мг в сутки, пациентам IV группы — амлодипин (Норваск) в дозе 5 мг однократно в сутки. В течение двух недель ежедневно оценивали клиническую эффективность, измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). При отсутствии достижения целевого АД (менее 140/90 мм.рт.ст.) и/или развитии неблагоприятных побочных реакций отменяли препарат. Исследова-

ние закончили 178 больных. В исходном состоянии и через 12 недель монотерапии всем пациентам было проведено суточное мониторирование АД с помощью системы ТМ 2124 (A&D Company, Япония), а также определение биохимических маркеров дисфункции эндотелия. Оксидативную активность оценивали по содержанию в плазме крови концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП). Для оценки антиоксидативного статуса в эритроцитах определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), глута-тионпероксидазы (ГП) и каталазы. В плазме крови измеряли концентрацию CD31+ микрочастиц (ЭМ) методом проточной цитофлуорометрии, а также концентрацию внутри-клеточного предшественника эндотелина 1-эндотелин big 1-38 методом иммуно-ферментного анализа. Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин в возрасте 40,1 ± 3,2 лет. Анализ результатов проведен с использованием программы «Statistica, v. 6».

Результаты и обсуждение. У пациентов с артериальной гипертензией высокого риска выявлено повышение уровня ТБРП по сравнению с группой контроля (10,4 ± 1,1 мкмоль/л и 1,9 ± 0,7 мкмоль/л, $p=0,026$), а также снижена активность СОД, каталазы и ГП (на 38 %, 34 % и 31 % соответственно, $p < 0,05$). Это указывает на состояние оксидативного стресса, который может быть обусловлен как гиперпродукцией активных форм кислорода, так и сниженной активностью ферментной антиоксидантной системы. Концентрация маркеров повреждения эндотелия — эндотелиальных микрочастиц и эндотелина big 1-38 в плазме крови пациентов с артериальной гипертензией была в 2–4 раза выше, чем в группе контроля.

Монотерапия изученными пролонгированными антагонистами кальция приводила к значительному снижению в I-IV группах среднесуточных значений систолического АД на 10,7 %, 9,4 %, 11,4 %, 11,0 %, диастолического АД — на 11,8 %, 11,0 %, 10,1 %, 14,6 % соответственно. Гипотензивный эффект нифедипина SL, исрадипина и верапамила SR сопровождался снижением ТБРП, а также статистически не значи-

РИСУНОК. Изменение концентрации эндотелина big 1-38 (пг/мл) под влиянием пролонгированных антагонистов кальция



Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$

мым увеличением активности всех трех исследованных антиоксидантных ферментов. Под влиянием амлодипина выявлено выраженное снижение уровня ТБРП, а также достоверное повышение активности СОД на 50 % от исходной ($p < 0,01$). Можно полагать, что антиоксидантный эффект амлодипина связан с его высокой липофильностью и способностью встраиваться в липидные слои клеточных мембран [3], а также с экспериментально доказанным участием в регуляции биосинтеза СОД [4]. На фоне лечения нифедипином SL, исрадипином, верапамилом SR и амлодипином выявлено снижение ЭМ на 21 % ($p < 0,05$), 19 % ($p < 0,05$), 25 % ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,01$) соответственно. Выявлено также уменьшение концентрации эндотелина big 1-38 на 17%—30% ($p < 0,01$) (см. рис.). При этом концентрация ЭМ и эндотелина big 1-38 не достигали контрольных величин, что указывает на персистирование повреждения эндотелия при стабилизации АД под влиянием антагонистов кальция. Это может быть связано не только с повреждением эндотелиоцитов, но и с характерным для артериальной гипертонии усиленным синтезом эндотелина-1 [1].

Выводы. Таким образом, использование пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда сопровождается уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов, повышением антиоксидантного потенциала, а также уменьшением плазменного уровня маркеров повреждения эндотелия, что свидетельствует о благоприятном влиянии препаратов на функцию эндотелия при артериальной гипертонии высокого риска.

Литература

1. Lusher T.F., Noll G., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *Hypertension*. 1996. — Vol. 4(5). — P. 383-393.
2. Sidorenkova N., Eltchaninova S., Warshavsky B. et al. Oxidant and antioxidant status in patient with essential hypertension // *Journal of Hypertension*. — 1998. — Vol. 16(suppl. 2). — P. 211.
3. Kitakaze M., Asanuma H., Takashima S. et al. Nifedipine-induced coronary vasodilation in ischemic hearts is attributable to bradykinin and NO-dependent mechanisms in dogs // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 311.
4. Mason R.P., Trumbore M.W., Mason P.E. Membrane biophysical interaction of amlodipine and antioxidant properties // *Drugs*. — 2000. — Vol. 59. — N2. — P. 9-16.
5. Umemoto S., Tanaka M., Kawahara S., et al. Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Hypertens Res*. — 2004. — Nov, 27(11): 877-85.



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АМЛОДИПИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Манукян А. В., Сидоренкова Н. Б., Волкова А. С., Журавлева А. Н.

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Введение. Антагонисты кальция, основным свойством которых является способность ингибировать ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы, рассматриваются как средства выбора для лечения артериальной гипертонии [1]. Амлодипин относится к антагонистам кальция дигидропиридинового ряда III поколения. Особенностью препарата является селективность в отношении периферических сосудов, высокая липофильность и биодоступность, постепенное начало и значительная продолжительность действия [2]. В то же время, имеются данные о том, что у пациентов с артериальной гипертонией при наличии метаболических нарушений на фоне применения амлодипина возможно повышение симпатoadренальной активности с развитием нежелательных реакций [3]. Мало изучено влияние амлодипина на показатели церебральной гемодинамики, отсутствуют гемодинамические критерии прогнозирования гипотензивной эффективности монотерапии амлодипином. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение клинических и гемодинамических эффектов амлодипина в острой фармакологической пробе и при курсовом лечении пациентов с артериальной гипертонией высокого риска.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование включено 65 пациентов (41 женщин и 24 мужчин) с артериальной гипертонией (АГ) I–II степени и высоким кардиоваскулярным риском, который установлен в связи с наличием повышенной массы тела (60%), дислипидемии (58,4%), нарушения толерантности к углеводам (27,6%). После 5-дневной отмены всех лекарственных средств пациентам был назначен амлодипин (норваск, Pfaizer, США). Острую фармакологическую пробу (ОФП) проводили при назначении 5 мг амлодипина внутрь с одновременной регистрацией показателей центральной и церебральной гемодинамики в исходном состоянии, через 4 и 24 часа после применения. Если в процессе ОФП среднее артериальное давление (АД) снижалось на 15% и более, то назначали монотерапию амлодипином в дозе 5 мг 1 раз в сутки. В течение

2 недель дозу препарата титровали в зависимости от достигнутого гипотензивного эффекта. «Хорошим» гипотензивным эффектом считали снижение АД до 140/90 мм.рт.ст., «удовлетворительным» — снижение АД более, чем на 10 мм.рт.ст. от исходного уровня, «недостаточным» — менее, чем на 10 мм.рт.ст. по сравнению с исходным уровнем. Показатели центральной и церебральной гемодинамики определяли с помощью неинвазивных методов тетраполярной грудной реографии (ТПРГ) и биполярной реоэнцефалографии (РЭГ) на аппаратно-программном диагностическом комплексе «Мицар-рео». Анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica, v. 6». Для прогнозирования эффективности и безопасности амлодипина использовали метод дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение. До начала терапии амлодипином большинство пациентов предъявляли жалобы на головную боль, которая у 28 больных имела «спастический» характер и нередко сочеталась с головокружением. Для уточнения церебральных эффектов амлодипина был проведен анализ показателей РЭГ. Получено, что у пациентов с исходным ангиоспастическим типом церебрального кровотока (n=27) как в ОФП, так и через 1 и 2 недели монотерапии амлодипином наблюдалось уменьшение показателей тонуса крупных и мелких церебральных артерий, а также повышение показателя артериального кровенаполнения сосудов головного мозга. У большинства пациентов этой подгруппы происходило уменьшение или исчезновение головных болей, ослабление головокружения. В подгруппе больных со смешанным типом мозгового кровотока (n=24) как в ОФП, так и на фоне длительной монотерапии, зарегистрировано увеличение показателей пульсового кровенаполнения при снижении показателей тонуса артерий крупного и мелкого калибра, не наблюдалось значительных изменений показателя венозного оттока, что сопровождалось сохранением имеющейся церебральной симптоматики в виде головной боли II типа. В подгруппе больных с неизменным типом моз-

гового кровотока не зарегистрировано достоверных изменений реоэнцефалографических показателей во все сроки наблюдения. Выявлена положительная корреляционная связь между величиной исходных показателей тонуса церебральных артерий (В/А), их значениями в ОФП ($r=0,79$, $p < 0,01$) и при длительном лечении ($r=0,655$, $p < 0,05$). Обнаружена взаимосвязь между исходными значениями показателей венозного оттока (ВО), показателями в процессе ОФП ($r=0,55$, $p < 0,05$), а также при длительной монотерапии ($r=0,64$, $p < 0,05$). Обнаруженные корреляционные взаимосвязи позволяют предположить, что изменения показателей тонуса церебральных артерий и вен, зарегистрированные при проведении ОФП с амлодипином, служат прогностическим критерием клинической эффективности и переносимости препарата при курсовом лечении.

В целом, при двухнедельной монотерапии амлодипином хороший гипотензивный эффект был зарегистрирован у 41 пациента (63%), удовлетворительный — у 14 пациентов (21,5%), недостаточный — у 10 пациентов (15,4%). Средняя суточная доза составила $8,0 \pm 0,5$ мг. Как в ОФП, так и в процессе монотерапии наибольший гипотензивный эффект амлодипина отмечается у пациентов с гипокINETическим и эукинетическим типами центральной гемодинамики при снижении общего периферического сопротивления (ОПС), наименьший — при наличии гиперкинетического типа кровообращения. Гипотензивный эффект амлодипина не сопровождается повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), что свидетельствует об отсутствии выраженной активации симпатно-адреналовой системы в ответ на снижение АД. При дискриминантном анализе гемодинамических показателей пациентов в исходном состоянии и в процессе ОФП с амлодипином были получены равенства, позволяющие прогнозировать индивидуальный гипотензивный эффект ($Wilks\ \Lambda=0,033$, $p < 0,000$):

Хороший гипотензивный эффект = 432,6 ЧСС офп + 52,2 ДАД офп — 101,0 ДАД исх + 4303 МОК исх + 10,3 ОПС исх + 2,2 ОПС офп — 417,1 УО исх + 658,2 УО офп — 3606,5 СИ офп — 20,6 САД офп — 37086,7

Удовлетворительный гипотензивный эффект = 436,6 ЧСС офп + 55,23 ДАД офп — 103,4 ДАД исх + 4386 МОК исх + 10,5 ОПС исх + 2,1 ОПС офп — 424,3 УО исх + 664,6 УО офп — 3636,1 СИ офп — 20,9 САД исх — 37881,0

Недостаточный гипотензивный эффект = 444,8 ЧСС офп + 56,4 ДАД офп — 106,3 ДАД исх + 4479,8 МОК исх + 10,7 ОПС исх + 2,2 ОПС офп — 432,5 УО исх + 676,6 УО офп — 21,3 САД исх — 39330,8

На основании анализа полученных равенств можно сделать вывод, что хорошую гипотензивную эффективность амлодипина можно прогнозировать у больных с небольшой ЧСС, высоким диастолическим АД при его значительном снижении в процессе ОФП.

Выводы. Таким образом, амлодипин вызывает снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления как в ОФП, так и при длительном лечении при уменьшении общего периферического сопротивления и отсутствии изменений показателей сердечного выброса. Действие амлодипина на церебральный кровоток заключается в снижении показателей артериального сосудистого тонуса и увеличении кровенаполнения головного мозга при отсутствии влияния на показатели венозного оттока. Наибольшая клиническая и гемодинамическая эффективность препарата выявлена у пациентов с гипокINETическим типом центральной гемодинамики и ангиоспастическим вариантом церебрального кровотока.

Литература:

1. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25 — P. 1105-1187.
2. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. Артериальная гипертония и антагонисты кальция // М.: МАКС-Пресс, 2005. — 428 с.
3. Моисеев В.С. Антагонисты кальция при артериальной гипертонии: практические аспекты // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2006. — №3. — С. 32-36.



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Маринин В. Ф., Французов В. Н., Дуганов В. К., Комраков В. Е., Кузнецов А. Б., Квитивадзе Г. К.,
Евстигнеева И. В., Кобзев Ю. В., Лазаревич А. В., Травников А. Е.

ММА им. Сеченова, Москва, Россия

36 ГКБ г. Москва, Россия

Цель: диагностика системного воспалительного ответа у 6 (3 женщины и 3 мужчины) больных пневмонией тяжелого течения в условиях городской скорпомощной клинической больницы.

Материалы и методы: анамнестические, клинические, биохимические, рентгеноскопия и рентгенография органов грудной клетки, КТ грудной клетки, уровень прокальцитонина в плазме крови по методике «Прокальцитонин-экспресс-тест» производства компании «БРАМС АГ», (Германия). Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5—2 нг/мл была значимой и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у исследуемых больных.

Для диагностики системного воспалительного ответа у больных с пневмонией использовались следующие классификации: Чикагская согласительная конференция анестезиологов и пульмонологов (1991), Американского общества пульмонологов (1992) и Всероссийская конференция РАСХИ (Калуга, 2004).

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) характеризовались двумя или более признаками:

1. Количество лейкоцитов в крови $> 12,000$ или $< 4,000$ в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10% (палочко-ядерные и юные нейтрофилы); 2. частота сердечных сокращений > 90 /мин; 3. чд > 20 /мин; $PaCO_2 < 32$ мм.рт.ст; 4. температура тела > 38 или < 36 С.

Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб: на лихорадку, влажный кашель, одышку, мокроту, боли в грудной клетке при заинтересованности плевры», физикальные данные (укороченные перкуторного звука, звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация), рентгенография органов грудной клетки и КТ легких. Включались в исследование больные как с внебольничной приобретенной пневмонией так и с диагнозом госпитальная или нозокомиальная пневмония. У одного больного при повторной рентгенографии органов грудной

клетки были диагностированы — новые инфильтративные изменения и высеяна положительная гемокультура из катетера. Последнее было расценено как нозокомиальная «катетерная» пневмония.

2. Для постановки пневмонии также использовались данные микробиологического анализа (мокрота или материал, полученный при бронхоскопии, гемокультура). Проводилось также определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который предназначен для определения степени интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях любой локализации. Это формула расчёта ЛИИ, в которой в числителе находится сумма процентного содержания остатков миелоидного ряда, а в знаменателе сумма остальных клеток белой крови. Формула расчёта ЛИИ по Островскому В. К. (1983)

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{ПК} + \text{миел.} + \text{ю.} + \text{п.} + \text{с.}}{\text{Лимф.} + \text{мон.} + \text{э.} + \text{б.}}$$

где: ПК — плазматические клетки,
миел. — миелоциты,
ю. — юные,
п. — палочкоядерные,
с. — сегментоядерные,
Лимф. — лимфоциты,
мон. — моноциты,
э. — эозинофилы,
б. — базофилы.

При расчёте ЛИИ норме составляет 1,6 + 0,5.

Результаты: по критериям системного воспалительного ответа у всех больных отмечалась лихорадка до 38°C, увеличение частоты дыхательных движений, тахикардия более 90 сердечных, у одного больного имело место уменьшение количества лейкоцитов в крови $< 4,000$ в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 46% (палочко-ядерные) и 2% промиелоцита. В анамнезе у одного больного с явлениями лейкопении и с увеличением относительного количества незрелых форм нейтрофилов более 46% имело место участие в ликвидации Чернобыльской АС 25 лет назад.

Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5—2 нг/мл была значимой и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у 4 исследуемых больных, у двух пациенток при пневмонии в сочетании с беременностью и наличием гистоза уровень прокальцитонина был в пределах нормы.

Выводы: результаты исследования подтвердили, что клинические проявления системного воспалительного ответа в сочетании с повышенным уровнем прокальцитонина в плазме крови позволяет осуществить раннюю диагностику сепсиса (сроком на 5—7 дней). Повышенный уровень прокальцитонина свидетельствует о наличии инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В У ПАЦИЕНТОВ С ДОРСОПАТИЯМИ

Махова А. А.^{1*}, Кукес В. Г., Ших Е. В.,

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение: В комплексной терапии дорсопатии широко используют витамины, обладающие нейротропной активностью и антигипоксантами действием (витамины В₁, В₆, В₁₂). Исторически сложившаяся клиническая практика совместного назначения НПВС с комплексом витаминов в последние годы получила научное обоснование. В экспериментальных работах под действием тиаминдифосфата было показано замедление биотрансформации диклофенака, что усиливало его обезболивающий эффект. Это объясняется повышением концентрации НПВС в плазме крови. В ряде рандомизированных, контролируемых исследований было установлено, что витамины группы В дозозависимо усиливают антиноцицептивную активность НПВС.

Целью настоящего открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, проводимого в параллельных группах, стала сравнительная оценка эффективности и безопасности применения отечественного препарата Бенфолипен® и Мильгаммы® у пациентов страдающих дорсопатией.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 18 лет до 55 лет с дорсопатией, сопровождающейся болевым и мышечно-тоническим синдромом. Дизайн исследования предполагал проведение в ходе исследования одного визита скрининга и четырёх плановых визитов. Рандомизация и начало терапии осуществлялось на первом визите

Критериями включения были: наличие выраженного болевого и мышечно-тонического синдрома в области туловища, невисцеральной этиологии у пациентов с дорсопатией, длительностью не более 7 дней и уменьшающегося в состоянии покоя.

Пациенты основной группы (20 человек) принимали препарат Бенфолипен® внутрь, по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 30 дней. Пациенты контрольной группы (20 человек) получали препарат Мильгамма® внутрь, по 1 драже 3 раза в день после еды в течение 30 дней. Пациенты обеих групп в качестве базисной терапии получали нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак, внутрь, по 50 мг 3 раза в сутки, со вторых суток дозировка и кратность приёма соответствовала выраженности болевого синдрома, включая полную отмену препарата. Средний возраст пациентов основной группы составил $43,7 \pm 4,5$ года, контрольной группы — $46,3 \pm 5,1$ года.

Использовались клинико-неврологический анализ, рутинный клинический лабораторный мониторинг, динамика уровня витаминов В₁ и В₆ в плазме крови, опросник боли Мак-Гилла и визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки эффективности проводимой терапии на каждом визите. Статистический анализ проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики (критерий Стьюдента; критерий Уилкоксона). Статистически значимыми считались такие изменения и различия, при которых $p < 0,05$.

**ТАБЛИЦА.** Динамика регрессии болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале

	1-ый визит		2-ой визит		3-ий визит		4-ый визит	
	баллы	баллы	Регресс в Δ%	баллы	Регресс в Δ%	баллы	Регресс в Δ%	
Основная группа (Бенфолипен®)	65,05 ± 13	24,4 ± 10,7	-62,5 %	9,9 ± 7,7	-84,8 %	1,85 ± 2,9	-97,15 %	
Контрольная группа (Мильгамма®)	68,8 ± 15,7	27,05 ± 11,3	-60,7 %	9,5 ± 8,2	-86,6 %	1,95 ± 3	-97,2 %	

Результаты исследования. При оценке регрессии болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале не выявлено статистически значимых различий между пациентами основной группы, использовавшими в терапии препарат Бенфолипен® и пациентами контрольной группы, применявшими препарат Мильгамма®. Пациенты основной группы, принимавшие препарат Бенфолипен® несколько быстрее, чем пациенты контрольной группы переместились в разряд «Нет боли 0–25 баллов» (см. табл.).

При анализе динамики рангового индекса боли (опросник боли Мак-Гилла) отмечено существенное его снижение в промежутки времени между первым и вторым визитами. Регрессия рангового индекса боли у пациентов основной группы составила — 42,9Δ%, у пациентов контрольной группы — 52,7 Δ%. В период времени со второго по третий визит, так же отмечено значительное уменьшение рангового индекса боли в основной группе на — 81,7Δ%, в контрольной группе на — 84,5Δ%. В период времени с третьего по четвертый (заключительный) визит также отмечено уменьшение рангового индекса боли несколько менее значительное, чем в предыдущие визиты (2 и 3). Итоговое уменьшение рангового индекса составило в основной группе на — 96,4Δ%, в контрольной группе на — 96,6Δ%. При этом не отмечено значимых различий между величиной рангового индекса боли у пациентов основной и контрольной групп ни на одном из визитов.

В обеих группах пациентов зарегистрирована равная степень изменения уровня витаминов группы В (тиамина и пиридоксина) в плазме крови пациентов. Препараты Бенфолипен® и Мильгамма® продемонстрировали высокую эффективность при терапии дорсопатии, сопровождающейся болевым и мышечно-тоническим синдромом. Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют сравнимую терапевтическую эффективность в лечении дорсопатии исследуемыми препаратами. Препарат отечественного производства Бенфолипен® продемонстрировал высокий уровень безопасности при использовании у пациентов страдающих дорсопатией, сопровождающейся болевым и мышечно-тоническим синдромом.

Заключение. При оценке клинической эффективности по ВАШ и опроснику Мак-Гилла не выявлено статистически значимых различий в выраженности и скорости регрессии болевого синдрома между пациентами, использовавшими в составе комплексной терапии препарат Бенфолипен® и пациентами, применявшими препарат Мильгамма®. На фоне применения препаратов Бенфолипен® и Мильгамма® отмечено статистически достоверное сравнимое увеличение уровня тиамина и пиридоксина в плазме крови пациентов. Статистическая оценка параметров при проведении исследования подтвердила отсутствие значимых различий по сравниваемым параметрам между препаратами Бенфолипен® и Мильгамма®. Препараты Бенфолипен® и Мильгамма® продемонстрировали сравнимую между собой эффективность при терапии дорсопатии, сопровождающейся болевым и мышечно-тоническим синдромом.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛАЕНТОСТИ БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Муковнина М. Д., Овод А. И., Черных С. Ю.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Введение. Урогенитальные инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (ИППП), представляют собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины. Это обусловлено их высокой распространенностью, тяжелыми последствиями для организма больного, риском развития тяжелых нарушений репродуктивной функции, вероятностью возникновения врожденных заболеваний у детей [2]. Проблема ИППП является не только медицинской, но и социальной. Постановлением Правительства РФ № 280 от 10.05.2007 г. была утверждена федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)», включающая подпрограмму «Инфекции, передаваемые половым путем».

Основным направлением терапии ИППП является применение антибактериальных лекарственных средств (ЛС) [2]. Одной из важных проблем является несоблюдение пациентами лекарственного режима. При антибактериальной терапии вероятность эрадикации возбудителя напрямую зависит от адекватной дозы ЛС. Несоблюдение рекомендуемого режима может иметь весьма серьезные клинические последствия, поскольку нередко сопровождается большей частотой терапевтических неудач, увеличивает частоту рецидивов, способствует переходу заболевания в хроническую форму, увеличивает потребность в дополнительных консультациях лечащего врача и других специалистов, вызывает необходимость модификации лечения, в связи с этим возрастают и экономические затраты. Кроме того, неправильное следование антибактериальной терапии вызывает устойчивость возбудителя к ЛС, что также влияет на рост заболеваемости.

Степень приверженности пациентов к лечению принято обозначать термином «комплаентность» (compliance — англ.), под которым чаще всего понимают согласие пациента руководствоваться рекомендациям врача. Напротив, некомплаентность (низкий комплайнс) определяют как любое отклонение больного от врачебных предписаний [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение комплаентности больных с урогенитальными инфекциями, передающимися преимущественно половым путем.

Материалы и методы: исследование осуществлялось в 2008–2009 гг. среди женщин — амбулаторных больных с урогенитальными инфекциями, наблюдающихся в женских консультациях г. Воронежа с помощью специально разработанной анкеты. В анкетировании приняло участие 60 женщин в возрасте 19–32 лет.

Результаты. В результате анкетирования установлено, что, несмотря на заболевание, более половины опрошенных (66,6%) продолжают ходить на работу и учебу. После посещения врача значительная часть анкетироваемых (81,6%) приобретает все назначенные препараты. При приобретении ЛС в аптеке обращаются к фармацевтическому работнику за дополнительной информацией примерно четвертая часть женщин (23,3%), настораживает тот факт, что обращаются редко почти половина респондентов — 46,7% или вовсе не обращаются — 30,0%. При этом полностью удовлетворены информацией о ЛС, получаемой от аптечного работника, лишь 8,3% женщин, недостаточно удовлетворены — 16,6% и вовсе не удовлетворены — 5,0%.

В основном женщины (48,3%) предпочитают зарубежные лекарственные препараты (ЛП), но третья часть пациенток (31,6%) отдают предпочтение отечественным производителям, безразлично относятся к производителям ЛС — 20,1%.

Около трети женщин (35,0%) отметили, что всегда строго соблюдают рекомендации врача. Остальные опрошенные иногда отступают от врачебных назначений (23,3%), занимаются самолечением 16,6% респондентов.

Некоторым пациенткам достаточно только аннотации к ЛС (33,3%), другие дополнительно ищут информацию о ЛС в сети Интернет (16,6%), на мнение врача полагаются 26,6% респондентов, к фармацевтическому работнику обращаются только 5,0%.



Удовлетворены информацией о ЛС, предоставляемой врачом на приеме, полностью 36,6%, недостаточно — 43,3% и не удовлетворены — 18,3%. Кроме того, более половины опрошенных (61,6%) считают, что врач должен объяснять правила приема, хранения и взаимодействия ЛС, примерно треть (26,6%) считают это обязанностью фармацевта.

На условия хранения ЛС треть женщин (31,6%) не обращают внимания, но положительным является тот факт, что примерно половина (51,6%) опрошенных стараются придерживаться требований, предъявляемым к хранению ЛС в домашних условиях.

Более половины респондентов (61,7%) согласны с тем, что назначение нескольких ЛС ухудшает режим приема, остальные респонденты (38,3%) считают, что данный фактор незначительно влияет или совсем не влияет на процесс лечения.

Значительна доля тех пациенток, которые считают, что врачи не учитывают их социальный статус и уровень жизни и доходов при назначении ЛП (41,7%), другие считают, что врач все же ориентируется на их материальное положение (28,3%), остальные женщины затруднились ответить на данный вопрос (30,0%).

При возникновении проблем с назначенными ЛП, к лечащему врачу обращаются 43,3% женщин, к фармацевтическому работнику лишь 15,0%, к знакомым и родственникам — 8,3%.

На вопрос о том, как пациентки поступают, если в период лечения забывают принять назначенные ЛП, большая часть (61,7%) отметила, что примут ЛП позже в тот же день, 15,0% примут ЛП на следующий день, но настораживает тот факт, что пятая часть пациенток (23,3%) не обращают на это внимания.

В отношении рекомендаций по питанию во время приема ЛС большая часть (58,3%) готовы отказаться от некоторых продуктов питания и алкоголя, которые не рекомендовано употреблять во время лечения; 33,3% ограничат их употребление, но примерно десятая часть респондентов (8,4%) не обращают на это внимания. Значительная часть пациенток (78,3%) принимают ЛП до конца курса лечения, но прекращают после улучшения самочувствия четвертая доля опрошенных (18,3%).

Выводы. При рассматриваемых клинических ситуациях очевидна мотивация пациентов на скорейшее выздоровление, однако на практике значительное число пациентов с инфекционной патологией не выполняют предписанный режим лечения. При этом основной ошибкой оказывается пропуск единичных доз антибактериальных препаратов (в основном, бессознательный). Некоторые пациентки

задерживают начало лечения по различным причинам. Распространена ситуация, когда пациент не может купить назначенный препарат из-за его высокой стоимости. В ряде случаев отмечается сознательный пропуск приема единичных доз антибиотика пациентом, получающим одновременно терапию по поводу какого-либо сопутствующего заболевания и опасующимся неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Для значительного числа пациентов характерно преждевременное прекращение антибактериальной терапии, объясняемое наметившимся уже с первых дней клиническим улучшением. Поэтому при оказании информационно-консультационных услуг фармацевтические работники должны способствовать повышению приверженности пациента к лечению и активно участвовать в установлении терапевтических отношений между врачом, пациентом и провизором.

Литература:

1. Зайцев, А. А. Комплаентность антибактериальной терапии / А. А. Зайцев // Новая аптека. — 2008. — № 5. — С. 68-72.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / А. А. Кубанова, В. И. Кисина, Л. А. Блатун и др.; под. общ. ред. А. А. Кубановой. М.: Литтерра, 2005; 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; т. 8).

УРОВЕНЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ЦЕЛЬНОЙ НЕРАЗВЕДЕННОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОКСЕНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Новиков А. К., Бердникова Н. Г., Люзина О. Ю., Исмагилов Т. Д.

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия,

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия,

Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Введение. Впервые метод хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови использовали для мониторинга биохимических процессов с участием активных форм кислорода (АФК) у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (стенокардией и инфарктом миокарда) на фоне лечения, где важную роль в течение заболеваний играют нарушение потребности сердца в кислороде и дисбаланс АФК [1]. Наша работа посвящена применению этого метода для изучения уровня АФК в качестве критерия эффективности антигипоксанта гипоксена в составе комплексной терапии пациентов с обструктивными заболеваниями легких — бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (в связи с тем, что важным фактором в патогенезе этих заболеваний является в той или иной степени выраженная гипоксия, при которой нарушается генерация и утилизация АФК).

Цель. Определить значение исследования в динамике уровня АФК в цельной неразведенной венозной крови больных с обструктивными заболеваниями легких — БА и ХОБЛ в оценке эффективности гипоксена в составе проводимой комплексной фармакотерапии.

Материалы и методы. Обследовано 15 пациентов и 10 здоровых доноров. Возраст пациентов составил $58 \pm 7,3$ лет. У 8 пациентов была диагностирована средней и тяжелой степени тяжести БА, у 7 — ХОБЛ средней и тяжелой степени. Критериями включения в исследование служили: диагноз БА или ХОБЛ в фазе обострения, подтвержденный на основании клинических, анамнестических данных, параметров ФВД [2; 3]. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее общий и

биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ, рентгенологическое исследование легких, общеврачебное объективное обследование. Здоровым лицам проводилось общеврачебное объективное обследование и исследовалась функция внешнего дыхания (ФВД). Эффективность гипоксена в составе комплексной терапии у всех исследуемых пациентов оценивали по ФВД (в частности объему форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1)), которая проводилась исходно в фазе обострения БА или ХОБЛ и на 10 сутки от начала проведения терапии, клиническим симптомам, которые оценивались по степени выраженности одышки и хрипов (от 1 до 3 баллов) и величине частоты дыхательных движений (ЧДД) до и после лечения. Для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения использовали измерение сатурации кислорода (SaO_2). Оценку уровня АФК у всех исследуемых пациентов и здоровых лиц проводили методом измерения интенсивности ХЛ неразведенной цельной венозной крови (с использованием инициаторов ХЛ — люминола (ЛМ) (неспецифического люминесцентного зонда к АФК) и люцигенина (ЛГ) (специфического люминесцентного зонда к супероксид-анион радикалу), активатора «окислительного взрыва» зимозана (ЗМ)). У всех пациентов все вышеперечисленные исследования проводили на фоне стандартной терапии (вентолин или беродуал через небулайзер, метипред 40 мг/сут. или преднизолон 40-60 мг/сут. коротким курсом, антибиотики по показаниям, эуфиллин, ингаляционная кислородотерапия) в отсутствие гипоксена и повторно при возникновении очередного обострения, когда в комплексе со стандартной терапией назначался гипоксен (перорально в дозе по 0,5 г



(2 капсулы по 0,25г) три раза в день, курсом в течение 10 дней). Полученные результаты интерпретировали при помощи статистической многофункциональной программы Statistica V. 6,0 — использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. Уровень АФК в цельной венозной неразведенной крови пациентов с БА и ХОБЛ достоверно превышает уровень АФК в крови здоровых лиц. Выявлено достоверное увеличение значений SaO_2 у исследуемых пациентов на фоне стандартной фармакотерапии при уровне значимости $b=0,05$ ($Z_w=1,85$) (для оценки динамики SaO_2 на фоне лечения был использован ранговый критерий Уилкоксона (Z_w) при различных уровнях значимости — b). Уровень АФК (средние значения интенсивности ХЛ) в результате стандартного лечения у всех испытуемых пациентов достоверно снизился при уровне значимости $b=0,2$ ($Z_w=1,29$). Показана корреляция между значениями DSaO_2 и разницей средних значений интенсивности ХЛ крови в динамике у всех пациентов на фоне проводимой стандартной фармакотерапии — коэффициент корреляции $r=-0,5$ (был посчитан коэффициент корреляции Пирсона (r) для разницы значений SaO_2 и интенсивности ХЛ крови). Достоверно более значимое увеличение значений SaO_2 было выявлено у пациентов после лечения очередного обострения на фоне применения гипоксена в составе комплексной фармакотерапии при уровне значимости $b=0,01$ ($Z_w=2,69$). При этом, показана корреляция между значениями SaO_2 и значениями интенсивности ХЛ

крови в динамике у исследуемых пациентов, получавших гипоксен в составе комплексной фармакотерапии — коэффициент корреляции — $r=-0,9$. Таким образом у испытуемых пациентов на фоне применения гипоксена в составе комплексной фармакотерапии коэффициент корреляции Пирсона (r) изменился с $r=-0,5$ до $r=-0,9$. Следовательно, хороший клинический эффект с полной корреляцией с показателями АФК наблюдался после применения гипоксена в составе комплексной фармакотерапии.

Заключение. Впервые показано, что метод ХЛ для определения уровня АФК в цельной крови может быть применен вместе с традиционными методами, такими как исследование ОФВ1 (фактически показателя ФВД, показывающего степень бронхообструкции, а значит и определяющего наличие внешней гипоксии) и регистрация SaO_2 (показателя, косвенно характеризующего тканевую гипоксию), для оценки эффективности курсового применения антигипоксанта (антиоксиданта) гипоксена в составе комплексной фармакотерапии у больных с obstructive заболеваниями легких.

Литература.

1. Voeikov V. L., Novikov C. N., Siuch N. I. Alterations in Luminal-enhanced chemiluminescence from nondiluted whole blood in the course of low-level laser therapy of angina pectoris patients. SPIE Proc. USA, 1997.
2. GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), 2006
3. GINA (The Global Initiative for Asthma), 2006.

ИЗУЧЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Осешнюк Р. А

СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Терапия заболеваний мочевыделительной системы имеет много сложностей и нерешенных задач. Общий рост заболеваемости населения из-за неблагоприятного влияния техногенных факторов и ухудшения экологической обстановки во многом объясняет увеличение продаж лекарственных средств лечения этих заболеваний сегодня (Мониторинг продаж..., 2005). Однако ассортимент препаратов, нормализующих функциональную активность почек, очень мал. Среди средств, назначаемым боль-

ным с пиелонефритами, гломерулонефритами, циститами и мочекаменной болезнью 64% составляют антибиотики и химиотерапевтические препараты (РЛС, 2005), большинство из которых нефротоксичны. Для коррекции побочных эффектов и для устранения токсического воздействия на почки в терапии этих заболеваний необходимо включать средства, защищающие почки от повреждения — нефропротекторы (Лесиовская Е. Е., Пастушенков Л. В., 2003). На сегодня сведения о нефропротективных свой-

твах антагонистов кальция в литературе немногочисленны и спорны.

Мы изучали нефропротективное действие некоторых антагонистов кальция — диуманкала (анкардина) и верапамила. Эксперимент был проведен на белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 грамм. Для создания токсического повреждения почечной ткани крысам внутривенно вводился 76 % урографин в дозе 1 мл/100 грамм массы тела крысы. Первой группе вводился только урографин, второй группе вводился урографин и диуманкал (анкардин) в дозе 1 мг/кг массы тела крысы, третьей группе животных вводился верапамил в дозе 10 мг/кг массы тела крысы и урографин. Исследуемые препараты вводились внутривенно. Через сутки после введения препаратов животные были декапитированы, почки всех животных отправлены на гистологическое исследование. Были приготовлены «парафиновые срезы» и проведена окраска гематоксилин-эозином.

При морфологическом исследовании выявлены дистрофические и некротические изменения в эпителии канальцев почек. В группах животных, кото-

рым также вводились антагонисты кальция, токсическое повреждение выражено слабее.

Целесообразно дальнейшее изучение нефропротективного действия антагонистов кальция с целью возможного расширения показаний для их применения в практике.

Литература:

1. Лесиовская Е. Е., Сивак К. В. Пиелонефриты: возможности фармако — и фитотерапии // Ж. «Медлайн Экспресс», 1(185).-2006.-с. 26-31
2. Шестакова М. В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 3. — С. 134–136.
3. Barry M. Brenner, mArk E. Cooper, Dick de Zeeuw. N Engl J Med, Vol. 345, 12. September 20,2001. P 861.
4. Barry M. Brenner. Kiyoshi Kurokawa. International handbook renal disease. Copyringht 1999 Hoechst mArion Roussel
5. Шестакова М. В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата? Терапевтический архив 2001, №6, стр 64–66.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ АДИПОКИНОВ И ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛОМ

Ошорова С. Д., Андрущишина Т. Б., Морозова Т. Е.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение: В настоящее время проблема ожирения становится все более актуальной для врачей различных специальностей. Согласно данным ВОЗ ~ 30% жителей Земли имеют избыточную массу тела. Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно доказана во Фрамингемском исследовании. Висцеральная жировая ткань метаболически чрезвычайно активна и является, по сути, эндокринным органом. Исследования показали, что избыточное количество висцеральной жировой ткани ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышением секреции адипокина лептина, провоспалительных цитокинов и с недостаточной продукцией адипонектина. Вызванный этими изменениями провоспалительный статус приводит к прогрессированию дисфункции эндотелия и развитию инсулинорезистентности, являющихся важ-

ными звеньями патогенеза АГ на фоне ожирения. В связи с этим актуальной является проблема оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с избыточным весом и ожирением антигипертензивными средствами с учетом понимания механизмов их действия на клеточном и молекулярном уровнях.

Цель: оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) зофеноприла на активность адипокинов, эндотелина-1 и показатели суточного профиля артериального давления (АД), состояние углеводного и липидного обменов у больных АГ в сочетании с ожирением.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 23 пациента в возрасте от 38 до 74 лет: 11 женщин и 12 мужчин (ср. возраст $56,2 \pm 1,9$ года) с АГ I–II степени в сочетании с избыточной массой



тела и ожирением I–III степени. Не включались в исследование пациенты с вторичными формами артериальной гипертензии и сахарным диабетом. У всех пациентов имели место признаки абдоминального ожирения: соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) составило в среднем $0,96 \pm 0,07$, масса тела в среднем $99,4 \pm 3,5$ кг, индекс массы тела (ИМТ) $33,9 \pm 4,8$ кг/м². Длительность АГ составила в среднем $13,6 \pm 2,2$ года. У 17 (73,9%) пациентов имела место дислипидемия IIa, IIb и IV типов. У 10 (52,6%) пациентов выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Суточный профиль АД был изменен у 14 (50,9%) больных. После предшествующей отмены иАПФ (в течение 2 недель) больным назначался зофеноприл в дозе 15–60 мг/сут (средняя доза — 37,5 мг/сут). Контроль эффективности и безопасности терапии проводился по динамике показателей суточного мониторирования АД (среднесуточное САД и ДАД, среднедневное САД и ДАД, средненочное САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, степень ночного снижения САД и ДАД), липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности), перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы. Уровни адипонектина, лептина и эндотелина-1 в сыворотке крови определялись до и после лечения. Длительность лечения составила 12 недель.

Результаты: на фоне терапии зофеноприлом отмечено снижение уровня среднесуточного САД с $135,5 \pm 3,5$ до $130,2 \pm 4,6$ ($p < 0,05$) и среднесуточного ДАД с $82,6 \pm 2,7$ до $80,9 \pm 3,1$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), гипертонической нагрузки (индекс времени САД снизился с $48,2 \pm 7,5$ до $37,2 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$), индекс времени ДАД — с $36,93 \pm 2,82$ до $31,48 \pm 3,14\%$ ($p < 0,05$)). Количество пациентов с суточным профилем АД night-peakers уменьшилось с 13,0 до 8,7%. Не отмечено изменений суточной вариабельности АД. Показатели углеводного обмена достоверно не изменились — уровень глюкозы натощак составил $5,86 \pm 0,19$ ммоль/л до начала исследования и $5,76 \pm 0,23$ ммоль/л через 12 недель ($p > 0,05$). Уровень общего холестерина снизился с $5,64 \pm 0,27$ до $5,18 \pm 0,21$ ммоль/л ($p < 0,05$), триглицеридов с $2,21 \pm 0,61$ до $1,92 \pm 0,56$ ммоль/л ($p < 0,05$). До лечения уровень эндотелина-1 был $0,38 \pm 1,15$ фмоль/мл; адипонектина $0,33 \pm 1,31$ мкг/мл у мужчин, $13,45 \pm 1,61$ мкг/мл у женщин; лептина $17,29 \pm 3,17$ нг/мл у мужчин и $34,3 \pm 4,4$ нг/мл у женщин. В результате приема зофеноприла отмечена тенденция к снижению эндотелина-1

до $0,36 \pm 0,11$ фмоль/мл, увеличению адипонектина до $13,27 \pm 2,40$ мкг/мл у мужчин, $14,13 \pm 1,46$ мкг/мл у женщин. Уровень лептина составил $19,06 \pm 3,46$ нг/мл у мужчин и $37,23 \pm 4,52$ нг/мл у женщин. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов.

Выводы: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента зофеноприл в средней суточной дозе 37,5 мг у больных АГ в сочетании с ожирением оказывает положительное влияние на активность адипокинов, достоверно повышая содержание адипонектина, способствует снижению уровня эндотелина-1. Также зофеноприл улучшает показатели суточного профиля АД и благоприятно влияет на уровень липидов.

ВОЗМОЖНОСТИ БАТИОНА (СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К С-КОНЦЕВОМУ ФРАГМЕНТУ БЕТА-СУБЪЕДИНИЦЫ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА) В КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Петров В. И., Рогова Н. В., Рязанова А. Ю., Сергеева С. А., Качанова М. В., Заболотнева Ю. А., Эпштейн О. И.

Волгоградский Государственный Медицинский Университет, Волгоград, Россия

Цель исследования. Оценить влияние терапии Батионом (сверхмалые дозы антител к С-концевому фрагменту в-субъединицы рецептора инсулина, ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг») на показатели инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2).

Материалы и методы. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного параллельного клинического исследования в клинике на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета (Ректор и зав. кафедрой академик РАН, д. м. н., профессор В. И. Петров). В исследование было включено 30 пациентов в возрасте $59,2 \pm 5,6$ лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа (согласно критериям ВОЗ) давностью не менее 3 месяцев, средней степени тяжести без осложнений или с начальной стадией диабетической ретинопатии, имеющих уровень гликозилированного гемоглобина $7,44 \pm 0,39\%$, добровольно подписавших согласие на участие в исследовании.

Пациенты распределялись по трем группам методом случайной выборки согласно рандомизационному списку. Пациенты, попавшие в группу №1, (10 человек) получали терапию Батионом по 2 таблетки 4 раза в день, пациенты группы № 2 (10 человек) — по 1 таблетке 4 раза в день, пациенты группы № 3 (10 человек) — по 2 таблетки 2 раза в день. Продолжительность курса терапии составила 12 недель. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, основным показателям углеводного обмена.

В ходе лечения пациенты наносили 5 плановых визитов (через 1, 2, 4, 8, 12 недель от начала терапии), на которых проводилась оценка состояния пациента. До начала терапии и через 3 месяца курсовой терапии определяли уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак и постпрандиальной, инсулина в плазме крови натощак и постпранди-

альной в группах, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR и индекс массы тела (ИМТ).

Результаты и их обсуждение. Все больные исходно имели повышенную массу тела или ожирение I–II степени (ИМТ 25 — 40), уровень инсулинемии натощак > 15 мкМЕ/мл и индекс НОМА-IR $> 2,77$ ЕД. Уровень HbA_{1c} исходно составил $7,47 \pm 0,53\%$ (Группа №1), $7,43 \pm 0,30\%$ (Группа №2) и $7,42 \pm 0,36\%$ (Группе №3) ($p > 0,05$), гликемия натощак — $7,32 \pm 1,27$ ммоль/л, $7,39 \pm 1,09$ ммоль/л и $6,9 \pm 1,07$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$), ППГ — $10,95 \pm 1,85$ ммоль/л, $11,79 \pm 1,70$ ммоль/л и $11,93 \pm 1,41$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$). Инсулинемия натощак исходно составила $26,63 \pm 0,69$ мкМЕ/мл (Группа №1), $23,51 \pm 0,95$ мкМЕ/мл (Группа №2) и $23,19 \pm 2,06$ мкМЕ/мл (Группа №3) ($p > 0,05$), постпрандиальная инсулинемия — $34,03 \pm 4,27$ мкМЕ/мл, $31,21 \pm 3,67$ мкМЕ/мл и $29,43 \pm 7,97$ мкМЕ/мл, соответственно, индекс НОМА-IR — $8,97 \pm 2,21$ ЕД, $8,45 \pm 1,62$ ЕД и $7,28 \pm 1,09$ ЕД, соответственно ($p > 0,05$), и ИМТ — $32,15 \pm 3,97$ кг/м², $32,52 \pm 3,49$ кг/м² и $32,84 \pm 4,48$ кг/м² ($p > 0,05$).

Через 3 месяца терапии в трёх группах достоверное снижение показателей по сравнению с исходными значениями наблюдалось по всем исследуемым параметрам. В группе №1 через 3 месяца терапии произошло наибольшее снижение HbA_{1c} (на $0,85\%$, $p < 0,05$), по сравнению с группой №2 (на $0,77\%$, $p < 0,05$) и группой № 3 (на $0,40\%$, $p < 0,05$). В Группе №1 снижение уровней гликемии натощак и ППГ составило $2,4$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $4,24$ ммоль/л ($p < 0,05$), соответственно. В Группе №2 снижение уровней гликемии натощак и ППГ составило $1,69$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $3,42$ ммоль/л ($p < 0,05$), соответственно. В Группе №3 гликемия натощак и ППГ снизились на $1,47$ ммоль/л ($p < 0,05$) и ммоль/л $4,36$ ($p < 0,05$), соответственно.

В Группе №1 снижение уровней инсулинемии натощак и постпрандиальной составило



7,23 мкМЕ/мл ($p < 0,05$) и 7,40 мкМЕ/мл ($p < 0,05$), соответственно, индекс НОМА-IR снизился на 4,56 ЕД ($p < 0,05$), ИМТ снизился на 1,43 кг/м² ($p < 0,05$). В Группе №2 снижение уровней инсулинемии натощак и постпрандиальной составило 6,31 мкМЕ/мл ($p < 0,05$) и 6,69 мкМЕ/мл ($p < 0,05$), соответственно, индекс НОМА-IR — 3,79 ЕД ($p < 0,05$), ИМТ — на 0,92 кг/м² ($p < 0,05$). В Группе №3 инсулинемия натощак и постпрандиальная снизились на 6,22 мкМЕ/мл ($p < 0,05$) и 4,94 мкМЕ/мл ($p < 0,05$), соответственно, индекс НОМА-IR на 2,71 ЕД ($p < 0,05$), ИМТ — на 1,09 кг/м² ($p < 0,05$). При сравнении показателей углеводного обмена, которые были достигнуты пациентами разных групп через

3 месяца терапии Батионом, достоверно более низкий уровень инсулинемии наблюдался в группе №1 ($16,4 \pm 0,61$ мкМЕ/мл) по сравнению с группами №2 и №3 ($17,2 \pm 0,93$ мкМЕ/мл и $17,7 \pm 1,43$ мкМЕ/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

Заключение. Во всех исследуемых группах применение Батиона ассоциировалось с улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, что проявлялось в виде достоверного снижения уровня инсулинемии и индекса НОМА-IR. Наибольшее снижение уровня HbA_{1c}, инсулинемии натощак и индекса НОМА-IR удалось достигнуть в группе, получающей Батион по 2 таблетки 4 раза в день.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРАКСАНА И БИСОПРОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИБС: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФК

Прасолов А. В., Москалюк М. И., Князева Л. А., Князева Л. И.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава», Курск, Россия

Введение. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение состояния сосудистой стенки артерий у больных с сердечно-сосудистой патологией. Особый интерес представляют показатели растяжимости, эластичности (упругости), которые можно, хотя и косвенно, оценить с помощью измерения скорости пульсовой волны (СПВ). Известно, что активация нейро-гуморальных систем: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпато-адреналовой системы (САС), стимулирует развитие вазоконстрикторных реакций и повышение жесткости сосудистой стенки артерий, а также играет триггерную роль в инициировании иммунного воспаления в сосудистой стенке.

Все это определяет перспективность клинических исследований жесткости сосудистой стенки, взаимосвязи ее с автономной регуляцией сердечной деятельности и иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска у больных ИБС. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении индивидуального прогноза заболевания, но и дает новые цели для терапевтического вмешательства.

Цель работы. Проведение сравнительной оценки эффективности кораксана и бисопролола на по-

казатели иммунного статуса и упруго-эластические свойства артериального русла у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 80 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК — 65 мужчин (81,2%) и 15 женщин (18,8%). Средний возраст составил $48,5 \pm 6,36$ лет. Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, параметры жесткости сосудистой стенки оценивались при помощи монитора артериального давления (АД) «Петр Телегин». Больные были рандомизированы на 2 группы. В качестве антиангинального препарата больным первой группы назначался кораксан в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг 2 раза в сутки, второй — бисопролол $7,5 \pm 2,5$ мг/сут в течение 12 недель. Полученные данные были подвергнуты стандартной статистической обработке общепринятыми методами.

Результаты и обсуждение. Сравнительная оценка уровня провоспалительной цитокинемии показала более значимое снижение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови на фоне применения бисопролола по сравнению с кораксаном: ФНО- α на — 7,4% ($64,1 \pm 3,2$ и $72,3 \pm 2,1$

соответственно), ИЛ-1□ на — 4,5% ($52,1 \pm 1,2$ и $64,5 \pm 1,4$), ИЛ-6 — на 16,3% ($42,8 \pm 1,1$ и $57,3 \pm 1,5$); содержание молекул SVCAM-1 снизилось до $326,3 \pm 9,5$ и $359 \pm 6,4$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

На фоне лечения биспрололом выявлено достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны (РТТ) на 15,2%, снижение скорости нарастания АД (dPdt) на 26,7% ($p < 0,05$). Также отмечена значимая положительная динамика индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность сосудистой стенки; установлено его увеличение на 72% ($p < 0,05$). Применение кораксана привело к уве-

личению времени распространения пульсовой волны на 12,3% ($121,36 \pm 8,5$ мс) ($p < 0,05$), снижению скорости нарастания АД (dPdt) на 15,8% ($322,64 \pm 12,2$) ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение на 35% ($p < 0,05$) индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность сосудистой стенки.

Выводы. Применение биспролола у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК сопровождается большей эффективностью влияния на уровень провоспалительной цитокинемии и повышению эластичности сосудистой стенки по сравнению с кораксаном.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Прониченко Л. В., Маль Г. С.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Среди первичного звена Российского здравоохранения широко представлены пациенты, у которых регистрируется сочетанная патология: артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Частота возникновения АГ у хронических пульмонологических больных по данным разных авторов составляет от 4,0 до 38,0%.

На сегодняшний день страдает и диагностика АГ на фоне ХОБЛ, так как картина ХОБЛ ступеневато клинику АГ, и лечение, так как попытка активного лекарственного воздействия на одно заболевание сопряжена с угрозой ятрогенного обострения сочетанной патологии.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности фармакотерапии больных АГ I–II степени I–II стадии и ХОБЛ II стадии среднетяжелого течения, при назначении антагонистов кальция различных химических групп (фелодипина, верогилида). Задачами исследования являются: сравнение гипотензивного эффекта, оценка динамики эхокардиографических показателей и показателей функции внешнего дыхания, изучение изменений вегетативного тонуса по уровню бетаадренореактивности клеточных мембран по методике Длусской и соавторов (1996) на фоне приема исследуемых препаратов.

В исследование включено 48 пациентов с АГ и ХОБЛ в возрасте от 40 до 55 лет.

Критериями включения являлись: АГ I–II степени, среднетяжелая ХОБЛ II стадия, базисная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2006), согласие больного участвовать в исследовании и, способность адекватно оценивать свое состояние. Критериями исключения из исследования являлись типичные для аналогичного рода исследований. Дизайн исследования представляет открытое проспективное рандомизированное исследование с четырьмя основными точками наблюдения: первичный скрининг, клиническое исследование, подбор схем лечения, оценка эффективности лечения.

В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови и мочи, определение глюкозы крови натощак, продуктов белкового обмена (остаточного азота, мочевины, креатинина), общего холестерина и фракций. Всем пациентам проводилось исследование сосудов глазного дна, электрокардиография, эхокардиография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, оценка функции внешнего дыхания, оценка показателей бетаадренореактивности клеточных мембран по методике И. Г. Длусской и соавт. (1996).

**ТАБЛИЦА.** Сравнительная оценка эхокардиографических показателей пациентов с АГ и ХОБЛ на фоне фармакотерапии антагонистами кальция

ЭхоКГ Показатели	Группа I (n=23)		Группа II (n=25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СДЛА	53,71 ± 5,24	43,82 ± 3,93*	54,11 ± 6,31	49,67 ± 4,13*
СрДЛА	38,49 ± 4,33	26,10 ± 4,14*	36,71 ± 4,28	29,17 ± 5,23*
КДРПЖ, см	2,77 ± 0,16	2,38 ± 0,03*	2,84 ± 0,18	2,24 ± 0,04
КСРПЖ, см	1,90 ± 0,16	1,50 ± 0,18	1,87 ± 0,14	1,52 ± 0,03
ТЗСЛЖ, см	1,26 ± 0,14	1,13 ± 0,09	1,23 ± 0,15	1,09 ± 0,05
ТМЖП, см	1,14 ± 0,09	1,06 ± 0,04	1,12 ± 0,11	1,01 ± 0,02

Примечание: * $p < 0,05$

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая группа (n=23) получила препарат из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция — фелодипин (фелодип) в дозе 5–10 мг/сут; вторая группа (n=25) препарат из группы недигидропиридиновых антагонистов кальция — верапамил (верогалид EP 240) в дозе 120–240 мг/сут, помимо антагонистов кальция больные получали базисную терапию ХОБЛ (GOLD, 2006). В группу контроля вошли 20 пациентов без АГ и ХОБЛ. До лечения у пациентов с АГ и ХОБЛ не наблюдалось статистически значимых различий изучаемых показателей.

В течении месяца регулярного приема наметилась тенденция к снижению АД. У пациентов 1-ой группы на фоне приема фелодипина в дозе 5 мг в сутки выявлено снижение систолического АД на 8,5%, снижение диастолического — на 12,6%, у пациентов 2-ой группы, при фармакотерапии верогалидом EP240 в дозе 120 мг в сутки произошло снижение систолического АД на 12,5%, диастолического — на 9,4%.

Результат был расценен, как недостаточная гипотензивная терапия и рекомендовано титрование доз исследуемых препаратов. На фоне регулярного приема 10 мг фелодипина и 240 мг верогалида EP 240 в течение 3 месяцев, целевого уровня АД достигли 95,5% (20) и 92% (22) пациентов соответственно.

На фоне лечения выявлены достоверные изменения морфофункциональных параметров миокарда. При лечении фелодипином 10 мг отмечено снижение СДЛА на 18,5%, на фоне приема верогалида EP 240 мг — на 8,2%, СрДЛА уменьшилось на 13,3% и 21,8% соответственно, КДРПЖ сократился на 15,1% и 22,2%; КСРПЖ уменьшился на 22,1% и 19,8%; изменились эхокардиографические показатели левого желудочка: наметился регресс гипертрофии ЗСЛЖ на 11,4% на фоне приема фелодипина, на 12,4% при лечении верогалидом (см. табл.).

У всех пациентов, принимавших фелодипин 10 мг, наблюдалось статистически значимое увеличение большинства показателей ФВД: ФЖЕЛ выросла на 13,2%, ОФВ1 — маркер прогрессирования ХОБЛ, увеличился на 30,4%, МОС25 — на 26,7%, МОС50 — на 42,5%, МОС75 — на 19,4%. Данный препарат благоприятно действовал на нарушенные параметры функции дыхания и мало влиял на неизмененные показатели ФВД. Наиболее выраженная динамика отмечалась среди показателей, характеризующих бронхиальную проходимость на уровне сегментарных и мелких бронхов (МОС50 и МОС75), что позволяет предположить бронходилатирующий эффект фелодипина с преимущественным влиянием на мелкие бронхи. При терапии верогалидом EP 240 достоверных изменений показателей ФВД не было зарегистрировано.

При изучении динамики уровня адренореактивности рецепторов мембран эритроцитов в обеих группах выявлено изменение показателя бетаадренореактивности, величина которого приближалась к показателям здоровых лиц — $18,0 \pm 4,5$ усл. ед. Так в 1-ой группе, на фоне приема фелодипина величина бетаадренореактивности уменьшилась на 43,9%, аналогичный результат получен и во второй группе, при лечении верогалидом EP 240, что говорит о повышении реактивности бетаадренорецепторов.

Учитывая результаты наблюдения за пациентами с АГ I–II стадии I–II степени и ХОБЛ II стадии, получавших БКК различных химических групп (фелодипин 5–10 мг и верогалид EP240 120–240 мг), сделаны выводы:

1. Монотерапия антагонистами кальция фелодипин 5–10 мг и верогалид EP240 120–240 мг в течение 12 недель позволила достичь целевого уровня АД у 95,5% и 92% соответственно.

2 В результате терапии исследуемыми АК выявлены статистически значимые изменения эхокар-

диографических параметров (снижение СДЛА, Ср-ДЛА, ТЗСЛЖ, ТМЖП и др.), свидетельствующие в пользу регресса ремоделирования миокарда.

3. На фоне приема фелодипа 10 мг в течение 3 месяцев выявлено достоверное увеличение большинства показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅), предполагающее бронходилатирующий эффект.

4. Прием фелодипина 5–10 мг и верогилида ЕР240 120–240 мг в течение 12 недель у больных АГ и ХОБЛ способствует изменению вегетативного баланса с активацией симпатического звена регуляции, что имеет важное значение для базисной фармакотерапии ХОБЛ.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОТ ТИПА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ромащенко О. В.

Медицинский факультет, Белгородский государственный университет, Белгород, Россия

С целью повышения эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) проводили рандомизированное, открытое, контролируемое исследование 105 больных (66 мужчин и 39 женщин) с I и IIА стадиями ХСН с сохраненной систолической (нарушенной диастолической) функцией левого желудочка, I–III функционального класса (ФК). ХСН явилась осложнением гипертонической болезни, сочетанной с ИБС. Средний возраст пациентов составил $65,6 \pm 1,1$ лет. Больных делили на группы в зависимости от варианта проводимой фармакотерапии: 55 пациентов, которые принимали средства базисной терапии (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, диуретики) и 50 больных, которые дополнительно к средствам базисной терапии получали препарат метаболического действия милдронат в дозе 0,5 г/сут. Эффективность лечения оценивали по стандартным критериям улучшения клинико-гемодинамического состояния и снижения ФК; степень достижения клинического эффекта от максимально возможного у каждого пациента определяли по комплексу показателей с расчетом коэффициента эффективности лечения ($K_{эл}$) в процентах согласно разработанному нами способу. Период наблюдения составил до 30 дней.

Лечение больных ХСН средствами базисной терапии приводило к улучшению их клинического состояния в виде уменьшения выраженности одышки, явлений легочного застоя, общей слабости; $K_{эл}$ составил $51,37 \pm 3,54\%$. Включение милдроната в

состав комплексной терапии ХСН влияло на повышение эффективности лечения ($F_{\phi} = 12,77$, $F_{кр} = 3,98$, $p < 0,001$) за счет ускорения снижения функционального класса пациентов кардиологического профиля на 3–4 дня, потенцирования гипотензивного, антиишемического эффектов базисной терапии ХСН. $K_{эл}$ данного варианта фармакотерапии составил $69,49 \pm 2,79\%$ ($p < 0,001$).

Выявили неодинаковую чувствительность больных к назначению милдроната в зависимости от типа центральной гемодинамики: наиболее эффективным явилось назначение метаболического корректора пациентам с эукинетическим типом гемодинамики и наименее эффективным — пациентам с гипер — и, особенно, гипокинетическими типами центральной гемодинамики (прогностический коэффициент составил +3, —1 и —6 соответственно; коэффициент информативности признака 1,21). Т. о. для повышения эффективности комплексного лечения ХСН наиболее целесообразным является назначение милдроната пациентам с эукинетическим типом центральной гемодинамики.



ИЗУЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ИНТЕЛЛАН» СИРОП, У БОЛЬНЫХ С АСТЕНОНЕВРОТИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ НА ФОНЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (3 ФАЗА)

Руднев С. Г.

Курс традиционных методов лечения и физиотерапии, кафедры семейной медицины ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение: Распространенность астено-невротических состояний у больных соматическими заболеваниями остается высокой. Терапевтическая эффективность лечения этих заболеваний — низкая. Поэтому разработка и внедрение лекарственных препаратов по данной нозологии является актуальной задачей здравоохранения.

Основными препаратами лечения астено-невротических состояний являются препараты общеукрепляющего, активизирующего и седативного действия. Эти средства обладают определенными преимуществами и недостатками.

Преимуществами препаратов растительного происхождения является отсутствие токсического действия, расслабляющего эффекта, привыкания к ним, а также доступность и относительная дешевизна. Таким средством может быть препарат Интеллан, являющийся экстрактом лекарственных трав (Гингко двудольный, Центелла азиатская, Херпестис монниера, Эмблика лекарственная, Кориандр посевной, Амомум шиловидный) богатых аминокислотами, которые действуют как возбуждающие нервно-трансмиссионные вещества. Интеллан содержит аспаргиновую кислоту, глютаминовую кислоту; терпонин, лизин, аланин, гистидин, метионин, валин, фенилаланин, лейцин, изолейцин, цистеин.

Цель и задачи исследования. Цель исследования состоит в оценке эффективности и безопасности препарата Интеллан сироп при лечении астено-невротических состояний у больных с соматическими заболеваниями. Сравнительное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы исследования. Критерии включения в исследование: больные с астено-невротическими состояниями (повышенная утомляемость, ухудшение памяти, апатия, расстройства сна), возникшие вследствие перенесения ими, сердечно-сосудистых заболеваний, гепатита, гастрита, язвенной болезни желудка и др; мужчины и женщины в возрасте от 18–60 лет; оценка по принципу «общая астения» субъективной шкалы оценки астении MFI-20 > 12 баллов.

Для проведения исследования были сформированы 2 группы пациентов: основная и контрольная в количестве по 30 человек в каждой. Основная принимала Интеллан сироп, контрольная принимала Ново-пасит в сиропе. Всем пациентам перед включением в исследовательские группы были проведены обследование соматического, неврологического и психического статуса, необходимые лабораторные и инструментальные исследования.

Прием Интеллана в основных группах проводился в соответствии со стандартной схемой лечения в течение 4-х недель — по 1 чайной ложке 2 раза в день после еды, утром и вечером.

Группы контроля принимали препарат Ново-Пасит (производства фирмы Ivax Pharmaceuticals, Чешская республика) сироп по 2 чайной ложке (10 мл) 2 раза в день после еды.

Оценка клинической эффективности Интеллана проводилась по результатам статистической обработки данных динамического наблюдения основной и контрольной групп. Проанализирована скорость наступления терапевтического эффекта в обеих группах.

Достоверность полученных результатов отражена в сопоставлении данных основной и контрольной групп.

Наряду с этим, тяжесть астено-невротической симптоматики оценивалась по шкале Гамильтона, состоящей из 14 признаков. При сумме баллов равной менее 18 баллов оценена как легкая степень болезни, 19-25 баллов — средней тяжести, 25 баллов и выше — о тяжелой степени болезни.

По каждому пункту шкалы устанавливалась оценка по следующему критерию: 1 — отсутствие, 2 — в слабой степени, 3 — в умеренной степени, 4 — в тяжелой степени, 5 — в очень тяжелой степени

Выводы: Интеллан сироп является сбалансированным препаратом из растительных экстрактов, богатых биоактивными алкалоидами, флавоноидами, сапонинами, гликозидами, аминокислотами, витаминами и важными микроэлементами.

Препарат усиливает функцию памяти, умственную деятельность, активизирует нейротрансмиттерные центры, подавляет беспокойство и депрессию.

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Сидоренкова Н. Б., Москвитина И. В., Кочура В. И., Танков В. И., Можевикина Е. В., Манукян А. В.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

МУЗ «Городская больница № 12», Барнаул, Россия

Введение. Нарушение секреции соляной кислоты является одним из механизмов возникновения ряда кислотозависимых заболеваний, к числу которых относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, симптоматические язвы. Контроль кислотной продукции является неотъемлемым компонентом лечения всех перечисленных заболеваний [1]. Среди антисекреторных препаратов в настоящее время преимущественно используются ингибиторы протонной помпы, а также инъекционные формы блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в связи с их низкой стоимостью. Вопрос о рациональном и экономическом применении антисекреторных препаратов с целью контроля кислотной продукции при лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями до настоящего времени является окончательно не решенным [2, 3].

Целью исследования явилась сравнительная оценка клинической и фармакоэкономической эффективности при использовании различных схем лечения антисекреторными препаратами у больных с кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения, а также оценка эффективности периоперационной профилактики синдрома Мендельсона и профилактики стрессовых язв.

Материалы и методы. Обследовано 156 пациентов (75 мужчин, 81 женщина) средний возраст составил $34,6 \pm 11,5$ лет. Из них с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — 66 пациентов (42,4%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — 10 (6,4%), острым панкреатитом — 52 (33,4%) и 28 (17,8%) пациентов — с целью периоперационной профилактики синдрома Мендельсона и профилактики стрессовых язв.

Оценивалась эффективность лечения при применении 2 режимов терапии:

1 внутривенная инфузия омепразола (улькозол, лосек) в дозе 40 мг один раз в сутки (у 50% пациентов с каждым вариантом нозологии)

2 внутривенная инфузия фамотидина (квамтел) в дозе 20 мг 2—3 раза в сутки (у 50% пациентов с каждым вариантом нозологии).

Антисекреторные препараты для лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе осложненных кровотечением, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и острым панкреатитом применяли в виде ступенчатой терапии с последующим назначением омепразола внутрь (40 мг в сутки). Для профилактики синдрома Мендельсона (попадание кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии) и для профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с септическими заболеваниями проводилась только внутривенная инфузия в течение 1—5 дней.

Оценивали клиническую эффективность терапии, а также динамику эндоскопической картины. Клиническую эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

1 отличная — улучшение состояния, с полным исчезновением симптомов и/или эндоскопических признаков заболевания и необходимости дополнительной терапии;

2 хорошая — улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости дополнительной терапии;

3 отсутствие эффекта — отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной или другой терапии.

Положительный клинический эффект профилактического применения антисекреторных средств включал отсутствие развития синдрома Мендельсона и стрессовых язв.

Фармакоэкономический анализ проводили по методу «минимизации затрат», а также с расчетом показателя «стоимость/эффективность» (CER) по формуле: $CER = C/Ef$, где C — прямые медицинские



затраты на 1 пациента в рублях, Ef — эффективность лечения в процентах [4].

Результаты и обсуждение. Положительный клинический эффект суммарно по всем нозологическим формам при лечении омепразолом был отмечен у 75 (96 %) пациентов в среднем на 2—3 сутки, побочные эффекты препарата не наблюдались.

При использовании фамотидина продолжительность инфузионного применения препарата для получения положительной динамики в среднем составила 5 суток. Отличная и хорошая клиническая эффективность была отмечена у 47 (60 %) пациентов. Неблагоприятная побочная реакция в виде головной боли была зарегистрирована у одного пациента.

Положительный клинический эффект профилактического применения антисекреторных средств (отсутствие развития синдрома Мендельсона и стрессовых язв) отмечен в 100 % случаев при использовании как омепразола, так и фамотидина.

Методом «минимизация затрат» были определены расходы на лекарственную стартовую терапию стационарных больных инфузионными формами антисекреторных препаратов с учетом суточной дозы (для улкозола, лосека — 40 мг, для кваматела минимально — 40 мг). Выявлено, что самая низкая цена суточной дозы у кваматела (Gedeon Richter, Венгрия) — 152,0 руб. а самая высокая у лосека (Astra Zeneca, Великобритания) — 365,0 руб. Цена суточной дозы улкозола (Laboratorios Vago, Аргентина) составила 250,0 рублей. Затраты на лечение 60 больных квамателом в дозе 20 мг внутривенно 2 раза в сутки в течение 5 дней без учета расходных материалов (46 000 рублей) были равны затратам на лечение та-

кого же количества больных улкозолем в дозе 40 мг в/в один раз в сутки в течение трех дней при получении одинакового клинического эффекта. С учетом расходных материалов стоимость курса лечения квамателом превышала стоимость курса лечения улкозолем. Соотношение «затраты/эффективность» составило для кваматела 988, для лосека — 889, для улкозола — 609. Использование ингибиторов протонной помпы является затратно выгодным. Чем ниже соотношение стоимость/эффективность, тем большую экономическую отдачу имеет предлагаемая схема лечения и тем меньше затраты на лечение.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о сопоставимой эффективности омепразола и фамотидина в профилактике синдрома Мендельсона и стрессовых язв. Отмечено фармакоэкономическое преимущество омепразола в сравнении с фамотидином при лечении больных гастроэнтерологического профиля с кислотозависимыми состояниями.

Литература:

1. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Литтерра. — 2003. — С. 266 — 276.
2. Бурков С. Г. Современные подходы к терапии кислотозависимых заболеваний // русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15. — №6. — С. 1 — 4.
3. Dean B. B, Gano A., Knight K. et al. Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание, 2008 — Том 1. — № 3. — С. 176-183.
4. Петров В. И. Прикладная фармакоэкономика // М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 336 с.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА

Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В., Кондакова Н. В., Зальцман А. Г.

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия,

НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД, Барнаул, Россия

Введение. Согласно современным рекомендациям, пролонгированные антагонисты кальция относятся к средствам первого ряда в лечении артериальной гипертензии (АГ) [1]. В то же время, широкое использование в реальной клинической практике оригинальных антагонистов кальция, доказавших свою эффективность по влиянию на прогноз больных с АГ, ограничивает высокая стоимость препаратов и фармакоэкономическая затратность [2]. В связи с этим, для практического здравоохранения наибольшую значимость имеет определение фармакоэкономической эффективности по «мягким» клиническим точкам, к которым относят степень изменения артериального давления (АД), гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, что позволяет обосновать включение пролонгированных антагонистов кальция в лекарственный формуляр лечебного учреждения [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакоэкономической целесообразности пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда при артериальной гипертензии по «мягким» клиническим точкам.

Материалы и методы. В открытое проспективное рандомизированное параллельное исследование было включено 260 пациентов, из них — 154 женщины и 106 мужчин с АГ 1–2 степени. Возраст пациентов составил от 35 до 65 лет, длительность заболевания — от 1 года до 15 лет. Все пациенты имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. После 3–5-дневного отмывочного периода больные были разделены на группы, сопоставимые по основным клиническим характеристикам. Пациентам I группы был назначен нифедипин SL (Адалат SL Bayer, Германия) в дозе 20 мг 2 раза в день, пациентам II группы — исрадипин (Ломир, Novartis Pharma, Швейцария) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, пациентам III группы — верапамил SR (Изоптин SR, Knoll AG, Германия) в дозе 120 мг однократно в сутки, паци-

ентам IV группы — амлодипин (Норваск, Pfizer, США) в дозе 5–10 мг однократно в сутки. В течение 2 недель ежедневно регистрировали клиническое АД, а также частоту сердечных сокращений (ЧСС). Перед распределением по группам и через 12 недель наблюдения проводили суточное мониторирование АД помощью аппаратов ТМ 2421 (A&D, Япония), эхокардиографию — на аппарате «Acuson 128XP10» (США), исследование липидного спектра плазмы, базального уровня глюкозы и креатинина плазмы на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия), а также микроальбуминурии количественным прямым иммунотурбодиметрическим методом (μ ALB-TURBI, SPINREACT). Фармакоэкономический анализ проводили с расчетом показателя «стоимость/эффективность» (CER) по формуле: $CER = C/E_f$, где: CER — показатель «затраты/эффективность», отражающий затраты, приходящиеся на больного с достигнутым эффектом лечения, C — прямые медицинские затраты на 1 пациента, E_f — эффективность лечения [3]. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$ по критерию Фишера.

Результаты и обсуждение. Через 2 недели применения пролонгированных антагонистов кальция, дозы которых титровали по ходу исследования, клиническое среднее АД под влиянием нифедипина SL снизилось на 11,5%, исрадипина — на 10,4%, верапамил SR — на 9,0%, амлодипина — на 10,4%. При этом целевого уровня АД достигли 61,5%, 63,0%, 68,4% и 63,0% пациентов соответственно. При отсутствии удовлетворительного гипотензивного эффекта и/или развитии нежелательных реакций отменяли препарат. Исследование продолжили 178 пациентов. Через 12 недель использования пролонгированных антагонистов кальция отмечено статистически значимое снижение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД, а также «нагрузки давлением» как в дневные, так и в ночные часы.



До начала лечения у 161 больного (62%) выявлена гипертрофия левого желудочка. Через 12 недель лечения не отмечено достоверных структурных изменений миокарда, а также параметров, характеризующих систолическую функцию левого желудочка. При этом, на фоне использования верапамила SR и амлодипина отмечено увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) на 12,8% ($p=0,04$) и 11,6% ($p=0,04$), что свидетельствует о положительных изменениях показателей расслабления левого желудочка и улучшения его диастолической функции.

У 132 пациентов (50,7%) с артериальной гипертонией высокого риска имелась микроальбуминурия. Через 12 недель терапии пролонгированными антагонистами кальция в I-IV группах больных микроальбуминурия статистически значимо уменьшилась на 23,1% ($p=0,04$), 21,5% ($p=0,05$), 26,5% ($p=0,04$) и 35,0% ($p=0,01$) соответственно. Показатели креатинина плазмы крови достоверно не изменились.

Применение нифедипина SL, исрадицина, верапамила SR и амлодипина не привело к значимому изменению содержания базального уровня глюкозы крови, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. В то же время, индекс атерогенности, отражающий соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности, достоверно уменьшился в I-IV группах (на 6,5%, $p<0,05$, 5,2%, $p<0,05$, 5,5%, $p<0,05$ и 5,4%, $p<0,05$).

Учитывая стоимость упаковок каждого из использованных средств, а также среднюю суточную дозу, которая для адалата SL составила $42,0 \pm 3,0$ мг, ломира — $7,7 \pm 0,4$ мг, изоптина SR — $217,4 \pm 7,0$ мг, норваска — $8,0 \pm 0,5$ мг, была рассчитана стоимость 12-недельной монотерапии пролонгированными антагонистами кальция (1352,1 руб., 2494,8 руб., 547,8 руб., 1685,0 рублей соответственно). С учетом полученной стоимости лечения, а также с учетом влияния препаратов на показатели среднесуточного АД, диастолической функции левого желудочка, микроальбуминурии, индекса атерогенности, выбранных для фармакоэкономического анализа, был рассчитан интегративный показатель фармакоэкономической эффективности — как сумма коэффициентов «стоимость/эффективность» по выбранным показателям, соотношенная к их числу. Наиболее низкие коэффициенты «стоимость/эффективность» по влиянию на все показатели, выбранные для фармакоэкономического анализа, получены при использовании верапамила SR, а наиболее высокие — исрадицина. Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция нифедипин SL и амлодипин имеют сопоставимые интегратив-

ные коэффициенты фармакоэкономической эффективности.

Выводы. Таким образом, пролонгированные антагонисты кальция оказывают выраженное гипотензивное действие, уменьшают микроальбуминурию, индексы атерогенности, а верапамил SR и амлодипин — выраженность диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска. С учетом влияния на основные клинические показатели, выбранные для фармакоэкономического анализа, наиболее затратным является пролонгированный антагонист кальция исрадицин. Верапамил SR имеет фармакоэкономические преимущества среди изученных пролонгированных антагонистов кальция при лечении пациентов с артериальной гипертонией высокого риска.

Литература:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). — 2008. — 7 (6) — 32 с.
2. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Фармакоэкономический анализ артериальной гипертонии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2003. — № 8. — С. 10-18.
3. Леонова М. В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 4. — С. 18-22.
4. Сидоренкова Н. Б., Манукян А. В. Артериальная гипертония и антагонисты кальция // М.: МАКС-Пресс, 2005. — 428 с.

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

Сидорова И. С., Белопольская Х. А., Шахгиреева Л. С., Паскачев А. Б.

Кафедра акушерства и гинекологии ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова, поликлиника № 66 ВАО, Москва, Россия

Введение. Бактериальный вагиноз (БВ), обусловленный условно-патогенными микроорганизмами (золотистым стафилококком, кишечной палочкой, клебсиеллой, синегнойной палочкой и протеем), является сопутствующим заболеванием у больных с урогенитальной инфекцией, который нуждается в антимикробной терапии, а традиционно используемые антибиотики не всегда эффективны в лечении инфекции нижних половых органов.

Цель. Повышение качества лечения БВ, на основе совершенствования патогенетических способов антимикробной терапии с помощью применения поливалентного пиобактериофага (ППФ) у 42 больных, из них с непереносимостью и побочным действием антибиотиков у 34 больных, что составило 43,5% случаев.

Материал и методы. Лечение с помощью ППФ, содержащего фаголизат различных видов микроорганизмов, проводили у женщин возраста $46,8 \pm 3,9$ лет. Вагиноз был выявлен в 23,6% случаев. ППФ применялся однократно *per os* в количестве 30,0 мл с одновременным введением его во влагалище в виде орошений и тампона сроком на 6–7 час. в течение 5–7 дней. Выявление фага в отделяемом влагалища определяли методом агаровых слоев по Грациа. Определение фагочувствительности бактерий проводили по методу Аппельмана.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что литическая активность ППФ в отношении 122 штаммов условно-патогенной микрофлоры влагалища, выделенных от 78 больных с БВ, была достаточно высокой и составляла от 55% до 76%. Известно, что фаги могут применяться вместе с антибиотиками и иммунопрепаратами, но в отличие от антибиотиков не подавляют нормальную микрофлору больного организма, а широкий диапазон действия фагов обеспечивает эффективность даже при наличии антибиотикорезистентных возбудителей (1–5). При сравнительной оценке критерия клинической эффективности лечения при помощи ППФ и антибиотиков (36 больных) показало восстановление нормобиоценоза влагалища в 77,4% и 34,6%, со-

ответственно, но наличие побочных проявлений — 42,3% отмечено только при лечении антибиотиками. Далее нами были исследованы некоторые показатели противoinфекционного иммунитета у женщин с БВ. Состояние гуморальных и клеточных показателей иммунной защиты определяли до и после курса восстановительной терапии антибиотиками или гомологичными лечебными бактериофагами.

Было установлено, что до начала лечения у женщин с данной патологией определяется состояние напряженности отдельных показателей неспецифической резистентности. Так, уровень фагоцитарной активности полинуклеарных лейкоцитов периферической крови возрастал с 75% в норме до 86% ($p < 0,01$) параллельно с усилением в цитоплазме нейтрофилов окислительно-восстановительных микробицидных процессов (НСТ-тест) и возрастанием относительного содержания активных лейкоцитов с 10,2% до 16,4% ($p < 0,01$). Состояние напряженности иммуногенеза также находит подтверждение в статистически значимом ($p < 0,01$) увеличением в крови В-лимфоцитов с 14% до 24%, а также гиперпродукцией антител классов IgA с 3,4 г/л до 7,0 г/л, физиологическая роль которых заключается в защите слизистых оболочек, в т.ч. и урогенитального тракта. Одновременно, в крови больных вагинозом значительно повышено относительное содержание IgM (с 2,8 г/л до 4,1 г/л; $P < 0,01$), что также подтверждает наличие в организме персистирующего инфекционного процесса микробного происхождения.

Сравнительный анализ двух апробированных способов терапии вагиноза свидетельствует о наличии однонаправленной положительной динамики нормализации клеточных и гуморальных показателей иммунитета в динамике лечения, независимо от способа терапии: применения антибиотиков или гомологичных лечебных фагов. Это обеспечивает возможность выбора рациональной терапии, учитывая наличие противопоказаний к назначению антибиотиков, либо использование альтернативного метода биологической терапии инфекционной патологии с помощью пиобактериофагов, тем более, что оба ис-



следованных способа достаточно высоко эффективны и могут быть терапией выбора лечения бактериального вагиноза.

Показатели качества жизни (КЖ) у пациенток с урогенитальной инфекцией, оценивались нами по данным клинической эффективности лечения антибиотиками и бактериофагами с учетом рассмотрения физического и психологического компонентов здоровья, где расценивались значения более высоких баллов, как свидетельство повышения уровня качества жизни. С этой целью использовался адаптированный нами опросник по КЖ пациентов (SF-36. — Health Status Survey), подготовленный компанией «Эвиденс», в который включены другие наиболее специфические, на наш взгляд, факторы для определения КЖ у пациенток с БВ на фоне урогенитальной инфекции. В среднем, физический компонент здоровья до лечения антибиотиками и фагами составлял: $33,6 \pm 2,5$, а после лечения — $43,1 \pm 2,1$ и $48,8 \pm 2,2$ балла, соответственно. Психологический компонент здоровья до лечения составлял $37,2 \pm 3,3$ балла, а после применения антибиотиков — $47,7 \pm 3,7$ балла; бактериофагов — $59,4 \pm 4,1$ балла. Все показатели по сравнению с данными до лечения были статистически достоверны, где $P < 0,001$.

Заключение. Таким образом, у пациенток с бактериальным вагинозом, обусловленным условно-патогенными микроорганизмами, основополагающей врачебной тактикой в условиях поли-

клинической практики является превентивная и активная терапия, направленная на расширение возможностей антибактериальной терапии. Усовершенствована и внедрена индивидуализированная схема лечения бактериального вагиноза с использованием поливалентного иообактериофага, позволяющая повысить качество жизни пациенток и обеспечить высокоэффективный процесс оказания медицинской помощи, направленный на более совершенное восстановление трудоспособности при данном заболевании в условиях поликлиники.

Литература:

1. Асланов Б.И., Фаев Р.Х., Зуева Л.П. Пути использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. // Журн. микробиол. — 2003. — № 5. — С. 72-76.
2. Дарбеева О.С. Опыт использования адаптированных препаратов бактериофагов в урологическом стационаре. Биопрепараты. — 2002. — № 1. — С. 13-17.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб: ООО «Нева-Люкс», 2001.—363 С.
4. Лазарева Е.Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиоценозов при гнойно-воспалительных процессах. — Дисс. д. м. н. — М., — 2007. — 20°С.
5. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний. Дисс. канд. биол. наук. — Москва. — 2003. — 101 С.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ЦИТАЛОПРАМА

Сизова Ж. М., Лapidус Н. И.

Курс фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача при кафедре семейной медицины ФГПОВ, Москва, Россия

Введение. Депрессивные расстройства являются одной из наиболее распространенных форм психической патологии, в том числе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, наиболее частым осложнением которых является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Согласно литературным данным частота встречаемости депрессий при ХСН составляет до 77,5% среди госпитализированных больных и до 42% в амбулаторной практике. Возникновению депрессии при ХСН у такой кате-

гории больных способствует множество различных факторов, таких как этиология заболевания, социальное положение, пол, возраст. Развитие депрессий приводят к ухудшению качества жизни, прогноза и снижению функционального класса заболевания.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности препарата циталопрам у больных ХСН с депрессивными расстройствами.

Материал и методы: В исследование были включены 18 больных (14 мужчин и 4 женщины в

возрасте от 18 до 75 лет) ХСН II—III функционального класса (ФК) с фракцией выброса $\leq 45\%$. Причиной развития ХСН явилась ишемическая болезнь сердца у 78 % больных, артериальная гипертензия у 11 % и дилатационная кардиомиопатия у 11 %. Обязательным условием для включения больных в исследование явилось наличие клинически выраженной депрессии. Всем больным проводилась оценка ФК ХСН в соответствии с классификацией ОССН, 2002; определение дистанции шестиминутной ходьбы, гемодинамических показателей сердца, оценивалась безопасность препарата с помощью биохимического анализа крови в динамике. Оценка качества жизни проводилась по балльной системе в соответствии с Миннесотским опросником (МО) качества жизни больного ХСН; определялась самооценка больным своего самочувствия. Для этой цели использовалась шкала тревоги и депрессии (HADS). В исследование включались пациенты, набравшие по данной шкале 8 и более баллов. С целью оценки переносимости и безопасности терапии циталопрамом учитывались нежелательные явления, изменения в лабораторных показателях крови.

В исследование не включались больные, у которых имелись суицидальные мысли, снижение психического статуса как последствие острого нарушения мозгового кровообращения, а также с признаками психической патологии.

Все больные были разделены на 2 группы открытым рандомизированным способом. Циталопрам назначался пациентам I группы в начальной дозе 20 мг 1 раз в сутки перед приемом пищи, через 4 недели доза увеличивалась до 40 мг при необходимости. Вторая группа была контрольная, пациенты в ней циталопрам не получали.

Все больные находились на подобранной базовой терапии ХСН: ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, антиагрегантами, при необходимости — диуретическими лекарственными средствами и сердечными гликозидами.

Оценка динамики состояния пациентов в обеих группах проводилась через 12 и 24 недели лечения.

Критерием эффективности циталопрама являлись снижение суммы баллов на 50 % и более от исходных значений по шкале HADS, улучшение качества жизни по данным МО.

Результаты: Лечение циталопрамом полностью завершили 17 больных (94 %). 1 пациент (6 %) умер, причина смерти — острый инфаркт миокарда на 54 день наблюдения. У 6 больных (67 %) циталопрам применялся в дозе 20 мг в сутки, у 3 (33 %) — 40 мг в сутки.

До начала лечения средний ФК ХСН у больных I группы составил 2,2, у больных II группы — 2,1. Пройденное расстояние по данным 6-минутного теста ходьбы составило 381,4 м и 390,4 м у больных I и II групп соответственно.

Через 12 недель лечения у больных ХСН I группы отмечалась положительная динамика в виде уменьшения частоты симптомов тревоги и депрессии, таких как напряженность, страх, внезапное чувство паники и т. д. Это подтверждалось данными оценки по шкале HADS: количество баллов снизилось на 50 % и более у 67 % больных ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ показателей самооценки больных своего самочувствия показал, что улучшение симптоматики отмечалось в начале второй недели лечения.

Достоверной динамики ФК ХСН, толерантности к физической нагрузке и гемодинамических показателей не отмечено.

Ни у одного больного II группы не было отмечено снижения баллов по шкале HADS на 50 и более %.

К 24 неделе лечения циталопрамом у больных I группы отмечалось дальнейшее снижение баллов по шкале HADS. Улучшение качества жизни было отмечено и по данным МО у 68 % больных. Во II группе достоверного снижения баллов по шкале HADS и МО отмечено не было.

Переносимость циталопрама была хорошей. Нежелательные явления наблюдались у 3-х пациентов и проявлялись умеренно выраженной сонливостью в дневное время. Сонливость прошла в течение 2—4 дней лечения и не послужила причиной отмены препарата.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о хорошей эффективности и переносимости циталопрама в терапии депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. Рекомендуемые дозы составляют 20—40 мг в сутки в зависимости от степени выраженности депрессивных расстройств при продолжительности терапии не менее 24 недель.



ПРОНОРАН В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Сизова Ж. М., Липидус Н. И

Курс фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача при кафедре семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Одной из наиболее частых жалоб больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с которыми встречаются врачи в повседневной практике, является нарушение памяти. Доказано, что артериальная гипертензия (АГ) увеличивает риск развития сосудистых когнитивных расстройств на 40 %, что особенно заметно в старшей возрастной группе. ХСН у пожилых достоверно ассоциирована с нарушениями когнитивной функции, увеличивая их риск в 1,96 раза. Более того, снижение когнитивной функции оказывает достоверное влияние на показатели смертности у больных ХСН старше 65 лет и рассматривается как независимый фактор риска смерти при данном заболевании.

В связи с этим проблема когнитивных расстройств у больных с ССЗ, в большинстве случаев развивающихся в пожилом возрасте, является одной из наиболее актуальных и значимых.

Под когнитивными (познавательными) функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Возрастные расстройства поведения складываются из нарушения внимания, неспособности к концентрации, снижению мотивации и расстройств памяти, что приводит в конечном счете к снижению активности и уверенности в себе.

Наиболее перспективными в отношении положительного когнитивного эффекта является агонисты дофамина, к которым относится проноран (пирибедил), обладающий дополнительным пресинаптическим агонизмом к α_2 -адренорецепторам.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости пронорана у амбулаторных больных с ССЗ в возрасте от 50 до 70 лет с синдромом умеренных когнитивных нарушений.

Материал и методы. Проведен скрининг 60 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет (муж. — 38, жен. — 22, ср. возраст — $64,8 \pm 3,7$ лет), страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями: АГ, ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС). 28 больных перенесли в анамнезе острый инфаркт миокарда, 14 — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У 31 больного течение ССЗ осложнилось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–III ФК.

Для оценки наличия и степени выраженности когнитивных нарушений были использованы краткая шкала исследования психического статуса и тест рисования часов. На основании результатов проведенных тестов были отобраны 38 больных ССЗ с УМР. Все больные были разделены на 2 группы. 1 группа больных ($n=15$, муж. — 9, жен. — 6, ср. возраст — $65,6 \pm 2,9$ лет) получала проноран в дозе 50 мг однократно в сутки, из них 8 больных в виде монотерапии, 7 — в сочетании с ранее назначенными сосудистыми и ноотропными препаратами. Больные 2-й группы ($n=23$, муж. — 13, жен. — 10, ср. возраст — $64,1 \pm 2,6$ лет) находились на традиционной терапии по поводу основного заболевания, 13 из них получали «ноотропы», 8 больных по поводу нарушения когнитивной функции не лечились. Длительность наблюдения составила 12 недель.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась через 4 и 12 недель от начала лечения: оценивалось, изменилось ли состояние пациентов на фоне принимаемого лечения, проводилось повторное нейропсихологическое тестирование (MMSE, тест рисования часов).

Диагностическими критериями синдрома УКР являются предъявление жалоб на снижение памяти, внимания, умственной работоспособности, на повышенную утомляемость, забывчивость, результаты MMSE от 25 до 27 баллов при любом результате теста рисования часов или результат MMSE более 27 баллов при тесте рисования часов менее 9 баллов.

Оценка безопасности и переносимости пронорана проводилась на протяжении всего исследования на основании изучения частоты возникновения нежелательных явлений на фоне приема препарата.

Критерии оценки переносимости: отличная — отсутствие побочных эффектов; хорошая — побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата; удовлетворительная — наличие побочных реакций лёгкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы препарата; неудовлетворительная — наличие побочных реакций требующих отмены препарата, или серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения пронораном у 11 (73,3%) больных 1-й группы по данным краткой шкалы исследования психического статуса количество баллов составило в среднем $25,8 \pm 0,6$ (колебания от 25 до 27 баллов) при любом тесте рисования часов (ср. балл — $9,2 \pm 0,4$); у 4-х (26,7%) больных — $28 \pm 0,8$ баллов при тесте рисования часов менее 9 баллов (колебания от 6 до 8 баллов, в среднем — $8,5 \pm 0,4$). Результаты MMSE и теста рисования часов во второй группе больных составили $26,8 \pm 0,4$ и $8,6 \pm 0,3$ баллов соответственно.

К 4 неделе непрерывного лечения пронораном достоверных изменений психологического статуса у больных с ССЗ отмечено не было. Средний балл по шкале MMSE составил $27,4 \pm 0,8$, тест рисования часов — $8,8 \pm 0,3$ ($p > 0,05$, $p > 0,05$ соответственно). У больных контрольной группы достоверных изменений нейropsychологических показателей также выявлено не было.

Через 12 недель лечения эффективность пронорана составила 73,2%. Средний балл по шкале MMSE

составил $29,4 \pm 0,6$, тест рисования часов — $9,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, у всех больных 1-й группы отмечено улучшение мнестических и психомоторных функций в независимости от приема большими ноотропных препаратов. К 12 неделе наблюдения за больными контрольной группы достоверных изменений нейropsychологических показателей не отмечено: средний балл по шкале MMSE составил $27,1 \pm 0,6$, тест рисования часов — $9,0 \pm 0,4$ ($p > 0,05$, $p > 0,05$ соответственно). Максимальное действие пронорана в коррекции когнитивных нарушений у больных с ССЗ отмечалось к 12 неделе непрерывной терапии.

Переносимость пронорана у 10 (66,7%) больных была отличной, у 4-х (26,6%) — хорошей, у 1 (6,7%) — неудовлетворительной. В качестве нежелательных явлений следует отметить возникновение сонливости у 4-х больных на 2-4 дни лечения. У 3-х больных сонливость была незначительной и умеренно выраженной и проходила к 10-14 дням приема препарата; в одном случае препарат был отменен на 7 день лечения из-за чрезмерной сонливости.

Заключение. Агонист дофамина проноран в дозе 50 мг однократно в сутки достоверно улучшает когнитивные функции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, уменьшает аффективные расстройства, улучшает общее самочувствие больных.

Проноран хорошо переносится, побочные эффекты в виде сонливости были преходящими и, как правило, не требовали отмены препарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНГИБИТОРОВ АПФ С ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Смагулова Г. А., Векленко Г. В., Феоктистова С. И., Мурзалина С. М., Алиев О. М., Агаева Э. Н.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова,
Актобе, Республика Казахстан,

Больница скорой медицинской помощи, Актобе, Республика Казахстан

Введение. Артериальная гипертония (АГ) остается одной из важнейших медико-социальных проблем, являясь причиной инвалидизации и преждевременной смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний у 30% населения развитых стран, в том числе России и Казахстана [1,2]. Ситуация в лечении АГ и ее осложнений изменилась в лучшую сторону с введением в клиническую практику диуретиков и



селективных β -адреноблокаторов, которые показали высокую эффективность. Дальнейшим успехам в лечении сердечно-сосудистых заболеваний способствовали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция. С полным основанием конец XX и начало XXI века можно назвать «Эрой иАПФ». Эти препараты наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом обладают выраженным органопротективным действием [4]. В настоящее время целью антигипертензивной терапии является не только стабилизация цифр АД, но и коррекция изменений в «органах-мишенях», иАПФ вполне отвечают этим требованиям. Немалую роль в контроле АД играет приверженность пациентов лечению, которая зависит от количества принимаемых лекарственных препаратов. Одним из подходов к увеличению приверженности больных АГ терапии является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Монотерапия эффективна лишь у 30–40% больных мягкой и умеренной АГ, поэтому в настоящее время стартовую комбинированную терапию рассматривают как одно из ведущих направлений в лечении АГ [3]. Комбинация иАПФ и тиазидного диуретика является одной из самых распространенных, хорошо изученных и эффективных.

Цель. Оценить клиническую эффективность и провести фармакоэкономический анализ фиксированных комбинаций: лизиноприл (20 мг) + гидрохлоротиазид (12,5 мг) (лизиноприл Н рациофарм) и эналаприл (20 мг) + гидрохлоротиазид (12,5 мг) (энап НЛ 20).

Материал и методы. Сравнение клинической эффективности и переносимости фиксированных комбинаций лизиноприла Н рациофарма и энап НЛ-20 проводилось у больных в возрасте от 22 до 72 лет с неосложненной АГ мягкой и умеренной степени тяжести высокого риска, не достигших целевых значений АД при проведении предшествующей монотерапии. Исследование было слепым, рандомизированным («метод конвертов»), с параллельными группами (по 25 человек в каждой). До проведения всех процедур больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. После 14 дней «отмывочного периода» пациенты в течение 12 недель получали 1 таблетку лизиноприла Н рациофарма и энап НЛ-20 в день, утром. Критерии исключения из исследования: АД $> 180/110$ мм. рт. ст.; сахарный диабет; наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности I–IV функционального класса, злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний; злоупотребление алкоголем, нар-

комания; невозможность длительного наблюдения за больным; беременность. Критериями оценки антигипертензивного действия было снижение уровня диастолического АД до 90 мм. рт. ст. и менее, а также достижение положительный эффекта терапии. Антигипертензивный эффект оценивали через 4 недели (данный срок обоснован фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами изучаемых препаратов, позволяющих им реализовать полный антигипертензивный эффект).

Для фармакоэкономических расчетов в данной работе были использованы только прямые затраты, т. е. средства, израсходованные на лечебно-диагностические мероприятия и лекарственные препараты. С учетом одинаковой схемы лечебно-диагностических мероприятий в каждой группе больных различия в затратах могли быть связаны только со стоимостью лекарственных препаратов. В начале исследования и через 12 недель терапии проводились суточное мониторирование АД (СМАД, Meditech) и эхокардиография (Vivid-i); регистрировалось ЭКГ; исследовались глазное дно, сахар крови натощак, липидный спектр, креатинин, мочевая кислота и электролиты (калий, натрий, магний) крови. Для анализа минимизации затрат была принята одинаковая способностью исследуемых антигипертензивных препаратов снижать диастолическое АД на 10 мм. рт. ст. Показатель цена/эффективность был рассчитан как снижение АД/стоимость дозы, вызывающей это снижение АД. Анализ результатов проводился с использованием теста Dunnett ($\alpha = 5\%$) при сравнении величины показателя после лечения с его исходным значением (пакет статистических программ BMDP).

Результаты и обсуждение. Сравнимые группы практически не различались по демографическим показателям. Целевой уровень АД был достигнут у 82% пациентов, принимавших энап НЛ-20, и у 90% пациентов, принимавших лизиноприл Н рациофарм. Показатель Т/Р, по данным СМАД, для систолического АД в группе больных, получавших лизиноприл Н рациофарм составил 76,6%, энап НЛ-20 — 65,2% ($p < 0,05$). Снижение АД при приеме обоих препаратов не сопровождалось достоверным увеличением ЧСС. Препараты практически в одинаковой степени уменьшали толщину миокарда стенок левого желудочка. Оба препарата не ухудшали липидного спектра, уровня глюкозы в крови и электролитного баланса. Фиксированная комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида по благоприятному влиянию на эластичность артерий несколько превосходит комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида. Это можно связать с тем, что лизиноприл обладает большим, чем эналаприл, сродством к

тканевой ренин-ангиотензиновой системе. Также важно отметить способность лизиноприла более эффективно контролировать АД на протяжении 24 ч по сравнению с эналаприлом, что нашло отражение в лучшем показателе Т/Р — разница составила 11,4% ($p < 0,05$). Фармакоэкономический анализ исследованных комбинированных иАПФ показал, что хотя лизиноприл Н рациофарм имел более высокую стоимость при оценке минимизации, он оказался наименее затратно-эффективным препаратом, так как число больных с положительным клиническим эффектом при лечении этим препаратом было наибольшим.

Выводы. По антигипертензивной активности и способности улучшать эластичность артерий фиксированная комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида превосходит фиксированную комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида. По показателям цена/эффективность фиксированная комбинация

лизиноприла и гидрохлортиазида также превосходит фиксированную комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида.

Литература.

1. Шальнова С. А. Эпидемиология артериальной гипертонии. В кн. Руководство по артериальной гипертонии под ред. Е. И. Чазова и И. Е. Чазовой. Москва «Медиа медика» 2005, 79-94
2. «Об утверждении Программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан на 2007-2009 годы». Постановление Правительства Республики Казахстан от 13 февраля 2007 года N 102
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension and European society of cardiology. J. Hypertens 2007; 25: 1105-87
4. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике (на примере лизиноприла) // Кардиология. 2003, 11: 86-89.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Смирнов М. В., Нанчикеева М. Л., Буланов М. Н., Остапущенко О. С., Гладкая К. Г., Крюкова Е. В.

ВОГУЗ ОКБ, Владимир, Россия

Цель: установить частоту и варианты нарушений ритма сердца у пациентов с метаболическим синдромом и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Материалы и методы: Нами обследовано 53 пациента с метаболическим синдромом, который диагностировался по критериям АТР III. У 18 пациентов ранее были выявлены различные нарушения ритма сердца, в связи с чем получали антиаритмическую терапию. МС часто сочетается с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) и функциональными нарушениями ритма сердца. Для выявления ассоциации между СОАС и нарушениями ритма сердца всем пациентам проведено суточное ЭКГ-мониторирование, кардио-респираторный мониторинг и полисомнография на аппарате Embla.

Результаты: при суточном мониторингировании ЭКГ у 27 (51%) из 53 пациентов были выявлены нарушения ритма сердца — у 18 синдром тахикардии, у остальных 9 пациентов с одинаковой частотой диагностировали различные формы фибрилляции предсердий, наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию. У 9 пациентов

нарушения ритма было выявлено впервые. У большинства пациентов нарушения ритма сердца выявлялись в ночные часы, что позволило заподозрить их функциональный характер, обусловленный синдромом обструктивного апноэ сна. При выполнении диагностической полисомнографии 27 пациентам у 22 выявлен СОАС тяжелой степени, у остальных — средней степени тяжести. Всем 27 пациентам была начата СИПАП терапия. Подбор лечебного давления проводился в ручном режиме СИПАП под контролем полисомнографии. У 15 из 18 пациентов с синдромом тахи-брадикардии, которая сопровождалась у 3 пациентов синусовой и у 4 — атриовентрикулярной блокадами, уже на первом сеансе СИПАП терапии аритмии были купированы. Наджелудочковая экстрасистолия была устарена у всех пациентов. Из 3 пациентов с фибрилляцией предсердий исчезновение приступов отмечено у 2. Однако СИПАП терапия не устранила желудочковых нарушений ритма. В целом по группе антиаритмические эффекты СИПАП терапии отмечены у большинства пациентов с тяжелым СОАС в течение первого месяца.



ца лечения и сохранялись в сроках наблюдения 3–36 месяцев. Еще у 3 пациентов, у которых эпизоды obstructивного нарушения дыхания и аритмии в первую ночь СИПАП терапии не были устранены, они были эффективно купированы в течение последующего наблюдения. Из 18 пациентов, получавших антиаритмические препараты до проведения СИПАП терапии, у 14 на фоне коррекции ночного апноэ они были отменены, еще у 3 пациентов удалось избежать планируемой до проведения СИПАП терапии имплантации кардиостимуляторов. Продолжен прием антиаритмических препаратов лишь у 4 пациентов с органическими нарушениями ритма, а именно,

3 пациента с желудочковой экстрасистолией и 1 — с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне сердечной недостаточности III-IV ФК.

Выводы: у пациентов с метаболическим синдромом отмечается ассоциация между появлением аритмий и СОАС. СИПАП-терапия эффективно подавляет аритмии, ассоциированные с СОАС, что позволяет в ряде случаев уменьшить объем или отменить антиаритмическую терапию. Целесообразно проведение кардио-респираторного мониторинга и полисомнографии у пациентов с метаболическим синдромом для выявления аритмий, ассоциированных с СОАС, и оптимизации их терапии.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА МЕТОПРОЛОЛА И АМЛОДИПИНА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

Степченко М. А., Князева Л. И., Горяйнов И. И., Князева Л. А., Безгин А. В.

ГОУ ВПО «КГМУ Росздрава», Россия, Курск, Кафедра внутренних болезней №1

Введение. Наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией (ИП) является артериальная гипертензия (АГ), которая встречается примерно у 60% больных. В настоящее время стало очевидным, что существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, сердечной недостаточности и АГ) вносит гиперэкспрессия биологически активных веществ — цитокинов. Следует отметить малую изученность данной проблемы при АГ на фоне ИП, что обуславливает перспективность исследований в этом направлении с целью уточнения механизмов прогрессирования поражения сосудистого русла при сочетанной патологии. Это позволит оптимизировать методы терапии, улучшить прогноз и качество жизни больных ИП. В этой связи актуальными являются исследования по изучению эффективности влияния антигипертензивных препаратов на иммунные механизмы формирования АГ, обусловленной ИП.

Цель работы: изучить содержание провоспалительных (ФНО- β , ИЛ-1 ν , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- ν_1) цитокинов в сыворотке крови больных АГ, ассоциированной с ИП, под влиянием терапии логимаксом.

Материалы и методы. Обследовано 126 больных ИП, из них 69 мужчин и 57 женщин в возрасте 39–64 лет (средний возраст $52,4 \pm 1,44$ года). Группу сравнения составили 34 больных эссенциальной АГ II степени. Группа контроля была представлена 30 здоровыми донорами. Базисная терапия больных ИП включала комбинацию средств циторедуктивной терапии (гидреа) с кровопусканиями, а также дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота). Антигипертензивное лечение включало прием логимакса (метопролола сукцинат 47,5 мг + фелодипин 5 мг) в течение 12 месяцев. Содержание сывороточных цитокинов (ФНО- β , ИЛ-1 ν , ИЛ-6, ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем Pgosop «Протеиновый контур» (Россия). ТФР- ν_1 определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech, США).

Результаты и обсуждение. Изучение концентрации провоспалительных цитокинов у больных АГ на фоне ИП установило более высокий уровень провоспалительной цитокинемии в сравнении с показателями больных в группе контроля и больных эссенциальной АГ. У больных АГ на фоне ИП уровень цитокинов провоспалительного действия достоверно превышал значения данных показателей

у больных эссенциальной АГ, в частности, ФНО-6 на 25,4 %, ИЛ-1в на 35,3 %, ИЛ-6 на 48,4 %.

Наиболее высокий уровень исследуемых цитокинов имел место в группе больных АГ на фоне эритремической стадии ИП с признаками миелодной метаплазии селезенки (ПБ ст.). Концентрация изучаемых цитокинов у больных этой группы превышала аналогичные показатели у больных АГ на фоне ПА ст. ИП: ФНО-6 в 1,3 раза; ИЛ-1в в 1,4 раза, ИЛ-6 в 1,8 раза. У больных АГ на фоне I ст. ИП содержание ФНО-6 было в 1,9 раза ($p < 0,01$), ИЛ-1 в 1,8 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 в 2,6 раза ($p < 0,01$) ниже в сравнении с уровнем данных цитокинов при АГ, ассоциированной со ПБ ст. ИП. Максимальный уровень провоспалительной цитокинемии определен у больных АГ с анамнезом ИП более 10 лет (ФНО-6 — $576,4 \pm 23,4$ пг/мл, ИЛ-1в — $376,4 \pm 29,2$ пг/мл, ИЛ-6 — $342,3 \pm 13,7$ пг/мл, $p < 0,01$).

Поскольку известно, что противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении воспалительного ответа, подавляют секрецию провоспалительных цитокинов и регулируют тем самым тяжесть повреждения тканей, представляло интерес изучение их содержания при АГ на фоне ИП. Установлено более высокое содержание ИЛ-10, ТФР- β_1 в сыворотке крови больных АГ, обусловленной ИП, в сравнении с пациентами эссенциальной АГ и группой контроля.

Изучение уровня противовоспалительных цитокинов у больных с различной длительностью ИП показало достоверно более высокое их содержание при ИП с анамнезом заболевания более 10 лет (ТФР- β_1 — $156,6 \pm 2,2$ пг/мл, $p < 0,01$; ИЛ-4 — $91,2 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,05$; ИЛ-10 — $37,2 \pm 2,3$ пг/мл, $p < 0,01$).

Таким образом, у больных АГ, обусловленной ИП, имеет место наличие провоспалительной цитокинемии и увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-10 и ТФР- β_1 , что свидетельствует о значимой роли нарушений цитокинового статуса в формировании АГ у больных ИП.

Оценка клинической эффективности логимакса показала, что у всех больных при регулярном приеме препарата определено снижение АД не менее, чем на 10 %–15 % от исходного уровня.

Изучение динамики провоспалительных (ФНО-6, ИЛ-1в, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10 и ТФР- β_1) цитокинов выявило следующие результаты: прием логимакса на фоне базисной терапии эритремии сопровождался нормализацией исследуемых показателей в группе больных АГ II ст. на фоне I ст. ИП. Достоверное снижение концентрации исследуемых цитокинов выявлено в группе больных АГ II ст. на фоне ПА-ПБ ст. ИП. Менее выраженная динамика изучаемых показателей отмечена у больных АГ с длительностью ИП более 10 лет. Содержание ИЛ-1в в этой группе больных снизилось до $132,2 \pm 2,4$ пг/мл, ФНО-6 до $138,2 \pm 1,8$ пг/мл, ИЛ-6 до $26,4 \pm 3,8$ пг/мл, ИЛ-10 до $16,8 \pm 2,2$ пг/мл, ТФР- β_1 до $114,4 \pm 3,2$ пг/мл, что было в 2,7 раза, 3,3 раза, 1,6 раза, 1,2 раза и 1,4 раза ниже исходных величин.

Вывод. Проведенные исследования показали, что терапия логимаксом у больных АГ, ассоциированной с ИП, наряду с гипотензивным действием обладает корригирующим влиянием на экспрессию ИЛ-1в, ИЛ-6, ФНО-6, ИЛ-10, ТФР- β_1 , являющуюся одним из механизмов прогрессирования АГ, обусловленной ИП, что позволит оптимизировать терапию заболевания, влиять на прогноз.

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Суджибан С., Мерай И. А., Киякбаев Г. К., Моисеев В. С.

Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние небиволола по сравнению с бисопрололом на гемодинамические показатели и переносимость физической нагрузки у больных, после эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Обследовано 32 больного, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в возрасте от 59 до 81 года (средний возраст $71,2 \pm 6,8$). У 94 % больных име-



ла место артериальная гипертония, у 15 больных (47%) — сахарный диабет, фибрилляция предсердий зарегистрирована у 11 пациентов (34%). В стационаре проводилась стандартная терапия ОДХСН. После стабилизации состояния пациентов (на 2–3 сутки) методом простой рандомизации (методом конвертов) назначался небиволол в начальной дозе 1,25 мг (I группа — 18 пациентов) или бисопролол в дозе 1,25 мг (II группа — 14 пациентов) в течение 6 месяцев с титрацией доз, в зависимости от уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Суточная доза небиволола составила 7,2 мг, бисопролола 6,8 мг. Группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим показателям. Клинико-гемодинамическая эффективность оценивалась по частоте повторных госпитализаций, уровню АД, ЧСС, 6-минутному тесту ходьбы (ШМТ) (перед выпиской из стационара и через 6 месяцев) и данным эхокардиографии (ЭХОКГ) (2–3 сутки и через 6 месяцев). Определяли конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСРЛЖ и КДРЛЖ) и фракцию выброса (ФВЛЖ).

Результаты. В I группе отмечено уменьшение систолического и диастолического АД на 14,6% и 12,2% соответственно (от 137,5/86,6 до 117,3/76,0 мм.рт.ст., $p < 0,05$), а в II группе уменьшение составило 10,7% и 14,5% (от 133,8/90,7 до 119,5/77,6 мм.рт.ст., $p < 0,05$). ЧСС в I группе уменьшилась на 15,7% (от 81,5 до 68,7/мин, $p < 0,05$) а в II группе уменьшение составило 18,4% (от 88,0 до 71,8/мин, $p < 0,05$). В I группе увеличение дистанции при ШМТ было более значимым, чем в II группе и составило 24% (с 245 метров до 304 метров, $p < 0,05$) против 13% (с 231 до 263 метров, $p < 0,05$). По динамике ФВЛЖ разница между группами была незначительной. В группе небиволола ФВЛЖ увеличилась на 13% (с 30,2% до 36,5%; $p < 0,05$), бисопролола на 11% (с 32,4% до 36,0%; $p < 0,05$), а КСРЛЖ и КДРЛЖ менялись в обеих группах не существенно. По частоте повторных госпитализаций больных, сравниваемые группы не отличались.

Выводы. Назначение небиволола и бисопролола пациентам, после эпизода ОДХСН приводит к достоверному улучшению гемодинамических параметров. Однако прием небиволола сопровождается более выраженным возрастанием толерантности к физической нагрузке.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ БОЛЬШОГО МЕГАПОЛИСА НА ДИНАМИКУ ИНТЕНСИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD-МОЛЕКУЛ В ПРОЦЕССЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (РБС), ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРОКАМИ ЕГО КЛАПАНОВ ПРОЖИВАВШИХ В Г. МОСКВЕ

Сурнакова Н.Е.

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва, Россия.

Введение. Иммунная система представляет собой комплекс органов и тканей, содержащих иммунокомпетентные клетки, обеспечивающие антигенную индивидуальность и однородность организма путём обнаружения и, как правило, деструкции и элиминации из него носителя чужеродной генетической информации. Как правило, зрелые лимфоциты впервые контактируют с антигеном в периферических лимфоидных органах. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы постоянно циркулируют с кровью и лимфой как между различными

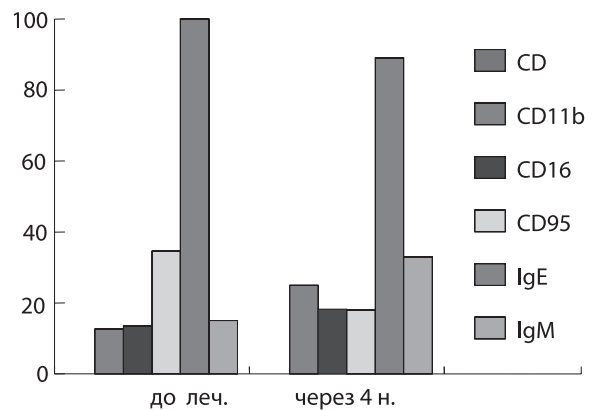
лимфоидными органами, так и в других органах и тканях организма. Такие лимфоциты во-первых, в осуществляют постоянный надзор за индивидуальным антигенным составом организма, а во-вторых, и реализуют межклеточные взаимодействия лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов и других клеток системы иммунобиологического надзора (ИБН), что необходимо для развития и регуляции иммунных реакций. Экспрессия поверхностных маркеров лимфоцитов отражает почти все процессы протекающие в организме, в том числе, патогенетическую фармакотерапию [3–7].

Цель исследования: изучить влияние эффективной патогенетической терапии на субпопуляционный фенотипический состав лейкоцитов и содержание иммуноглобулинов А, М, G, Е в крови у людей с РБС, длительное время проживающих в условиях мегаполиса.

Материалы и методы. Уровень экспрессии CD-молекул лимфоцитов и содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови исследованы у 68 пациентов смешанной группы в возрасте от 60 до 82 лет, с РБС, осложненной пороками его клапанов. Контролем служили данные полученные у 39 условно-здоровых волонтеров, мужчин и женщин, постоянно проживавших в Москве того же возрастного диапазона, что и пациенты группы исследования. Экспрессию CD-молекул изучали на Fxkalibur фирмы BD (США) по методике Jackson A., Warner N.[2]. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке по методу Р. Г. Василова [1].

Результаты и их обсуждение. У пациентов с РБС до курсового лечения выявлены признаки диссоциации в показателях динамики и интенсивности экспрессии CD-молекул различных типов, что позволяет говорить о снижении эффективности системы иммунобиологического надзора. Об этом свидетельствовало подавление экспрессии ее клетками комплекса поверхностных молекул: CD11b (активирующих фракцию С3b1 компонента), CD22 (обеспечивающих адгезию В-лимфоцитов с клетками других типов), CD38 (регулирующих проведение сигнала активации в Т- и В-клетках с участием Са⁺⁺), CD54 (стимулирующих адгезию активированных В-лимфоцитов), CD72 (расположенных на В-клетках всех этапов их созревания), а также HLA-DR (относящихся к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса) (см. рис.). При этом у 80 % пациентов установлена активная фаза ревматизма («острая ревматическая лихорадка»). У остальных 20 % человек, с так называемой «неактивной» фазой РБС, имелись симптомы хронического иммунопатологического процесса. У всех пациентов в 1,8 раза (в сравнении с контролем) была повышена экспрессия рецепторов CD95 (Fas/APO-1). Приведенные факты свидетельствуют о том, что у пациентов проживавших в г. Москве, с одной стороны, тормозится экспрессия дифференцировочных молекул именно тех клеток системы ИБН, которые принимают непосредственное участие в обнаружении и «процессинге» носителей чужеродных антигенов, в презентации их иммунцитам, а также в кооперативной реализации специфических и неспецифических «надзорных» реакций по инактивации, деструкции и/или элиминации патогенных факторов, а с дру-

РИСУНОК. Динамика изменения экспрессии молекул лимфоцитов и содержания иммуноглобулинов в сыворотке больных с РБС в течение 4-х недель адекватной комплексной фармакотерапии



гой — имеются признаки высокой активности иммунопатологического компонента патогенеза болезни. В результате 4-недельного эффективного комплексного лечения пациентов с РБС (включающего, помимо прочего, ампициллин и нестероидные противовоспалительные препараты) достигнута нормализация экспрессии лейкоцитами молекул CD95, обеспечено снижение почти в 2 раза синтеза рецепторов CD25 (являющихся α-цепью рецепторов для ИЛ2, способствующего клональному росту Т-лимфоцитов и реализации клеточного звена иммунитета) и снижение степени лейкоцитоза (рисунок). Несмотря на проводимое лечение, наблюдалось дальнейшее снижение экспрессии лимфоцитами адгезивных молекул CD22 (на 30 %) и CD54 (более, чем в 3 раза), а также активационных рецепторов CD38 (на 15 %). К концу 4 недели лечения пациентов с РБС выявлены: тенденция к уменьшению в сыворотке крови содержания антител к кардиолипинам; неизменившиеся уровни IgA, IgG, IgE и увеличение на 18 % содержания IgM. Это свидетельствует о снижении патогенных эффектов гуморального иммуно-аллергического звена патогенеза ревматической болезни, об уменьшении масштаба вовлечения в процесс апоптоза лимфоцитов, об активации под влиянием IgM системы комплемента, процессов опсонизации, агглютинации, преципитации и лизиса чужеродных антигенных структур в результате эффективной противоревматической терапии. Одновременно с этим, у пациентов с РБС выявлен факт закономерно повышенной (как до начала лечения так и в условиях терапии) экспрессии на лимфоци-



тах молекулы CD16. Это позволяет говорить о повышенной активности у пациентов проживавших в г. Москве механизмов не только неспецифической (перфоринзависимой, мембраноатакующей, свободнорадикальной), но и специфической (антителозависимой) цитотоксичности. Эффективное лечение пациентов с РБС обеспечивало ограничение масштаба и выраженности патогенных эффектов иммуноаллергического и воспалительного звеньев механизма её развития, а также, уменьшение вовлечения лимфоцитов, а также, весьма вероятно, и других клеток в процесс FAS-зависимой цитотоксичности.

Выводы. В целом, выявленные в настоящей работе закономерности изменений экспрессии CD-молекул клеток системы ИБН и уровней Ig в крови в результате эффективного лечения пациентов с РБС, можно рассматривать как один из важных и, возможно, необходимых механизмов восстановления у них гомеостаза организма. Включение показателей экспрессии поверхностных молекул лимфоцитов (оптимально: CD11b, CD22, CD25, CD54, CD72, CD95, HLA-DR) в число исследуемых в практике параметров может повысить объективность оценки состояния здоровья человека проживавшего в г. Москве, а также — характера течения патологии и эффективности лечения пациентов с РБС.

Литература:

1. Васильев Р.Г., Юрин Б.Л., Цычиков Э.Н. и др. Одностадийный иммуоферментный метод количественного определения IgE человека с использованием моноклональных антител. // Иммунология. — 1989, N1, — С. 77-81.
2. Jackson A., Warner N. Preparation, staining, and analysis by flow cytometry of peripheral blood leukocytes. In: *Manual of Clinical Lab. Immunology*. 3 ed. Washington DC: American Society for Microbiology; — 1986, — P. 226-235.
3. N. Surnakova. Expression features of activation markers CD25, CD38 and CD54 observed during different pathologies. // *Scandinavian J. of Immunology* — V. 54, — 2001. — P. 113.
4. Surnakova N., Kunchulia N. Studies of early activation markers during pharmacotherapy, homeopathic drug therapy. // VI European Congress of Clinical Gerontology, — 2002, Moscow, Russia. Кл. геронт. т. 8, N5, — С. 163-164.
5. Surnakova N., Balugian R., Rubin M. et al. Features of humoral immunity in postmenopausal women with osteoporosis. // *Scandinavian J. of Immunology* — V. 54, 2001. — P. 111.
6. Tkachenko E., Surnakova N. Investigation of surface lymphocytes receptors // *Scandinavian J. of Immunology* v. 54, 2001.-P. 34.
7. Zubova O., Surnakova N., Rubin M. et al. Expression features of surface lymphocytes receptors in women. // *Scandinavian J. of Immunology*. 2001. v. 54, p. 16

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ИНГИБИТОРАМИ АПФ И АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ

Таракановская Т. А., Шабанов П. Д.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение: В последнее десятилетие рост заболеваемости хронической болезнью почек и тяжесть её течения выделили данную патологию в проблему мирового масштаба. При этом отмечена высокая распространённость сочетанного поражения почек и других органов и систем. Поражения почек чаще всего встречаются при артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, сахарном диабете, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности..

Сочетанные поражения почек и других систем организма составляют свыше 75% от всей патологии почек и формируют главную причину смертности пациентов — кардиоваскулярную.

Целью исследования: явилось изучение скорости клубочковой фильтрации у больных хроничес-

кой болезнью почек и оценка эффективности ее лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина.

Методы: В исследование были включены 100 больных сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) с подозрением на хроническую болезнь почек, мужчин и женщин в возрасте 39—60 лет, проходивших обследование и лечение в амбулаторных условиях на базе поликлиники №30 Санкт-Петербурга. У всех пациентов рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ; мл/мин) по стандартной формуле MDRD, учитывая уровень креатинина в крови, возраст и пол пациента. Пациенты получали ком-

плексную терапию, которая включала назначение ингибиторов АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, квиноприл, рамиприл, квадраприл) или антагонисты рецепторов ангиотензина (лозартан, валсартан, ирберсартан) в средне-терапевтических дозах в течение 6 месяцев. Оценивали следующие показатели: скорость клубочковой фильтрации, уровень микроальбуминурии, уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, коэффициент атерогенности, артериальное давление, активность аланинтрансаминазы в плазме крови в исходном периоде и через 6 месяцев терапии.

Результаты: В соответствии с уровнем СКФ у 44% пациентов она была в границах нормы (>90 мл/мин), у 48% регистрировали начальное снижение (60–89 мл/мин) и у 8% — умеренное снижение (45–59 мл/мин) СКФ. Лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина

всех больных в течение 6 мес показало, что обе группы препаратов повышают СКФ, причем антагонисты рецепторов ангиотензина были более активны, увеличивая СКФ на 34%. При этом уровень атерогенных липопротеидов низкой плотности и коэффициент атерогенности в данной группе уменьшались без существенного изменения других лабораторных показателей.

Заключение: Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина, назначаемые больным сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца), сопровождающейся хронической болезнью почек, достаточно эффективно повышают (восстанавливают) скорость клубочковой фильтрации почек, при этом антагонисты рецепторов ангиотензина проявляют большую эффективность.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОТРУДНИЧЕСТВА КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ С EUROPEAN FORUM FOR GOOD CLINICAL PRACTICE В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Тилекеева У. М., Jean Pierre Tassignon

Кыргызская государственная медицинская академия, Кыргызская Республика, Бишкек

European Forum for Good Clinical Practice, Brussels, Belgium

В сфере формирования государственной системы обеспечения качества лекарственных средств (ЛС), регламентация клинических испытаний (КИ), соответствующая международным стандартам — одна из ключевых составляющих. На сегодняшний день мировая фарминдустрия производит огромное количество ЛС, однако, по данным ВОЗ, адекватные методы лечения отсутствуют для онкологических заболеваний, сахарного диабета, депрессии, мигрени, и т.д., что естественно требует создания новых ЛС, изучения их эффективности и безопасности в рамках клинических испытаний.

С ростом социальной значимости КИ во всем мире бурно растет потребность в новых участниках исследований — врачах и пациентах. В настоящее время, географический вектор КИ стремительно разворачивается в сторону стран Восточной Европы с широкомасштабным привлечением СНГ, т. к., человеческий ресурс высокоразвитых стран Северной Америки и Западной Европы уже исчерпан, многие

заболевания в этих странах практически искоренены, что порождает трудности при наборе групп соответствующих пациентов.

КИ проводятся в интересах миллионов пациентов, ожидающих новые эффективные и безопасные лекарства, а участие в международных мультицентровых испытаниях позволяет получить доступ к современным диагностическим и лечебным процедурам. Также вполне обосновано желание учреждений здравоохранения участвовать в КИ, что обусловлено стремлением специалистов приобщиться к мировому уровню проведения КИ, быть признанными и стать полноправными членами мирового медицинского сообщества и что не менее важно, получить дополнительное финансирование.

В настоящее время в Кыргызстане есть предпосылки и вполне закономерно, что наша страна может занять достойное место на международном рынке КИ.



Известно, что одним из определяющих качество проведения КИ является уровень знаний кадрового потенциала, в связи с чем, важность и необходимость образовательных мероприятий для специалистов несомненна, что должно стать стартовым шагом дальнейших мероприятий.

На сегодняшний день в нашей стране в этом плане складывается благоприятная перспектива международного сотрудничества, так 2005г ознаменовался началом реального и плодотворного сотрудничества в рамках Форума Комитетов Этики СНГ (ФКЭСНГ) с привлечением КР в международную систему защиты прав человека-участника биомедицинских исследований. Благоприятная творческая платформа сотрудничества с European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP) началась формироваться с 2007г, когда при спонсорской поддержке EFGCP и ряда международных организаций в Кыргызстане была проведена международная конференция: «Медицинские вмешательства и их этические аспекты в рамках клинических исследований: современное состояние в Кыргызской Республике и перспективы международного сотрудничества», в ходе которой были определены проблемы, оценены реальные возможности и пути их решения, обсуждены перспективы международного сотрудничества. В качестве эксперта, консультанта и лектора выступил председатель правления EFGCP — доктор Jean Pierre Tassignon и представитель ФКЭСНГ. В итоговом документе конференции было указано на необходимость продолжения образовательных

мероприятий, что и определило следующий этап дальнейшего продолжения нашего сотрудничества. В 2008г в рамках итоговой конференции Еврофорума «Safety In Clinical Trials — Are We In Jeopardy?», заседания правления EFGCP, рабочего совещания с членами правления EFGCP, неоднократных телеконференций, на которых обсуждались возможные формы и варианты совместных мероприятий, оказывалась консультативная поддержка и методическая помощь. Как итог вышеуказанных усилий в 2008г в Кыргызстане организован международный тренинг — семинар «Качественная клиническая практика — этический стандарт проведения клинических испытаний», за счет гранта EFGCP. В работе семинара приняли участие: представители МЗ КР, ведущие ученые, клинические фармакологи, представители регуляторных органов контрольно-разрешительной системы, администраций учреждений здравоохранения, участвующие в проведении клинических исследований, отечественные разработчики и производители лекарственных средств, а также зарубежные фармацевтические фирмы.

Значительным итогом совместных мероприятий является инициатива со стороны EFGCP, выраженная его председателем Jean Pierre Tassignon и поддержанная членом правления Jean-Marc Husson о расширении географии сотрудничества и создания Центральноазиатского форума при поддержке и помощи EFGCP для гармонизации проведения КИ и интеграции со странами Евросоюза на условиях равноправного партнерства.

РОЛЬ И МЕСТО ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ СКОРОПОМОЩНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Французов А. Н., Маринин В. Ф., Квитивадзе Г. К., Кузнецов А. Б., Фролова О. Е., Подтетнев А. Д., Кобзев Ю. В., Евстигнеева И. В., Комраков В. Е.

36 ГКБ г. Москва, ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Цель исследования: изучение роли и места прокальцитонина при диагностике системного воспалительного ответа и сепсиса у больных с тяжелой пневмонией в условиях многопрофильной скорой помощи клинической больницы.

Методы: в работу включено 7 больных (3 женщины и 4 мужчин) тяжелой пневмонией в возрасте от 25 до 63 лет. Больным проводились анамнестические, клинические, биохимические, рентгенологические методы, КТ грудной клетки,

а также определение уровня прокальцитонина в плазме крови.

Для диагностики системного воспалительного ответа и сепсиса у больных использовались следующие классификации: Чикагская согласительная конференция анестезиологов и пульмонологов (1991), Американского общества пульмонологов (1992) и Всероссийская конференция РАСХИ (Калуга, 2004).

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа (СОВО) характеризовались двумя или более признаками: 1. количество лейкоцитов в крови $> 12,000$ или $< 4,000$ в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10% (палочко-ядерные и юные нейтрофилы); 2. частота сердечных сокращений > 90 /мин; 3. $чд > 20$ /мин; $PaCO_2 < 32$ мм.рт.ст; 4. температура тела > 38 или < 36 °C.

Клинические синдромы сепсиса включали: клинические проявления системного воспалительного синдрома и подтвержденное наличие инфекции (положительные результаты посевов).

Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб: на лихорадку, влажный кашель, одышку, мокроту, боли в грудной клетке при заинтересованности плевры», физикальные данные (укороченные перкуторного звука, звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация), рентгенография органов грудной клетки и КТ легких. Включались в исследование больные, как с внебольничной приобретенной пневмонией, так и с диагнозом госпитальная или нозокомиальная пневмония. Диагностирован 1 случай нозокомиальной пневмонии. Для постановки пневмонии также использовались данные микробиологического анализа (мокрота или материал, полученный при бронхоскопии, гемокультура).

Уровень прокальцитонина в плазме крови определяли по методике «Прокальцитонин-экспресс-тест» производства компании «БРАМС АГ», (Германия). Выполнение экспресс-теста не требует специального оборудования и подготовки медицинского персонала. Длительность исследования не более 30 мин. В основе реакции лежит иммунохроматографический принцип. Для выполнения исследования требуется не более 0,2 мл плазмы. Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5–2 нг/мл была значимой и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у исследуемого больного, а при цифрах свыше 2 нг/мл — сепсисе.

Результаты: по критериям системного воспалительного ответа у всех 7 больных отмечалась лихорадка до 38 °C, увеличение частоты дыхательных движений, тахикардия более 90 сердечных сокращений, увеличение количества лейкоцитов в крови $> 12,000$

в 1 мкл. У двух больных имело место выделенная положительная гемокультура (высеян золотистый стафилококк и клебсиела).

Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5–2 нг/мл была у 3 больных и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у исследуемых больных, а при цифрах свыше 2 нг/мл (от 2 нг/мл до 10 нг/мл) у 2 больных — о развитии сепсиса. Уровень прокальцитонина был ниже 0,5 нг/мл (т.е. норма) у двух пациенток в родильном доме, у которых наряду с тяжелой пневмонией и гистозом были беременность с различным сроком.

Выводы: Включение прокальцитонина как маркера инфекции позволяет быстрее поставить сепсис на 5–6 дней (в этот период времени в бактериологической лаборатории идет выделение возбудителя из гемокультуры, мокроты или материала, полученного при бронхоскопии). Стартовое назначение резервных антибиотиков с этих позиций, т.е. с учетом более ранней диагностики сепсиса значительно улучшает прогноз.

Прокальцитонин позволяет провести дифференциальную диагностику между сепсисом и системной воспалительной реакцией, а также между бактериальной системной инфекцией и вирусной инфекцией.

Выделение новой формы сепсиса — системного воспалительного ответа является как бы прелюдией сепсиса и его ранней диагностикой.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛИМАРИНА В СОСТАВЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

Хаджиева Б. Р.

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия

Введение: Злоупотребление алкоголем является одной из острых медико-социальных проблем в России. По данным разных авторов до 10% населения России злоупотребляет алкоголем, что приводит к высокой частоте алкоголь-ассоциированных заболеваний, вносящих существенный вклад в структуру смертности населения. При этом одной из главных «огранов-мишеней», страдающих от алкоголя является печень. Своеобразие патогенеза алкогольной болезни печени и частое отсутствие «комплаентности» у этой категории больных привели к тому, что средством выбора для лечения АБП признаны препараты расторопши (карсил, легалон, силимар), фармакодинамические эффекты которой соответствуют многим мишеням патологии. Для усиления лечебной эффективности расторопши применяют комплексную терапию с различными препаратами, улучшающими частные звенья метаболизма (витамины, берлитион, эссенциале, гептрал, аспаркам, цитрагинин, орнитин, рибоксин, аминалон, сукцинат)

Таким образом, апробация новых фармакопрепаратов расторопши, содержащих дополнительные лечебные факторы в одной лекарственной форме, является современной актуальной проблемой.

Цель исследования. Уточнить особенности фармакодинамики и клинической эффективности новых лекарственных препаратов расторопши (силимарина) Бонджигара и Фосфонциале при сравнении с Силимаром и Эссенциале в курсовой комплексной фармакотерапии алкогольной болезни печени.

Материалы и методы: Работа выполнена в отделе мониторинга лекарственных средств и генетической лаборатории Института клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора, на базе ГКБ № 23 им. «Медсантруд». После первичной госпитализации в течение трех недель наблюдались еще три недели амбулаторно 120 больных острым алкогольным гепатитом (ОАЛГ) на фоне жирового гепатоза (ЖГ). Диагноз верифицировался, с одной стороны, по соци-

ально-психологическим тестам на алкоголизм и наличию отчетливых признаков поражения печени в виде гепатомегалии, цитолиза, холестаза, а с другой, по отсутствию клинико-лабораторно-инструментальных симптомов сформировавшегося цирроза.

Больные распределены на 4 группы по 30, на фоне стандартной терапии соответственно получавшие дополнительно Бонджигар (Хербалайдж — Пакистан; помимо 70 мг силимарина содержит еще 10 растений) 1 капс. 3 раза в день; Эссенциале форте (Санofi Авентик) 2 капс. × 3; Силимар 0,1 × 3; Фосфонциале (Кананфарма продакшн — Россия; силимар 70 мг + липоид С 200 мг) 2 капс. × 3.

Контролем послужила группа больных, леченных Эссенциале, показавшего наименьшую клиническую эффективность по сравнению с другими тестовыми фармакопрепаратами.

Результаты и обсуждение: Статистической достоверности преимущества какого-либо фармакопрепарата перед другими не доказано, по-видимому из-за большого индивидуального разброса исходных величин показателей и существенного влияния характерного для алкогольной этиологии самопроизвольной реабилитации на фоне прекращения приема алкоголя.

Однако при оценке динамики состояния больных в Д% обнаружена тенденция более эффективного влияния Фосфонциале уже с конца первой недели курсовой терапии по тестам: степень астении, нарушения сна и самочувствия, тошнота, болевой синдром в правом подреберье, размер печени (см. таб. 1), а так же билирубин общий и прямой, щелочная фосфатаза, г-глутамилтранспептидаза, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, нарастание эндогенной концентрации витаминов С, В₁, В₂, В₆, Е (хотя, в итоге, и не достигшего уровня нормы); к концу курса — альбумин, эритроциты периферической крови и интегральный «лабораторный индекс».

Бонджигар имел преимущество по выраженности болей в правом подреберье и сократимости желчного пузыря.

ТАБЛИЦА. Оценка динамики состояния больных при курсовой терапии

Патологический синдром	Вариант терапии (группа наблюдения)			
	Бонджигар	Силимар	Фосфонциале	Эссенциале
Астенический синдром (слабость утомляемость, потеря трудоспособности. (баллы)	2,6±0,3	2,5±0,3	2,7±0,4	2,4±0,3
Нарушение сна (баллы)	1,9±0,2	1,8±0,19	1,9±0,18	1,8±0,18
Тошнота (баллы)	2,1±0,15	2,3±0,19	2,4±0,22	2,2±0,21
Болевой синдром в правом подреберье (баллы)	2,1±0,25	1,9±0,21	2,1±0,2	2,0±0,2
Размер печени по правой срединноключичной линии (см.)	15,1±1,1	14,9±1,3	15,2±1,5	15,0±1,5

Мало изменялись активность и настроение (по методике САН), размеры печени, показатели общего белка, протромбиновый индекс, глюкоза, мочевины, холестерин и другие липиды.

Таким образом, из препаратов, содержащих силимарин, при ОАЛГ на фоне ЖГ для ускорения реабилитации предпочтительнее использовать новый отечественный препарат Фосфонциале.

Выводы. В результате анализа клинко-лабораторно-инструментальных показателей у 120 больных ОАЛГ на фоне ЖГ, распределенных на группы по дополнительному к стандартной базисной терапии использованию Фосфонциале (силимарин + липоид С), Бонджигар (силимарин + 10 растений), Силимар, Эссенциале, выявлена тенденция более эффективного влияния Фосфонциале.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОКИНОВ МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА У ПОПУЛЯЦИИ ТУРКМЕН

Ходжагельдыев Т. Г., Гандымова Д. Е., Таганова Г. М., Карамышева Н. М.

Туркменский государственный медицинский институт, кафедра фармакологии, Туркменистан, Ашхабад

Как известно, цитокины представляют собой эндогенные биологически активные низкомолекулярные белковые вещества. Продуцируются клетками различных типов, в основном лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами постоянно или в ответ на внешний раздражитель. В настоящее время идентифицировано более 100 цитокинов. Исходя из основных биологических свойств IL-1, IL-6, TNF-а и GM-CSF относят к разряду провоспалительных цитокинов, IL-10, IL-4, TGF-β; и отчасти IL-6 — к разряду противовоспалительных цитокинов. Уровень содержания цитокинов в плазме отражает текущее состояние иммунной системы и развитие защитных реакций *in vivo*. Изучение уровней цитокинов в циркулирующей крови важно с точки зрения характеристики

иммунореактивности всего организма и функции отдельных звеньев иммунной системы (Симбирцев А. С., 2002).

Кроме нас в Туркменистане изучением цитокинов не занимались, так как биологические методы исследования очень трудоемки, а импортные иммунохимические наборы весьма дорогостоящи. С появлением доступных наборов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) для нас стало возможным изучение цитокинового профиля здоровых людей популяции туркмен. Анализ литературных данных показал, что содержание цитокинов в плазме крови здоровых людей зависит как от наборов, используемых для их определения, так и от региона, где эти люди проживают. Поэтому для выяснения значений нормальных концентраций цитокинов у



жителей нашего региона был проведен анализ случайных выборок плазмы 182 практически здоровых людей в возрасте от 15 до 40 лет без клинических проявлений грубой соматической патологии и отсутствием HBsAg, антител к ВИЧ, вирусам гепатитов В и С (Инструкция МЗ РФ, Москва, 1998). Определялись в плазме крови следующие цитокины: IL-1a; IL-1b; IL-4, IL-6, IL-10, TNFa и IFNy.

Результаты исследований показали, что у здоровых людей популяций туркмен в возрасте от 15 до 40

лет содержание IL-1a; колебалось от 0 до 530 mg/ml, IFNy — от 0 до 266,9 pg/ml, IL-6 — от 0 до 44,06 pg/ml, IL-10 — от 0 до 13,6 pg/ml, IL-1b — практически отсутствовал в плазме крови.

Таким образом, можно отметить, что результаты наших исследований соответствуют мнению о том, что содержание цитокинов в плазме крови здоровых людей зависит как от наборов, используемых для их определения, так и от региона, где эти люди проживают.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ L-ТИРОКСИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНО-УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ

Хохлов А. Л., Швердова Е. А.

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, Россия

Введение. Несмотря на рекомендации III Всероссийского тиреологического конгресса по диагностике и лечению узлового зоба, где приоритетным было избрано динамическое наблюдение, и клинические рекомендации американской ассоциации тиреологов 2006 г. по диагностике и лечению узлового зоба, в которых экспертная комиссия не рекомендует использование супрессивной терапии при узловом коллоидном пролиферирующем зобе (категория доказательности F), вопрос назначения L-тироксина при узловом зобе до сих пор является спорным. Известно, что терапия L-тироксином характеризуется не только неоднозначной эффективностью, но и большим числом побочных эффектов, в первую очередь в отношении сердечно-сосудистой и костной систем. Кроме того, нерешенным является вопрос назначения L-тироксина с целью профилактики рецидива заболевания у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу диффузно-узлового зоба. Так, ряд специалистов придерживается мнения, что назначение L-тироксина в послеоперационном периоде необходимо только в случае гипотиреоза, а при эутиреозе оно не обосновано. Другие авторы предлагают после операции постоянный или временный прием L-тироксина в супрессивной или заместительной дозе. В связи с широким использованием в настоящее время препаратов L-тироксина представляет интерес комплексное изучение его эффективности при диффузно-узловом зобе.

Цель. Анализ структурно-функциональных изменений щитовидной железы и пролиферативной активности тироцитов при диффузно-узловом эутиреоидном зобе на фоне приема L-тироксина.

Материалы и методы. Наблюдались 57 пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом (мужчин — 4, женщины — 53) в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст $50,4 \pm 11,5$ года); период наблюдения составил в среднем $11,2 \pm 3,5$ месяца (от 6 до 18 месяцев). В соответствии с проводившемся лечением были сформированы две группы больных:

- в группу «А» вошли 40 человек (женщин — 37, мужчин — 3); их средний возраст составил $51,7 \pm 12,1$ года (от 27 до 70 лет); все больные получали L-тироксин (1 пациент — в дозе 150 мкг, 9 — 100 мкг, 9 — 75 мкг, 17 — 50 мкг и 4 — 25 мкг); объем щитовидной железы до начала приема L-тироксина составлял $26,33 \pm 25,32$ см³, объем узлов щитовидной железы — $3,76 \pm 7,06$ см³, максимальный диаметр узлов — $1,96 \pm 1,22$ см; уровень ТТГ был $3,03 \pm 2,96$ мЕД/л, свободного Т₄ — $16,06 \pm 3,15$ Пмоль/мл;
- группу «В» составили 17 больных, (женщин — 16, мужчин — 1); в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст $47,41 \pm 9,62$ года); L-тироксин они не получали; объем щитовидной железы в начале наблюдения составил $23,42 \pm 13,74$ см³, объем узлов щитовидной железы — $3,92 \pm 5,22$ см³, максималь-

ный диаметр узлов — $2,13 \pm 1,03$ см; уровень ТТГ был $1,33 \pm 0,99$ мЕД/л, свободный T_4 — $19,22 \pm 2,43$ Пмоль/мл.

Из каждой группы были выделены по 10 пациентов, составивших 2 подгруппы («А₁» и «В₁»), сопоставимые по полу и возрасту. Эти пациенты впоследствии подверглись хирургическому лечению диффузно-узлового зоба. У них проводилось микроскопическое исследование препаратов щитовидной железы (изучалась пролиферативная активность тироцитов).

В спектре диагностических методов использовались клинические, инструментальные (УЗИ щитовидной железы), гистологические (иммерсионная микроскопия), лабораторные (ТТГ, свободные T_4 и T_3) методы. УЗИ щитовидной железы выполнялось на аппарате Philips En Visor (Switzerland). Определение уровней гормонов проводилось иммуноферментным методом с использованием набора Roche (Switzerland). Референсные значения: ТТГ 0,32—5,0 мЕД/л; свободного T_4 10—27 и свободного T_3 2,2—6,4 Пмоль/мл.

Результаты и их обсуждение. В группе «А» (на фоне супрессивной терапии L-тироксина) объемы щитовидной железы и узлов щитовидной железы, а также максимальный диаметр узлов достоверно не изменились и составили соответственно $26,12 \pm 23,75$ см³ ($p=0,644$), $4,13 \pm 5,87$ см³ ($p=0,629$) и $2,14 \pm 1,24$ см ($p=0,092$). Между тем уровень ТТГ достоверно уменьшился и оказался равным $1,43 \pm 1,63$ мЕД/л ($p=0,002$), хотя свободный T_4 остался на прежнем уровне и составил $15,59 \pm 4,17$ Пмоль/мл ($p=0,305$). В группе «В» за период динамического наблюдения объемы щитовидной железы и узлов, как и максимальный диаметр узлов достоверно не изменились и составили соответственно $25,59 \pm 16,01$ см³ ($p=0,457$), $3,93 \pm 5,78$ см³ ($p=0,756$) и $2,21 \pm 1,37$ см ($p=0,092$). Уровни ТТГ и свободного T_4 также достоверно не изменились и составили соответственно $1,86 \pm 1,28$ мЕД/л ($p=0,320$) и $15,17 \pm 2,76$ Пмоль/мл ($p=0,229$).

Таким образом, достоверных изменений объемов щитовидной железы и ее узлов, а также максимального диаметра узлов у пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом не было выявлено ни на фоне приема L-тироксина, ни при отсутствии супрессивной терапии, что свидетельствует об отсутствии преимущества ведения пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом на L-тироксине перед динамическим наблюдением.

Анализ митотической активности тироцитов у пациентов в подгруппах «А₁» и «В₁» показал, что митотический индекс в подгруппе «А₁» составил

0,046%, а в подгруппе «В₁» — 0,007%. Патологические митозы в подгруппах «А₁» и «В₁» обнаружены не были. Таким образом, не было получено существенной разницы в уровне митотической активности в тироцитах пациентов, получавших и не получавших L-тироксин. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния L-тироксина на уровень пролиферативной активности тироцитов у пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом.

Выводы.

1. У пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом на фоне приема L-тироксина не было выявлено достоверного изменения объемов щитовидной железы и ее узлов. Практически одинаковые объемы щитовидной железы и ее узлов у пациентов, получавших и не получавших L-тироксин, свидетельствуют об отсутствии преимущества ведения пациентов с диффузно-узловым эутиреоидным зобом на L-тироксине перед динамическим наблюдением, а также косвенно говорит о вероятной неэффективности применения L-тироксина в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидива.

2. Отсутствие уменьшения объемов щитовидной железы и узлов щитовидной железы при достоверном снижении ТТГ на фоне приема L-тироксина свидетельствует в пользу того, что ТТГ является только одним из ростовых факторов для щитовидной железы, что в свою очередь говорит о необходимости оценки других факторов пролиферации узлового зоба.

3. Не было получено существенной разницы в уровне митотической активности в тироцитах пациентов, получавших и не получавших L-тироксин, что говорит об отсутствии влияния последнего на уровень пролиферативной активности тироцитов и косвенно о неэффективности использования L-тироксина для лечения узлового коллоидного зоба и для его профилактики в послеоперационном периоде.



ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНОГО БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Цечоева Т. А., Баешева Д. А., Балташева Г. К.

АО «Медицинский университет Астана», Городская детская инфекционная больница,
г. Астана, Республика Казахстан

Актуальность. В настоящее время инфекционные заболевания занимают лидирующее место в патологии человека. Регистрируемые инфекционные болезни составляют лишь малую часть их истинного распространения. Среди многочисленных инфекционных заболеваний немаловажное значение приобретают внутриутробные инфекции, которые относятся к группе заболеваний, диагностика и терапия которых связана с определенными трудностями (1, 2). Актуальность внутриутробных инфекций определяется прежде всего тем, что в структуре младенческой смертности их доля составляет от 10 до 61 % (2). Значимость проблемы внутриутробных инфекций определяется еще и тем, что они негативно влияют на течение беременности, родов, послеродового периода и являются причиной многочисленной перинатальной патологии: инфекционных заболеваний плода, недостатков развития и других (3).

Среди большого разнообразия этиологических патогенов доминируют цитомегаловирусы, энтеровирусы, герпесвирусы. Недооценка инфекционной патологии как ведущей причины патологии у детей и в структуре смертности, является главной причиной высокой больничной летальности и особенно младенческой смертности (4).

Цель работы. Изучить эффективность применения иммуноглобулина нормального с антителами к герпесвирусам и цитомегаловирусу.

Материалы и методы исследования. В анализ взяты истории болезни и амбулаторные карты 532 детей, пролеченных в Городской детской инфекционной больнице города Астаны с 2004 по 2008 год и наблюдавшихся после выписки из стационара в течение года. Диагноз внутриутробной инфекции выставлялся с учетом клинических проявлений, анамнестических данных матери, обследования матери и ребенка методом иммуноферментного анализа и изучением иммунного статуса детей. Эффективность применения иммуноглобулина оценивалась изучением клинического течения и повторных лабораторных методов исследования, оценивающих

уровень титра специфических антител, состояние клеточного и гуморального иммунитета, общеклинические исследования.

Имуноглобулин применялся у детей на фоне противовирусной терапии в дозе 0,2–0,5 мл на кг массы тела с интервалом в 48 часов, 5 инъекций.

Определение Т и В лимфоцитов осуществляли методом моноклональных антител, концентрация иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии.

Результаты и их обсуждение. Возрастной состав больных представлен следующим образом: до 3 месяцев жизни 186 детей (35%), от 3 до 6 месяцев — 194 детей (36,5%), от 6 месяцев до 1 года — 152 детей (28,5%). В 0,9 % (5 детей) случаях диагностирован токсоплазмоз в сочетании с герпетической инфекцией, в 3,8 % (20 детей) случаев — герпетическая инфекция, в 7,5 % (40 детей) — цитомегаловирусная инфекция. В 87,8 % случаев диагностирована ассоциация герпес и цитомегаловируса.

Все дети были разделены на группы:

1 группа — 180 детей, получивших противовирусные препараты (ацикловир) в комбинации с иммунокорректирующим препаратом — свечи виферон (по схеме, длительностью до 4 месяцев);

2 группа — 196 детей, получивших противовирусные препараты (ацикловир) в комбинации с иммунокорректирующими препаратами — свечи виферон и иммуноглобулин человека нормальный с антителами против герпесвирусов и цитомегаловируса;

3 группа — 156 детей, получивших противовирусные препараты (ацикловир) в комбинации с иммуноглобулином человека нормального с антителами против герпесвирусов и цитомегаловируса.

Как правило, дети с внутриутробным инфицированием, были рождены в тяжелом состоянии. В 28,2 % случаях выявлены респираторный дистресс-синдром, потребовавший введения сурфактанта и длительной респираторной поддержки. У всех детей выявлена гепатомегалия, у 71,4 % — гепатоспленомегалия, 9,8 % — полилимфоаденопатия,

длительная желтуха после рождения — 65,8% детей. Диагностированы у 19 детей кровоизлияния в головной мозг были различной степени выраженности (от 1 до 3 степени) и распространенности (пери-интравентрикулярные, субарахноидальные, паренхиматозные). Перивентрикулярные кровоизлияния преимущественно наблюдались у недоношенных детей.

В общем анализе крови у всех детей диагностирован лимфопения, у% анемия различной степени выраженности. В остальных показателях не было выявлено какой либо закономерности. В 65,7% случаев в биохимических показателях регистрировалась гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, у 34,3% — прямой. Во всех случаях наблюдался клеточный цитолиз. В иммунологических исследованиях выявлено снижение общего количества Т лимфоцитов, повышено содержание натуральных киллеров, повышено содержание Ig класса М. До лечения у 94% выявлен высокий уровень специфических антител класса G (КП от 16,8 до 18,4), нарастающий в динамике до 20,4 21,8. У 6% детей выявлены Ig класса М к герпесу 2 типа и цитомегаловирусу. У 0,9% Ig класса М и Ig G к токсоплазме и герпесвирусу 2 типа.

После проведенной терапии, наиболее значимые результаты получены во 2 группе. Это касалась как клинических проявлений, так динамики лабораторных показателей. Лечение токсоплазмоза проводилась соответствующими препаратами.

В данной группе, регрессировали судороги, не наблюдающиеся в анамнезе через год, дети начинали прибавлять в весе, улучшался психоэмоциональный тонус, улучшалось психофизическое развитие

детей. В биохимических показателях отмечалась более быстрая нормализация показателей билирубинового обмена, клеточного цитолиза. Уровень специфических антител класса М не выявлялся. Достоверно снижался уровень специфических антител класса G. Через год у 86% детей антитела класса Ig G не выявлялся. Отмечалось увеличение содержания Т лимфоцитов, нормализация уровня Ig М.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных показателей, позволил выявить следующее:

1. У детей с внутриутробными инфекциями наблюдается полиморфизм клинических проявлений.
2. Для детей с внутриутробной цитомегаловирусной и герпетической моно и микст инфекцией наиболее характерными изменениями были лимфопения, Т лимфопения, повышение уровня иммуноглобулинов класса Ig М, высокий уровень Ig G нарастающий в динамике.
3. Наиболее значимые положительные изменения выявлены в группе детей, получавших противовирусную терапию в сочетании с вифероном в свечах и специфического иммуноглобулина.

Литература:

1. Р. И. Атауллаханов, А. Л. Гинцбург. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Педиатрия.—2004.№4.—с. 47—61.
2. Б. И. Глуховец, Н. В. Глуховец. Патогенетические основы внутриутробных инфекций // Архив патологии.— 1997.—т 59, №5.—с. 74—77.
3. Клиническое течение и диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных /Е. И. Капанова, Н. А. Белоусова, Е. В. Мельникова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни.—1997.—№1.—с. 27—30.
4. В. Ф. Учайкин. Роль инфекции в патологии детей // Педиатрия.-2000.-№5.-с. 23-36.



РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Чернов Ю. Н., Батищева Г. А., Астанина М. А., Котельникова Т. Е., Проскуренко А. М., Талыков А. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение. В современных условиях рациональное планирование антимикробной терапии в стационаре возможно только с учетом микробиологического мониторинга и знаний наиболее важных механизмов резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. Актуальность данного факта обусловлена, во-первых, тем, что проблема антибиотикорезистентности есть в любом стационаре и распространенность антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов различна даже в отделениях одного лечебного учреждения. Во-вторых, доля расходования денежных средств на антибактериальные лекарственные препараты в крупных лечебных учреждениях составляет 30–35% от общего количества. Поэтому очевидно, что расходование такого объема средств должно быть оптимизированным и максимально рациональным.

Материалы и методы. Для проведения микробиологического мониторинга в Дорожной клинической больнице (ДКБ) г. Воронежа в течение 2007–2008 года используется автоматизированная система «Микроб-2». Система обеспечивает получение сводной справки об уровне резистентности ведущей микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Цель. Оценка результатов микробиологического мониторинга резистентности к антибактериальным препаратам для рационального планирования ротации и использования наиболее эффективных и наименее затратных групп антибактериальных препаратов в стационаре ДКБ.

Задачи.

1. Выявление ведущей микрофлоры, с учетом данных бактериологических посевов.
2. Определение уровня антибиотикорезистентности ведущей микрофлоры в ДКБ.
3. Выделение оптимальных по эффекту и стоимости групп антибактериальных препаратов.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов микробиологического мониторинга за 2008 год позволили определить, что среди возбудителей различных инфекций, так же как и в 2007 году, лиди-

рует *Staphylococcus aureus*. Доля данного возбудителя по отделениям хирургического и терапевтического профиля составляет в среднем 30,7%.

Максимальное количество посевов для мониторинга было взято у пациентов отделений гнойной хирургии и реанимации. В 2008 году бактериологическая картина возбудителей отделения гнойной хирургии характеризовалась следующими особенностями: *Staphylococcus aureus* (28,4%), *Staphylococcus epidermidis* (8,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,3%), *Enterococcus faecalis* (4,9%), *Escherichia coli* (3,9%), *Enterococcus faecium* (2,5%).

В отделении реанимации наиболее часто встречающимся возбудителем также является *Staphylococcus aureus*, доля которого составляет 32,7%, также представлены *Staphylococcus epidermidis* (7,7%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%), *Enterococcus faecalis* (5,4%), *Escherichia coli* (3,4%), *Enterococcus faecium* (2,7%).

Мониторирование чувствительности и резистентности основных возбудителей инфекции в отделениях ДКБ показало, что для *Staphylococcus aureus* характерна высокая чувствительность к оксацилину — 82,5%, ципрофлоксацину — 97,6%, линкомицину — 92,3% и 100% чувствительность к ванкомицину, гентамицину, клиндамицину и амоксициллину/клавуланату.

Установлено, что для *Pseudomonas aeruginosa*, основного грамотрицательного возбудителя, отмечается 100% чувствительность к аминогликозидам — гентамицину и амикацину. В 2007 году резистентность данного возбудителя к гентамицину составляла 50%. Данный факт объясняется тем, что в октябре 2007 года Формулярной комиссией ДКБ было принято решение о ротации аминогликозидных препаратов с временным изъятием гентамицина из списка закупаемых антибиотиков в течение 8 месяцев и заменой его на амикацин.

В течение 2008 года отмечается снижение чувствительности синегнойной палочки к цефоперазону и цефепиму на 15%, а к цефтазидиму на 25% по срав-

нению с 2007 годом, когда уровень чувствительности к данным антибиотикам составлял 85–100 %.

В 2008 году также отмечено увеличение резистентности *E. coli* к цефалоспорином 3 и 4 генерации (цефтриаксону и цефотаксиму) до 65 %, гентамицину до 75 % и природным пенициллинам до 90 %.

Значительным уровнем антибиотикорезистентности, с 95 % устойчивостью к пенициллинам и фторхинолонам, по-прежнему характеризуется *Enterococcus faecium*. В 2008 году в 14 % случаев высевались штаммы, резистентные к линезолиду и ванкомицину, тогда как в 2007 г наблюдалась 100 % чувствительность возбудителя к этим препаратам.

Оптимизация использования антибиотиков с учетом данных микробиологического мониторинга позволяет рационализировать стратегию закупок антибактериальных препаратов в Дорожной клинической больнице, что представляется особенно важным при ограниченных финансовых ресурсах. Детальный анализ приобретения антибиотиков в 2008 году показал, что в связи с ростом резистентности доля затрат на цефалоспорины снизилась до 34 %, карбапенемов (за счет меропенема) до 18 % наряду с незначительным увеличением уровня закупок ингибиторозащищенных пенициллинов до 26 % и фторхинолонов до 12 %, соответственно. Кроме того, в 2008 году отмечено увеличение количества аминогликозидов до 10 % за счет восстановления чувствительности микрофлоры к данным препаратам в результате проведения ротации гентамицина.

Заключение. На основании данных анализа состава и чувствительности к антибиотикам микрофлоры за 2008 год были разработаны рекомендации по рациональной антибактериальной терапии в отделениях Дорожной клинической больницы:

1. Для лечения патологии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* необходимо отдавать предпочтение препаратам из группы аминогликозидов — гентамицину, амикацину и ограничить использование «антисинегнойных» цефалоспоринов.

2. При проведении антибактериальной терапии инфекций, ассоциированных с *E. coli* (например, инфекций мочевыводящих путей) предпочтительно использовать препараты из группы ингибиторозащищенных пенициллинов и аминогликозиды 3 поколения (амикацин).

3. В хирургической практике для антибиотикопрофилактики с целью преодоления резистентности к цефалоспорином 3 поколения не использовать цефтриаксон и цефотаксим.

Выводы.

1. Рациональное применение антибиотиков является необходимым условием безопасного и эффективного лечения пациентов, способным реально снизить как вероятность развития резистентности, так и оптимизировать расход финансовых средств в многопрофильном стационаре.

2. Выбор антибактериального препарата должен осуществляться на основании данных микробиологического мониторинга каждого конкретного стационара в целом и по отделениям, особенно, таким как реанимация, гнойная хирургия, урология.



СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ОПЕРАТОРСКИХ ПРОФЕССИЙ

Чернов Ю. Н., Батищева Г. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Введение. Артериальная гипертония (АГ) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний. Особо следует выделить профессиональные группы (диспетчеры, машинисты, водители, летный состав), для которых повышение артериального давления (АД) с развитием сердечно-сосудистых осложнений может повлиять не только на состояние здоровья, но и на качество выполнения профессиональной деятельности. Среди факторов, способствующих повышению АД у лиц операторских профессий, выделяют психо-эмоциональное напряжение, гиподинамию, шум, вибрацию, сменный характер работы с нарушением биологических ритмов сна и бодрствования.

Важным аспектом профессиональной медицины является проведение фармакотерапии АГ, при этом, необходимо учитывать возможность влияния назначаемых препаратов на профессионально важные психофизиологические функции. В проводимых ранее исследованиях установлено отрицательное влияние ряда препаратов (резерпин, клофелин, верошпирон) на готовность к экстренным действиям (Цфасман А. З. и соавт., 2005). Для новых гипотензивных препаратов, прежде, чем они могут быть разрешены для лечения АГ у лиц операторских профессий, необходима оценка их влияния на психофизиологические показатели.

Определение адаптационных резервов организма у лиц операторских профессий также предполагает исследование состояния адренореактивности, которое может существенно изменяться в условиях напряженной деятельности (Стрюк Р. И., Длусская И. Г., 2003). Длительный прием гипотензивных лекарственных средств также способен изменять ортостатическую устойчивость, что требует проведения функциональных нагрузочных проб, информативных для контроля состояния здоровья лиц, работа которых связана с движением поездов.

Цель исследования — создание комплексной программы обследования лиц операторских профессий с учетом системной оценки состояния здоровья для контроля эффективности и безопасности гипотензивной терапии.

Материал и методы. Среди лиц, связанных с движением поездов (машинисты, диспетчеры, проводники), гипотензивная терапия проводилась у 59 человек в возрасте 26–53 лет, которые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-ой группы (n=38) получали ателолол в дозе 50 мг/сут, больные 2-ой группы (n=21) — амлодипин (калчек) в дозе 2,5–5 мг/сут. Выбор препаратов (ателолол, амлодипин) был определен «Перечнем препаратов» (группа II–III), прием которых допустим у лиц, связанных с движением поездов (2005). Контрольную группу составили 18 здоровых лиц аналогичного возраста. Комплексная программа обследования включала определение показателей сердечно-сосудистой системы, уровень активности регуляторных систем по данным вариабельности сердечного ритма (ВСР), оценку состояния адренореактивности рецепторов клеточных мембран эритроцитов (Стрюк Р. И., Длусская И. Г., 2000), проведение велоэргометрического исследования по ступенчато возрастающей нагрузке и определение ортостатической устойчивости при пассивной ортостатической пробе. Для контроля психофизиологических функций исследовали скорость простой (ПДР) и сложной двигательной реакции СДР, реакцию на движущийся объект (РДО), для чего использовался компьютерный комплекс «Селект-М».

Индивидуальный подбор гипотензивной терапии осуществляли при 3-х кратном обследовании больного. При первом посещении у больного оценивали исходные показатели гемодинамики, состояние вегетативного баланса, реакцию на пассивную ортостатическую пробу, психофизиологические показатели, затем назначались гипотензивные препараты. При последующем посещении (через 2 недели и 4 недели приема препаратов) оценивались показатели гемодинамики, состояние психофизиологических показателей, уровень напряжения регуляторных систем и проводилась контрольная пассивная ортостатическая проба.

Статическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «SPSS 9,0» при использовании непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты исследования. До начала терапии у работников железнодорожного транспорта, страдавших АГ 1–2 ст., по сравнению со здоровыми лицами, наряду с повышением АД был отмечен выраженный вегетативный дисбаланс с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Так, спектральные характеристики ВСР у больных АГ были достоверно ниже значений здоровых лиц, отличаясь снижением общей мощности спектра ТР на 46–68 % и достоверным увеличением стресс-индекса в 1,8–2,6 раз ($p < 0,01$), наряду с изменением показателей адренореактивности, обусловленными десенситизацией рецепторов мембран эритроцитов. При оценке психофизиологических показателей у больных АГ имелось увеличение времени выполнения теста ПДР до $409 \pm 10,5$ мс, в отличие от времени зрительно — моторной реакции у здоровых лиц, у которых ПДР = $345 \pm 7,5$ мс ($p < 0,01$). При выполнении теста СДР у больных АГ и здоровых лиц показатели теста были соответственно $467 \pm 10,6$ мс и $330 \pm 9,5$ мс ($p < 0,05$). Одновременно, по результатам теста РДО, установлено снижение скорости реакции на движущийся объект — 74 ± 10 мс, по сравнению с показателями здоровых лиц — $42 \pm 8,5$ мс, что объясняется преобладанием у больных АГ процессов торможения. В связи с повышением АД при выполнении велоэргометрической пробы у больных АГ установлено снижение мощности пороговой нагрузки до $134 \pm 3,4$ Вт, отличаясь от здоровых лиц, достигавших нагрузки $167,3 \pm 2,8$ Вт ($p < 0,01$)

В результате приема гипотензивных препаратов в обеих группах наблюдения отмечена положительная динамика клинического состояния. Контрольное исследование сердечно-сосудистой системы через 4 недели фармакотерапии показало, что фармакотерапия атенололом позволила снизить АД до целевых цифр $\leq 140/90$ мм.рт.ст. у 80 % пациентов, при терапии амлодипином — у 84 % пациентов.

Анализ реакции сердечно-сосудистой системы на выполнение пассивной ортостатической пробы в группах наблюдения на фоне гипотензивной терапии достоверных изменений не выявил, что свидетельствует об отсутствии снижения ортоста-

тической устойчивости при фармакотерапии атенололом и амлодипином. При велоэргометрическом исследовании после 4 недель приема атенолола установлено повышение мощности нагрузки на 22 % ($p < 0,05$), на фоне приема амлодипина — на 29,7 % ($p < 0,05$).

Контроль психофизиологических функций выявил тенденцию к улучшению определяемых показателей, что проявлялось при терапии атенололом достоверным сокращением времени выполнения теста ПДР на 15 % ($p < 0,05$) и СДР на 17,3 % ($p < 0,05$). Назначение амлодипина сопровождалось аналогичной динамикой психофизиологических показателей, приводя к укорочению времени выполнения теста ПДР на 11,7 % ($p < 0,05$), СДР 23,2 % ($p < 0,05$).

При исследовании состояния вегетативной регуляции у больных АГ отмечено снижение степени напряженности регуляторных систем. При этом достоверные изменения ВСР выявлены в отношении интегрального показателя степени напряжения регуляторных систем — стресс-индекса, который у больных 1 группы снизился с $175,5 \pm 6,0$ у.е. до $102,4 \pm 16$ у.е. ($p < 0,05$), во 2 группе — с $179,0 \pm 19,0$ у.е. до $114,4 \pm 13$ у.е. ($p < 0,05$). Для остальных показателей ВСР установлено достоверное изменение SDNN с $30,7 \pm 0,3$ мс до $59,43 \pm 3,4$ мс при терапии атенололом ($p < 0,05$), при незначительных изменениях SDNN с $32,8 \pm 4,1$ мс до $40,8 \pm 5,1$ мс при фармакотерапии амлодипином. Полученные различия объясняются особенностью влияния препаратов на вегетативный баланс — ограничением симпатических влияний на фоне терапии бета-адреноблокатором атенололом, в отличие от дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина, прием которого не оказывал существенного воздействия на ВСР.

Выводы. Таким образом, разработанная система комплексной оценки состояния здоровья лиц операторских профессий дает возможность контроля состояния профессионально значимых психофизиологических функций на фоне лекарственной терапии, что имеет практическое значение для сохранения профессионального «долголетия» работников железнодорожного транспорта.



СИНДРОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСТЕНИИ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Чернущ Н. П.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Астения рассматривается как универсальная реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических процессов, будь-то Астения вызванная органическими причинами или функциональными. Астенические расстройства, настоящее время, причислены к наиболее легким синдромам. И хотя большая часть жалоб, предъявляемых пациентами на приеме у врача, приходится на жалобы астенического характера, отношение к астеническим расстройствам врачей общей практики неоднозначное.

Целью исследования явилось изучение клинических особенностей проявления астенического синдрома у пациентов гастроэнтерологического профиля, а также оценка эффективности препарата Энерион в лечении астенического синдрома.

Материал и методы исследования.

Было обследовано 44 пациента с Астенией или астеническим синдромом (АС): 12 мужчин и 32 женщины, средний возраст составил $38,7 \pm 9,8$ лет ($p=0,04$), наблюдавшихся в амбулаторных условиях. В зависимости от социального статуса больные с астенией распределились следующим образом: 86% — работающие, из них 45% (20 человек) работали и учились; 14% (6 пациентов) — не работали.

Всем пациентам было проведено стандартное гастроэнтерологическое обследование: у 14 (33%) больных отмечался хронический эрозивный гастродуоденит; у 8 (18%) — хронический холецистит; у 12 (27%) — синдромом раздраженной кишки (СРК); 10 (23%) пациентов из 44 были включены в исследование на амбулаторном этапе лечения: 6 (14%) пациентов наблюдались после холецистэктомии; 4 (9%) пациента после желудочно-кишечного кровотечения (у 3-х больных на фоне язвенной болезни 12 перстной кишки, у 1-го пациента синдром Маллори-Вейсса развился вследствие многократной форсированной рвоты на фоне острого отравления). У половины обследованных больных с астенией (52%) в качестве сопутствующих заболеваний определялись: гипертоническая болезнь 1–2 ст., диабет второго типа, компенсированный; хронический бронхит, хронический пиелонефрит.

Психо-эмоциональный стресс предшествовал началу заболевания у 11% мужчин и 50% женщин ($p=0,0001$), физическое перенапряжение — в 16% и 23% случаев соответственно. Отбор пациентов с астеническим синдромом включал: сбор анамнестических данных с применением баллированных стандартизированных анкет для оценки астении (MFI-20) и состояния вегетативной нервной системы; самоочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и анкеты качества сна. Отдельно оценивались клинические критерии диагностики панических атак (ПА) и гипервентиляционного синдрома (ГВС). Состояние психической сферы оценивалось с помощью теста Спилбергера (определение реактивной и личностной тревожности) и теста CES-D (оценка депрессивных проявлений)

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести проявления соматической Астении.

Пациенты с Астенией, проявляющейся повышенной утомляемостью в сочетании с аффективной лабильностью и непереносимостью незначительного эмоционального напряжения (астения Бонгеффера), расценивались, как пациенты с тяжелой формой АС. Данная группа формировалась постепенно, в течение нескольких лет, длительность астенических расстройств к моменту обращения колебалась от года до 2,8 лет и в среднем составляла $1,8 \pm 0,7$ года ($p=0,04$); всего под нашим наблюдением находилось 8 пациентов, которые вошли в 1 группу. В остальных 36 наблюдениях астенические расстройства формировались в рамках реакций дезадаптации в ответ на психотравмирующие воздействия и/или соматогенные и, у которых Астения, как состояние, впервые отразилось на длительности заболевания, эти пациенты составили группу сравнения (2 группа).

Результаты исследования: По всем исследуемым параметрам больные 1 группы достоверно отличались от пациентов 2 группы, так суммарный балл по анкете астении у пациентов 1 группы был в 1,4 раза выше по сравнению со 2 группой (92,4 и 64,3 балла, $p < 0,001$), по шкалам общей астении в 1,3 раза (19 и 16, $p < 0,001$); с максимальным коэффициентом сравнения по шкалам физической астении — в 1,7

раза ($19,4 \pm 0,2$ и $11,3 \pm 2,2$, $p < 0,0001$, соответственно), Оценка тяжести астении по ВАШ позволила 1) объективизировать субъективную оценку пациентов о своем здоровье: 1 группа: $8,95 \pm 0,98$ и 2 группа — $5,4 \pm 3,3$; и 2) сравнить по тяжести состояния обе группы (разность между показателями — 3,4 единицы, $p < 0,0001$), таким образом показать выраженность астенических расстройств у пациентов 1 группы. Анализ показателей анкеты сна выявил, что у всех пациентов 1 группы имелись выраженные нарушения сна в виде различных форм диссомнии, средний балл по группе составил $13 \pm 2,9$ балла по сравнению со 2 группой $18,28 \pm 3,14$, ($p < 0,0001$). Комплексный балл тяжести вегетативных нарушений (по вегетативной анкете) был равен $47,23 \pm 8,3$ и $35,44 \pm 12,3$, соответственно 1 и 2 группы (норма 15–20 баллов, $p = 0,005$). Исходя из данных опросника CES=D у 3 (38%) пациентов из 1 группы обнаружили легкие проявления депрессии и у 2 больных (6%) 2 группы показатели отвечали признакам умеренной депрессии. В остальных случаях имели место изолированные депрессивные симптомы. Фоновые показатели теста Спилберга также достоверно отличали 1 группу пациентов, демонстрируя высокий уровень тревожности по сравнению с больными 2 группы, как «в данный момент» (РТ: $56,9 \pm 5,9$ против $46,5 \pm 7,3$, соответственно, $p < 0,001$), так и «обычно» (ЛТ: $64,5 \pm 4,3$ против $51,1 \pm 8,8$, $p < 0,0001$). Но наиболее значимые различия, между группами с точки зрения клинического понимания состояния пациентов и причин развития астении Бонгеффера у пациентов 1 группы, явились результаты ретроспективного психологического анамнеза в эмоциональной сфере: так эпизоды лаврированной депрессии были у всех пациентов 1 группы, а у 6 (75%) пациентов были два и более раз; были характерны возникающие периодически тревожные расстройства, которые сопровождались паническими атаками (ПА) или гипервентиляционным синдромом (ГВС) в отличие от больных 2 группы, где эпизоды депрессии были выявлены у 2-х (5,6%) больных; тревожные расстройства (без ГВС и ПА) только у 22% (8) больных. По всей вероятности, часто возникающие, тяжелые эмоциональные расстройства у пациентов 1 группы являлись одной из причин дезадаптации именно в эмоциональной сфере, проявляющиеся непереносимостью эмоциональной нагрузки.

Следующим этапом уяснения и понимания причин развития астении Бонгеффера стали результаты размышления и наблюдения, полученные в ходе структурированных бесед с пациентами данной группы. Было выявлено несколько моментов: 1) одной из жизненно значимых установок для

этих пациентов являлась: «я нужен (а)», формирующая определенный тип поведения. 2) и болезнь для них являлась определенной формой защиты, т.е. некой формой «отдыха», неосознаваемой самими пациентами.

Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов 1 группы показал, что в среднем количество дней нетрудоспособности (по больничным листам) превышало в 4, 7 раза по сравнению с количеством дней нетрудоспособности принятым стандартом для заболеваний. Все 8 пациентов направлялись на клинико-экспертную комиссию (КЭК) для решения вопроса о продлении пребывания на больничном листе нетрудоспособности; а у 4 (50%) из них проводился КЭК два и более раз, но, ни один из больных не был направлен на медико-социальную экспертизу (МСЭК). Ввиду невозможности выйти на работу по состоянию своего здоровья — 6 (75%) пациентов из 8, были вынуждены уволиться с работы. К моменту обращения, за консультативной помощью, стаж «отдыха» в среднем составил $1,6 \pm 0,7$ года, т.е. АС у этих пациентов сопровождался выраженной дезадаптацией в социальной и профессиональной областях, снижением качества жизни.

Комплекс лечения предусматривал фармакологическую коррекцию основного заболевания и АС. В качестве противоастенического препарата применялся Энарион («Эгис», Венгрия). Выбор данного препарата был обусловлен способностью молекулы салбутиамина (торговое наз. Энерион) проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в ретикулярной активирующей системе, тем самым влияя на все проявления астении. Пациенты 1 группы, кроме этого, проходили курс психотерапии.

Анализ полученных результатов показал относительно быструю редукцию астенической симптоматики у больных 2 группы (таб. №1), подтверждая результаты многочисленных исследований (1,2). Энерион назначался по стандартной схеме: 2 таб/сутки в течение 28 дней. Тогда как у 7 (87,5%) пациентов 1 группы впервые назначенное однократное применение 2х таблеток Энариона вызвало ощущение дискомфорта в виде легкого возбуждения и сердцебиения, продолжавшиеся более 3 часов. Это послужило поводом к уменьшению дозы препарата до 1 таб/сутки. В такой дозировке пациенты 1 группы принимали Энарион в течение одного месяца. далее доза препарата была увеличена до 2х таб/сутки. Длительность приема препарата зависела от редукции симптомов Астении, так у 2 (25%) больных составила 2 месяца, а у 6 (75%) пациентов — 3 месяца. Учитывая, что у пациентов 1 группы наблюдались высокие по-



казатели по вегетативной анкете и тревожности «в данный момент» (РТ) по тесту Спилберга, в схему лечения был введен препарат Грандаксин, обладающий мягким анксиолитическим и вегетостабилизирующим эффектами. Препарат назначался с третьего дня от начала терапии Энерионом по схеме $1/2$ таб \times 2 раза/день (1 т. = 50 мг) в течение 4 месяцев, захватывая весь период лечения Энерионом и дополнительно еще в течение месяца; это было обусловлено тем, что через 3 месяца от начала лечения пациентам I группы вводился курс психотерапии.

Заключение. Таким образом, тяжесть течения Астении обусловлена: длительностью клинического течения ПВС в основном пароксизмального характера; чередованием эпизодов нарушений психоэмоци-

онального статуса в виде астении, тревоги и депрессии. Лечение пациентов гастроэнтерологического профиля с астеническим синдромом должно включать: психотропную терапию, этиотропную терапию АС препаратом Энерион, курс терапии и дозы которого зависят от степени тяжести Астении на фоне коррекции основного заболевания. Для социальной реабилитации больных с астенией Бонгеффера необходимо 1) внедрение в практическую медицину карт, опросников и тестового контроля за течением и лечением данной формы Астении, 2) физическую и психоэмоциональную реабилитацию, предусматривающую сроки лечения, для чего необходимо разработать документы для КЭК и МСЭК с целью медико-социальной поддержки этой категории больных.

ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С

Чернущ Н. П.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Изучение проблемы коморбидности тревожных и депрессивных расстройств у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) до начала лечения пегилированным интерфероном приобретает все большую актуальность. Так по данным исследования Никитина А. О. (2008), Janke E. A., McGraw S et al, (2008) и Lotakul M, Saipanish R, (2009) депрессия или тревога у больных с ХГС выявляются практически у каждого второго пациента еще до начала лечения ИФТ и усиливаются на ИФТ, являясь фактором риска ИФТ-индуцированной депрессии. Однако, применение психофармакологических препаратов у больных с ХГС сопряжено с риском возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий и/или с возможным ухудшением функции печени. Все это обуславливает высокую актуальность поиска и апробации эффективных методов медикаментозной коррекции тревоги и депрессии у пациентов с ХГС.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата афобазол, назначаемого для купирования тревоги и пирозидола для купирования депрессии у больных с ХГС в период обострения заболевания.

Группы больных и методы. Больные обследовались амбулаторно. В исследуемую группу ХГС + тревога были включены 12 больных, при общении с которыми обращали на себя внимание

чрезмерная фиксация на соматических симптомах, эмоциональная окраска жалоб с преобладанием в спектре эмоций тревожного оттенка. Группа была представлена мужчинами в возрасте от 19 до 33 лет, у 5 (42%) человек в анамнезе был прием психоактивных препаратов. При исследовании генотип первого типа выявлялся у — 7 (58%) человек, третьего типа — у 5 (42%); по результатам биохимического исследования крови: АлАТ — превышало норму в 2,5 раза, ГГТП — в норме. НОМА — индекс составил 3,1 (норма < 2,77). По данным эластографии: Φ_0 . В группу ХГС + депрессия вошли 9 пациентов (мужчин — 5, женщин — 4; в возрасте от 38 до 62 лет). Генотип 1-го типа определялся у 4 (44%), второго — у 2 (22%) и третьего — у 3 (36%) человек. В среднем вирусная нагрузка: > 2 00 тыс. копий; по биохимии крови: АсАТ и АлАТ: превышало норму в 5,5 и 4,5 раза; ГГТП: в 2,6 раз; Трансферритин — в 2 раза; ферритин: — в 2,2 раза

Ген гемохроматоза (C282Y/H63D) был отрицательный. ФИБРО МАКС ТЕСТ составил 3,52 (норма = 0). По эластографии: степень фиброза определялась как F₃₋₄ ст.

Психодиагностическое обследование включало в себя тест ММРІ, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, опросник CES-D.

Фоновая терапия проводилась фосфогливым в течение 2-х недель (5,0г в/в 2 раза/неделю) с переходом на капсульную форму препарата (по 2к 3 раза в день) в течение 24 недель. Кроме этого, всем больным с тревогой был назначен афобазол в дозе 10мг три раза в день до 4 недель. А пациентам с депрессией — пиразидол в дозе 25мг три раза в день в течение 2,5 месяцев.

Результаты и их обсуждение. Клинические признаки тревожного состояния в начале лечения присутствовали у всех 12 обследованных больных с ХГС+тревога. Наличие ипохондрической тенденции было документировано повышением 1-й шкалы ММРІ выше 70 Т-баллов ($T_1=70,0 \pm 5,5$) у 9 из 12 обследованных больных. Выход тревоги за рамки отношения к болезни нашел отражение в изменении показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии: у 3х суммарный показатель не превышал 10 баллов (что расценивалось как субклинически выраженная тревога), у 9 суммарный показатель более 10 баллов подтверждал наличие клинически выраженной тревоги.

На фоне лечения афобазолом терапевтический эффект проявлялся уже с первых дней, достигая клинически значимого уровня к концу 2-й недели, при хорошей переносимости препарата и отсутствии нежелательных явлений. К 8–10 дню его приема у 6 (50%) больных отмечалось улучшение — они стали заметно спокойнее, менее раздражительны, появился оптимизм в оценке своего будущего. К 14 дню улучшился сон, уменьшились проявления вялости, слабости. Через четыре недели амбулаторного лечения было зафиксировано снижение 1-й шкалы ММРІ у 7 из 9 больных (58,3%): [до $T_1=70,0 \pm 5,5$; после $T_1= 51,5 \pm 2,5$; $p < 0,001$]. Положительные сдвиги отмечены и в показателях повторного обследования с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии: купирование тревоги отмечено у 10 из 12 больных (83,3%), у 2 больных — снижение степени ее выраженности. В этих случаях было рекомендовано продолжить лечение афобазолом.

В группе пациентов с депрессией при применении пиразидола изменения состояния в первые 2 недели были незначительны. В дальнейшем их состояние постепенно стабилизировалось до значительного улучшения, но существенно позже, чем в группе пациентов с тревогой (в среднем через 2,5 месяца),

По данным теста ММРІ у пациентов с ХГС определялась тревожная депрессия: имелось повышение профиля на второй шкале ($T_2= 64,2 \pm 1,5$), с умеренным снижением на девятой ($T_9=31 \pm 4,3$) и повышением на нулевой шкалах ($T_0=70,0 \pm 5,2$); такая форма профиля указывала о высоком уров-

не тревоги, сочетающиеся с явлениями депрессии. В жалобах больных приволировала тревога за состояние своего здоровья и повышенная раздражительность. На фоне лечения пиразидолом отмечалось достоверное снижение профиля по основным шкалам 2 [до $T_2=64,2 \pm 1,5$; после $T_2=49,5 \pm 2,5$; $p < 0,0001$] и 7 [до $T_7= 70,0 \pm 5,2$; после $T_7=48,0 \pm 3,0$; $p < 0,0001$], по тесту ММРІ, что отражало снижение уровня депрессивных расстройств и уменьшение тревоги, свидетельствуя о достижении психологической адаптации пациентов. Положительная динамика подтверждалась тестом CES-D купирование депрессии отмечено у 6 больных (67%), у 3-х — снижение её выраженности.

Психотропная терапия не ухудшила биохимические маркеры гепатита. Более того в группе пациентов с тревогой биохимические показатели АлАТ и АсАТ нормализовались через пять месяцев на фоне приема препарата фосфоглив, а у пациентов с депрессией положительная динамика биохимических маркеров гепатита улучшилось к 9 месяцу: АсАТ и АлАТ: снизилось до 3-х норм (исходные показатели превышало норму в 5,5 и 4,5 раза); ГГТП: до 1,1 норм (исходный: 2,6 раз), показатели трансферритина и ферритина — нормализовались

Выводы. Результаты клинического исследования афобазола и пиразидола в качестве средств психофармакологической коррекции психосоматических и соматопсихических реакций у больных с ХГС свидетельствуют о хорошей эффективности афобазола и пиразидола, что дает основание рекомендовать данные препараты для включения в комплексную терапию больных с данной патологией. Тем не менее следует подчеркнуть, что клинические проявления депрессии регрессировали медленнее, чем тревоги, а результативность лечения — (положительная динамика биохимических показателей) была обусловлена применением препарата фосфоглив.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «ОРОКАМАГ» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ших Е. В., Сизова Ж. М., Лобжанидзе А. Н., Фарафонова Т. Н.

Курс фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача при кафедре семейной медицины, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Современные взгляды на патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) показали, что в результате нарушения нейрогуморальных взаимосвязей, обусловленных гиперфункцией симпатoadренальной и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, в организме возникает недостаток магния. Кроме того, «дефицит магния» при ХСН может усугубляться приемом диуретических препаратов и сердечных гликозидов, способствующих усиленному выведению Mg^{++} из клеток. У больных ХСН с документированным «дефицитом магния» отмечается увеличение летальности от нарушений сердечного ритма и нарастания сердечной недостаточности.

В связи с этим, назначение магниевых-содержащих препаратов особенно оправдано при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения сердечного ритма, связанные с дефицитом иона Mg^{2+} .

В тех случаях, когда необходимо длительное восполнение дефицита магния (при хронических заболеваниях, стрессах), возможности назначения внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничены в связи с высоким риском развития нежелательных реакций. Органические соединения значительно лучше всасываются и хорошо переносятся пациентами при длительном приеме. Одним из наиболее рациональных является сочетание магния с оротовой кислотой, которая не только принимает участие в магниевом обмене, но и обладает самостоятельным метаболическим действием. Целесообразно одновременно с магнием вводить в организм K^+ так как Mg^{++} способствует попаданию ионов калия в клетку и предотвращению перегрузки клетки ионами Na^+ и Ca^{++} . Калий и магний дополняют друг друга в обеспечении электрической стабильности клетки. Новый отечественный оригинальный препарат «Орокамаг» представляет собой комбинацию оротовой кислоты, калия оротат 125 мг и магния оротата 125 мг.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и переносимости нового отечественного оригинального препарата «Орокамаг» в составе стандартной комплексной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся течением ишемической болезни сердца, и имеющих нарушения сердечного ритма, с оценкой динамики уровня ионов магния и калия в плазме крови.

Материал и методы. В исследование включались стационарные больные ХСН II–III ФК обоюбого пола в возрасте от 35 до 78 лет (ср. возраст $64,2 \pm 6,8$ лет, мужчин — 23 (92,0%), женщин — 2 (8,0%). Все больные страдали ХСН II–III ФК (NYHA) с ФВ левого желудочка от 25 до 40% (средняя ФВ — $35,1 \pm 2,8$ %). ХСН II ФК диагностирована у 13 (52,0%) больных, III ФК — у 12 (48,0%), в среднем ФК ХСН составил — $2,4 \pm 0,5$. Длительность ХСН колебалась анамнестически от 12 до 123 месяцев (в среднем — $36,2 \pm 16,8$ мес).

У 23 (92%) больных ХСН явилась осложнением ИБС, у 2 (8%) — дилатационной кардиомиопатии. 18 (72%) больных перенесли в анамнезе не ранее чем за 6 месяцев до начала исследования крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 1 до 10,5 лет (в среднем $3,8 \pm 1,6$ г), в том числе у 14 (56%) больных имелись обширные рубцовые изменения передней, у 3 (12%) — передней и нижней и у 9 (36%) — нижней локализации. На момент включения в исследование все больные ИБС имели стабильную стенокардию напряжения II–III ФК.

До начала исследования все больные ХСН находились на подобранной терапии ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл), 20 больных (80%) получали бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол и метопролол), 7 (28%) — спиронолактон, 16 (64%) — петлевые диуретики (фуросемид), 9 (36%) — гидрохлортиазид.

До начала исследования всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХО-кардиография, оценка гемодинамических парамет-

ров сердца (ЧСС, АД), определение уровня калия и магния в плазме крови. Определение уровня магния в сыворотке крови проводили методом абсорбции с ксилидилом синим на автоанализаторе «Ultra» фирмы «Kone LabSystems».

Результаты и их обсуждение. До начала лечения орокамагом по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ у всех больных отмечались нарушения сердечного ритма: у 12 (48 %) больных в виде постоянной тахисистолической формы мерцания предсердий в сочетании с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), у 13 (52 %) больных регистрировались наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС), в том числе у 6 (24) — парные НЖЭС. Больным к стандартной терапии назначался орокамаг (калия оротата 125 мг, магния оротата 125 мг) по 4 капсулы 3 раза в день. Длительность лечения составила 6 недель. На фоне проведения терапии проводилось мониторирование уровня ионов калия и магния в плазме крови наблюдаемых пациентов. К 6 неделе непрерывной терапии орокамагом в составе комплексной терапии отмечалось уменьшение частоты ЖЭ на 45 %, НЖЭС — на 53 %, парных НЖЭС на 48 %. Количество эпизодов ишемии миокарда статистически достоверно снизилось после курса терапии на 52 %, средняя длительность эпизодов ишемии — на 39 %.

До начала исследования уровень магния в сыворотке крови составил $0,84 \pm 0,18$ ммоль/л. На фоне курсового применения препарата отмечено увеличение содержания магния в сыворотке крови до $1,02 \pm 0,19$ ммоль/л (21,4 Δ %). При этом уровень маг-

ния в сыворотке крови сохранялся в пределах нормальных величин (0,66–1,07 ммоль/л)

До начала исследования уровень калия в плазме крови составил $4,01 \pm 0,26$ ммоль/л. На фоне курсового применения препарата отмечено увеличение содержания калия в плазме крови до $4,6 \pm 0,37$ ммоль/л (14,7 Δ %) При этом уровень калия в плазмекрови сохранялся в пределах нормальных величин (3,4–5,1 ммоль/л).

Переносимость орокамага была хорошей, нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не отмечено. Двое больных самостоятельно снизили дозу орокамага до 8 капсул в сутки к 3-й и 4-й неделе соответственно, мотивируя неудобством приема большого количества лекарственных препаратов.

Заключение. Препарат «Орокамаг» при применении в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца, способствует уменьшению количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, уменьшению количества и длительности эпизодов ишемии миокарда и хорошо переносится больными.

Мониторирование уровня ионов магния и калия при применении нового отечественного оригинального препарата «Орокамаг» у больных позволило выявить увеличение содержания магния в сыворотке крови и калия в плазме крови в пределах физиологической нормы, что позволяет рекомендовать препарат для длительного применения.



ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ И НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Щербакова Е. И., Чернов Ю. Н., Мубаракшина О. А.

ВГМА им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Введение. Индексы качества жизни позволяют оценить влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного, а также влияние лечения на эти параметры. Подобное утверждение безусловно относится и к больным сахарным диабетом типа 2. Для целенаправленного влияния на качество жизни таких пациентов необходимо знать причины его снижения и оценивать эффективность проводимой терапии.

Цель. Оценить изменения качества жизни у больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии под влиянием проводимой фармакотерапии.

Материалы и методы. Первую группу обследованных составили 20 пациентов с сахарным диабетом типа 2, средний возраст $51,7 \pm 1,15$ года, которые в зависимости от проводимой фармакотерапии были разделены на 2 подгруппы: лица, находящиеся на инсулинотерапии ($n=10$), и получающие пероральные гипогликемические препараты (маннинил, сиофор, диабетон МВ) ($n=10$). Средний уровень гликемии у больных, находящихся на инсулинотерапии при поступлении составлял $17,95 \pm 1,23$ ммоль/л, а при выписке $9,4 \pm 1,6$ ммоль/л. У пациентов, получающих пероральную сахароснижающую терапию при поступлении средний показатель глюкозы крови составил $8,4 \pm 2,1$ ммоль/л, а при выписке — $6,8 \pm 0,5$ ммоль/л. Вторую группу составили 10 пациентов (средний возраст $57,3 \pm 2,9$ года) с сахарным диабетом типа 2 (средние значения гликемии при поступлении и выписке $14,0 \pm 1,7$ ммоль/л и $6,5 \pm 0,8$ ммоль/л, соответственно) и гипертонической болезнью II–III ст. (средний уровень А/Д 160/90 мм.рт.ст.) Третью группу составили 10 больных (средний возраст $54,8 \pm 0,32$ года) гипертонической болезнью II–III ст. со средним А/Д 180/90 мм.рт.ст. Контрольную группу составили практически здоровые лица (средний возраст $51,5 \pm 1,95$ года). Оценка показателей качества жизни проводилась с помощью опросника MOS SF-36 с использованием результатов по восьми шкалам опросника и подсчетом двух интегральных шкал — физического

и психического компонентов. Опросник включает в себя следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Шкалы 1–4 объединены в суммарный физический компонент (PCS), шкалы 5–8 — в суммарный психический компонент (MCS). В исследовании использовалась стандартная формула вычисления значений SF-36:

$$(РЗП - МВЗП) \times 100 / ВДЗ,$$

где: РЗП — реальное значение показателя;
МВЗП — минимальное возможное значение показателя;
ВДЗ — возможный диапазон значений.

Оценки по всем шкалам выражались в баллах (от 0 до 100), где более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Результаты и их обсуждение. При сравнении сформированных групп (см. табл. 1). между собой максимально высокое значение оценок по 7 шкалам из 8: ФФ, РФФ, ОЗ, Ж, СФ, РЭФ, ПЗ — наблюдалось в контрольной группе, самое низкое значение (до 30% от контроля) было в группе пациентов с диабетом+гипертоническая болезнь. Только по шкале боли достоверных различий между группами не было выявлено. При учете качества жизни у больных сахарным диабетом более низкие показатели по указанным шкалам ФФ, РФФ, ОЗ были отмечены у больных, находящихся на инсулинотерапии (до 25%), по сравнению, с пациентами, получающими пероральные гипогликемические средства. Снижение качества жизни у пациентов на инсулинотерапии в основном было за счет суммарного физического компонента, в то время как показатели суммарного психического компонента у больных обеих подгрупп были примерно одинаковыми и снижены в равной степени.

ТАБЛИЦА. Средние значения показателей М качества жизни в обследуемых группах

Шкалы	Группы больных			
	I (СД)	II (СД+ГБ)	III (Г) Б	IV (контроль)
ФФ	55	32	50	80
РФФ	32	23	28	77
Б	42	44	46	46
ОЗ	30	28	31	63
Ж	37	31	39	66
СФ	57	37	56	66
РЭФ	27	25	27	61
ПЗ	43	42	43	50
PCS	40	32	39	67
MCS	35	34	42	61

Во всех группах, кроме контрольной, было выявлено снижение величин суммарного психического компонента и суммарного физического компонента. Практически все пациенты с низкими значениями суммарного психического компонента отмечали ухудшение эмоционального состояния — работали не так аккуратно, как обычно, и выполнили меньшее количество работы, чем намеревались. Такие пациенты не чувствовали себя бодрыми и энергичными, у них часто отмечалась нервозность, подавленность, печаль. Снижение суммарного физического компонента качества жизни проявлялось в затруднении выполнения умеренных повседневных нагрузок. Эти пациенты более негативно оценивали состояние своего здоровья.

Выводы.

1. Во всех исследуемых группах кроме контрольной отмечалось снижение показателей качества

жизни как суммарного физического, так и суммарного психического компонента. (по сравнению с контрольной до 15% в группе пациентов с СД типа 2, до 30% в группе больных СД типа 2+ГБ до 12% в группе пациентов ГБ)

2. Сопутствующая патология в виде гипертонической болезни существенно снижает (до 30%) качество жизни больных сахарным диабетом, причем в равной доле как суммарного физического компонента так и суммарного психического компонента.

3. У больных сахарным диабетом типа 2, находящихся на инсулинотерапии, качество жизни имело более низкие показатели на 25% по сравнению с пациентами, принимающими пероральные гипогликемические препараты. Качество жизни в этом случае было снижено за счет суммарного физического компонента.

АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОКОРРЕКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Юшков В. В., Зенкова Е. А.

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пермь, Россия

Концепция рационального использования лекарств является определяющей при оказании медицинской и фармацевтической помощи, включая и применение иммунокорректоров [2–4]. Средства, регулирующие иммунную систему, занимают ключевую позицию при терапии воспалительных

заболеваний верхних дыхательных путей. Совершенствованию их лечения способствует регулярный мониторинг рационального использования иммунокорректоров в клинической практике.

Целью нашего исследования явилось проведение ретроспективного анализа использования им-



мунокорректоров при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей в лечебно-профилактическом учреждении.

Материалы и методы. В ходе работы методом ретроспективного анализа был проведен мониторинг назначений иммунокорректоров в стационарной педиатрической практике Пермского края. Объектом исследования являлась совокупность карт одного из стационаров города Перми за период с 01 января 2006 года по 31 декабря 2007 года. Путем случайного отбора с шагом в пять карт была сформирована рандомизированная выборка в 220 карт за 2006 год и в 233 карты за 2007 год.

Критериями включения в выборку являлись:

- 1 возраст пациента до 12 лет включительно;
- 2 основной диагноз, входящий в группу диагнозов «Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей».

Критериями исключения из выборки являлись:

1. возраст пациента старше 12 лет;
2. отсутствие диагноза, входящего в группу диагнозов «Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей»;
3. нахождение в палате интенсивной терапии в течение всего периода госпитализации;
4. перевод до окончания лечения в данном стационаре в другое профильное отделение или стационар;
5. прекращение лечения по желанию родителей (самовольный уход из стационара).

В результате учета всех вышеперечисленных критериев включения/исключения были сформированы две выборки в 174 карты за 2006 год и в 171 карту за 2007 год.

Средний возраст анализируемой группы детей в 2006 году составил — 3,4 лет, в 2007 году — 3,5 лет. Выборка по полу в 2006г составляла: мальчики 60,7%, девочки 39,3%, а в 2007 года имела равное соотношение мальчиков и девочек.

Результаты и их обсуждение.

Установлено, что в стационаре из иммунокорректоров используются иммуномодуляторы (L03) и иммуноглобулины (J06 B92). В 2006г абсолютное число назначений иммуномодуляторов составило 124, а удельный вес в этом же году был равен — 7%. В 2007г абсолютное число назначений иммуномодуляторов составило 104, а удельный вес равен 6%. Что же касается иммуноглобулинов, то в 2006 году абсолютное число их назначений составляло 92, а удельный вес был равен — 5,2%. В 2007 году абсолютное назначение иммуноглобулинов составляло 100, а удельный вес — 5,8%.

Установлено, что наиболее используемой группой иммуностропных средств в стационаре в анализируемые сроки являлась группа ИНФ альфа, удельный

вес которой составлял 85,5% и 80,8%, соответственно. На долю виферона приходится 44,5% в 2006 году и 51,0% в 2007 году, на долю интерферона лейкоцитарного человеческого сухого — 36,3% в 2006 году и 27,9% в 2007 году (в том числе гриппферона 1%). На долю интерала (человеческий рекомбинантный альфа-2-интерферон для парентерального введения) — 4% в 2006 году, в 2007 году интераль не применялся и на долю реаферона-ЕС — 0,8% в 2006 году, а реаферона-ЕС-Липинт 1,9% в 2007г.

При сравнении групп иммуномодуляторов, использованных в стационаре и групп иммуномодуляторов, рекомендованных при выписке, было установлено:

1 не применяются в стационаре и не рекомендуются к использованию при выписке из стационара группа иммуномодуляторов «иммунорегуляторные пептиды» и другие иммунокорректоры, рекомендованные к применению при данной патологии у детей [1];

2 нет достоверных отличий в удельном весе ИНФ рекомбинантного в общем числе назначенных иммуномодуляторов и рекомендованных при выписке как в 2006, так и в 2007 году;

3 нет достоверных отличий в удельных весах вобэнзима, анаферона, декариса в общем числе как назначенных иммуномодуляторов, так и рекомендованных при выписке;

4 достоверно выше удельный вес использованных ИНФ альфа-2 в общем количестве примененных ЛС, в сравнении с удельным весом ИНФ альфа-2 в общем числе иммуномодуляторов, рекомендованных при выписке ($p < 0,001$);

5 достоверно выше удельный вес использованных ИНФ природного происхождения в общем количестве примененных ЛС, в сравнении с удельным весом ИНФ природного происхождения в общем числе иммуномодуляторов, рекомендованных при выписке ($p < 0,001$);

6 достоверно выше удельный вес всех использованных ИНФ в общем количестве примененных ЛС, в сравнении с удельным весом всех ИНФ в общем числе иммуномодуляторов, рекомендованных при выписке ($p < 0,001$);

7 достоверно ниже удельный вес назначенных иммуномодуляторов бактериального происхождения в сравнении с удельным весом рекомендованных иммуномодуляторов бактериального происхождения, как в 2006 ($p < 0,01$), так и в 2007 году ($p < 0,001$);

8 достоверно ниже удельный вес назначенных иммуномодуляторов мази «Виферон/Инфагель» в сравнении с удельным весом рекомендованных иммуномодуляторов бактериального происхождения, как в 2006 ($p < 0,001$), так и в 2007 году ($p < 0,001$).

При анализе клинической эффективности установлено, что дети, в терапии ОРЗ которых был применен виферон, находились в стационаре на 2 дня дольше по сравнению с детьми, получавшими стандартное лечение ($p < 0,01$). У этих же детей, в терапии которых был использован виферон, дольше сохранялись катаральные явления на 2,8 дней ($p < 0,01$). При добавлении к стандартному лечению виферона на 1 день дольше продолжался лихорадочный период ($p < 0,01$).

Таким образом, иммунофармакотерапевтический анализ использования иммунокорректоров при лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей в лечебно-профилактическом учреждении выявил несоблюдение основных принципов рационального использования лекарств и показал целесообразность использования фармакоэпидемиологических, иммунофарма-

котерапевтических методов анализа для выявления проблем и их решения в системе оказания медицинской и фармацевтической помощи детям.

Литература:

1. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей /А. А. Баранов, Н. Н. Володин, Г. А. Самсыгина, А. Е. Александров и др., Под общ. ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володиной, Г. А. Самсыгиной. М.: Литера, 2007. В 2-х книгах (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; т. 15)
2. Юшков В. В. Рациональное использование лекарств: проблемы и решения. //Экономический вестник фармации. — 2001. — №8. (42) — С. 66-69
3. Юшков В. В. Юшкова Т. А. Рациональное использование иммуномодуляторов у детей //Лечащий врач. — 2009. — №4. — С. 55 — 60
4. Yushkov V. V., Yushkov T. A. Rational use of immunomodulators in children // The 3rd China-Russia International Symposium on Pharmacology. — China, Harbin, 2008. — P. 1-1



ТАКТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ: РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Кондрашова Д. В. ^{1*}

ФГУ «Дальневосточный окружной медицинский центр», Владивосток, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодежи

Инфекционные осложнения — одна из основных причин летальных исходов у больных с термической травмой, поэтому антибактериальные препараты занимают особое место среди жизненно важных в формуляре ожогового отделения; при любой финансовой ситуации необходимо формирование логистической схемы движения лекарственных средств, постоянный контроль за их закупкой и расходованием.

Вопросы рационального использования антибактериальных препаратов для антибиотикотерапии ожоговых больных представляют огромный интерес для врачей ввиду постоянного роста резистентности возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций и отсутствия разработок принципиально новых антибактериальных препаратов. Одним из важных элементов лекарственной политики стационаров остается вопрос рационального отбора и использования антибиотиков. Клинический фармаколог, как специалист обладающий информацией о состоянии резистентности, результатах многоцентровых исследований, микробиологическом пейзаже в отделениях стационара, играет важную роль в назначении антибактериальной терапии. С января 2008 г. в стационаре ФГУ «ДВОМЦ Росздрава» работает служба клинической фармакологии. В ожоговом центре постоянно ведется работа по оптимизации лекарственного обеспечения больных с ожоговой травмой.

Цель исследования: разработать алгоритм оптимизации использования антибактериальных препаратов в ожоговом отделении с учетом микробиологического пейзажа.

Материалы и методы исследования:

1. Ретроспективный анализ микрофлоры ожоговых ран с учетом чувствительности за 2007–2008 гг. Отобраны 388 результата микробиологического исследования раневого отделяемого. Исследование чувствительности проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон.

2. АВС анализ — ранжирование лекарственных средств по доле затрат на каждое из них в общей структуре расходов от наиболее затратных к наименее затратным с выделением трех групп. АВС-анализ используется для определения приоритетов и целесообразности расходования средств на основе ретроспективной оценки реальных затрат.

Результаты: Микрофлора ран была представлена следующими культурами: *Staphylococcus aureus* — 44%, *Staphylococcus epidermidis* — 28%, *Pseudomonas aeruginosa* — 18%, *Acinetobacter spp.* — 5%, *Enterococcus spp.* — 3%, *Enterobacteriaceae spp.* — 2%, *Streptococcus spp.* — 1%.

Выделенные *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* проявлял высокую резистентность к оксациллину, цефалоспорином III и цiproфлоксацину. Наиболее чувствительны выделенные культуры к имипенему и ванкомицину. *Pseudomonas aeruginosa* высоко резистентна к амикацину и цiproфлоксацину, чувствительна к имипенему. Так чувствительность к карбапенемам является перекрестной, к меропенему и дорипенему она не определялась.

Важный фактор, который влияет на рациональное использование антибиотиков — качество работы микробиологической лаборатории, а именно ее оснащение и использование современных методов диагностики. Поэтому в настоящее время реализуется программа по модернизации баклаборатории, оснащению ее автоматическим бактериологическим анализатором.

В результате анализа микрофлоры ожоговых ран приняты экстренные меры по ротации использования антибактериальных препаратов в стационаре и рациональному назначению антибиотиков. Решением формулярной комиссии утвержден список антибиотиков резерва, назначаемых только по согласованию с клиническим фармакологом. В список включены: цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, карбапенемы, ванкомицин, линезолид.

Сравнительный АВС-анализ за 2007—2008 гг. показал, что в 2008 г. в результате занятий с практикующими врачами, работы клинического фармаколога, увеличилась доля назначений защищенных пенициллинов и цефалоспоринов III—IV, за счет чего удалось сократить использование антибиотиков резерва (имипенем/циластатин) и сократить расходы на антибактериальную терапию.

Выводы: для оптимального обеспечения лекарственными средствами, в том числе и антибактериальными препаратами, пациентов с термической травмой необходимо:

1. Проводить постоянный микробиологический мониторинг с оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам, который позволит оптимизировать тактику применения антибактериальных препаратов, проводить их ротацию и назначать антибактериальную терапию обоснованно.

2. Иметь хорошо оснащенную бактериологическую лабораторию, которая позволит проводить исследования по современным стандартам и в короткие сроки.

3. Своевременно использовать антибиотикограммы для коррекции антибактериальной терапии.

4. Организовать рациональную практику применения антибактериальных препаратов, которая включает: строго регламентированный формуляр противомикробных препаратов, разработку протоколов антибактериальной терапии, включая стартовую эмпирическую антибиотикотерапию, отлаженную работу лабораторной и эпидемиологической служб, наличие в стационаре клинического фармаколога, избирательный подход к закупке антимикробных препаратов.

5. Постоянный АВС-анализ позволяет проследить динамику использования антибактериальных препаратов и прогнозировать расходы на антибиотики.

СНИЖЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОРЗ ПУТЕМ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ШКОЛЬНОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ

Чевотаренко С. Г.

Коалиция за разумное и безопасное применение лекарственных средств (CoRSUM), Кишинев, Молдова

Введение. Распространение резистентности к антимикробным (АМР) препаратам не знает национальных границ и достигло таких масштабов, которые требуют неотложных действий на национальном, региональном и глобальном уровнях, особенно с учетом сокращения разработки новых противомикробных препаратов. Согласно рекомендациям Второй Международной конференции по улучшению использования лекарственных средств, для того, чтобы улучшить применение антибиотиков среди населения, необходимо начать образование в области лекарственных средств, включая антибиотики, с детского возраста и продолжить его в подростковом возрасте. Пятьдесят восьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла в 2005 году резолюцию, направленную на разработку необходимых мер по сдерживанию АМР, отвечая целям выполнения Декларации тысячелетия Организации Объединенных Наций.

Известно, что причиной острых респираторных заболеваний, являются, в 97% случаев, более 200

вирусов, относящихся преимущественно к 6 семействам: ортомиксовирусы (например, вирус гриппа) и парамиксовирусы (например, вирус парагриппа и РСВ), коронавирусы, пикорнавирусы (род риновирусы и род энтеровирусы), реовирусы, аденовирус. Чаще всего вирусные инфекции верхних дыхательных путей вызывают риновирусы (25—45% всех вирусов), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Реже встречаются респираторно — синцитиальный вирус, аденовирусы, энтеровирусы, реовирусы и пикорнавирусы. Специфической терапии вирусных инфекций на сегодняшний день не существует, а назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях не оказывает влияние на их течение, не предупреждает развития бактериальных осложнений, но необоснованное назначение антибиотиков (АБ) при ОРЗ является одним из ведущих факторов формирования АМР.

Одной из причин АМР является самолечение, а также широкое необоснованное применение родителями антибиотиков в лечении респираторных



заболеваний их детей. Воспитание правильного отношения к антибиотикам с школьного возраста, а также изменение привычек самолечения антибиотиками взрослых, явилось главной задачей разработки и осуществления школьной программы в Республике Молдова.

Цель: Внедрение образовательной программы для школьников в области рационального применения антибиотиков при острых респираторных заболеваниях.

Материалы и методы. I фаза внедрения школьной образовательной программы заключалась в проведении опроса среди школьников и их родителей из 41 школы двух районов Кишинева при помощи разработанной анкеты. В первом этапе исследования приняло участие 3586 школьников 6 класса и 2716 их родителей (в основном, матери — 81%). 24 вопроса, содержащихся в анкете, были направлены на выявление случаев ОРЗ и их числа в течение последнего зимнего периода (декабрь-февраль), а также на выявление методов лечения, в том числе самолечения, знания названий лекарственных препаратов, определения уровня информированности о действии антибиотиков и их эффективности в случае респираторных заболеваний. Разработана анкета базировалась на предварительном проведении фокусных групп среди педиатров, школьных врачей, учителей, родителей и самих школьников. Обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистической программы для социальных наук (SPSS).

Результаты и их обсуждение. Результаты опроса показали, что в течение зимнего периода 72,5% школьников и 56,8% их родителей перенесли один и более эпизод простудного заболевания. 79,0% школьников и 91,4% взрослых указали на необходимость принимать АБ в случае простудных заболеваний. Уровень применения АБ среди переболевших ОРЗ один и более эпизода за зимний период был довольно высоким: 50,6% среди школьников и 71,3% среди взрослых. Около трети школьников (32,3%) не могли точно указать были ли АБ среди препаратов, которые они принимали.

Среди школьников, кто указал, что бактерии вызывает ОРЗ: 55,3% принимали и 25,9% не принимали АБ. Среди школьников, кто считал, что вирусы вызывают ОРЗ: 41,9% принимали и 44,1% — не принимали АБ. Школьники, которые не указали причину ОРЗ, отметили, что они «не знают, принимали ли они АБ». ($df=4$, $\chi^2 = 54,691$, $p = .000$)

Среди взрослых: среди тех, кто указал, что причиной ОРЗ является бактерии: 66,5% принимали и 30,5% не принимали АБ. Среди взрослых, кто указал, что причиной ОРЗ являются вирусы: 47,8% при-

нимали и 51,2% не принимали АБ. Среди взрослых, кто не смог указать причину ОРЗ: 59,5% принимали и 32,5% не принимали АБ ($df=4$, $\chi^2 = 112,994$, $p = 0,000$).

87,5% опрошенных родителей указали на необходимость внедрения школьной образовательной программы по лекарственным средствам и антибиотикам, в частности. 78,7% школьников и 83,8% взрослых указали, что они хотели бы получить знания о лекарственных препаратах.

После проведения 6 месячной образовательной программы было проведено повторное анкетирование школьников и их родителей. В повторном опросе участвовало 2999 школьников и 2156 взрослых. Применение антибиотиков при ОРЗ среди взрослых статистически снизилось с 72,5% до 38,3% ($p < 0,005$), среди школьников с 50,5% до 37,6% ($p < 0,005$). При этом в группе контроля уровень знаний и отношение к применению антибиотиков при ОРЗ остался практически прежним.

Выводы. Интегрирование образовательной программы по лекарственным средствам, включая рациональное применение антибиотиков и проблемы АМР, в систему школьного образования может воспитать разумное отношение к антибиотикам у нового поколения людей и существенно изменить практику самолечения среди взрослых.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОМПЕТЕНТНОСТИ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ У ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПРОХОДЯЩИХ ОБУЧЕНИЕ НА КУРСАХ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

Герасимова К. В., Сычев Д. А., Авксентьева М. В., Бартош Н. О., Бурдейн А. В., Кукес В. Г.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; Росздравнадзор, Москва, Россия

Актуальность темы. Несмотря на достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Клиническая фармакогенетика предоставляет реальную возможность индивидуализации выбора ЛС и режимов их дозирования на основании изучения генов конкретного пациента. В основе фармакогенетических тестов лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов). Однако существование ряда пока неразрешенных проблем связанных с фармакогенетикой является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяются крайне редко. Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. В настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицине, и, как следствие повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Цель исследования: Оценить уровень компетентности в области фармакогенетического тестирования у организаторов здравоохранения.

Материалы и методы: В исследование было включено 117 врачей и организаторов здравоохранения из различных субъектов Российской Федерации. Средний возраст составил $40,2 \pm 11,4$ года). Участникам исследования предлагалось ответить на 15 вопросов анонимной анкеты, на тему осведомленности о фармакогенетике.

Перед началом тестирования всем участникам давались четкие инструкции о правильности заполнения анкет, после чего начиналось анкетирование. После сбора анкет, данные вводились в общую базу данных и в дальнейшем обрабатывались при помощи программы SPSS for Windows v.17.

Результаты: В исследовании приняли участие 117 человек, из них: 48 — мужчин (41%) и 69 женщин (59%). 37% участников исследования работают в городских больницах на территории РФ, 12,8% в центральных районных больницах, 8,5% — в научно-исследовательских институтах, 7% — в высших учебных заведениях, остальные — в других лечебных учреждениях (ФГУ, фармацевтические фирмы, диспансеры, поликлиники). 66,7% опрошенных знают о существовании фармакогенетических тестов, используемых в клинической практике, 30,8% узнают о тестах из медицинской периодики, 22,2% — из цикла обучения, 21,4% — от коллег, 12% — из средств массовой информации и 17% — из интернета. 54 участника исследования (46,2%) согласились с тем, что при подборе варфарина не необходимо использовать фармакогенетический тест. Однако большинство опрошенных (41%) полагают, что в настоящее время использование фармакогенетических тестов в здравоохранении экономически не приемлемо (36% участников затруднились ответить на этот вопрос). При изучении вопроса о стоимости одного теста, мнения участников были слишком многочисленны, 50% не стали отвечать на вопрос, а оставшиеся варианты включают в себя разброс от 50 до 5000 рублей. Среди причин, затрудняющих внедрение фармакогенетики в клиническую практику 73% опрошенных видят отсутствие лабораторий, 72% плохую информированность медицинских работников о возможностях фармакогенетики. 55% анкетированных высказались за внедрение обучения всех студентов и всех врачей фармакогенетике.

Выводы. Таким образом, среди врачей и организаторов здравоохранения отмечается низкий уровень информированности о возможностях фармакогенетики и способах ее внедрения в клиническую практику.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА ПРОЦЕССНОГО ПОДХОДА В ПОСТРОЕНИИ ПРОЦЕССНОЙ МОДЕЛИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Емельянова Л. А., Гришин Б. С.

ГОУ ВПО «Уральская Государственная Медицинская Академия» Росздрава, Екатеринбург, Россия

Введение. С учетом реформирования высшей школы особое значение приобретает обеспечение качества подготовки специалистов.

Цель. Для создания процессной модели обеспечения качества образовательной деятельности на кафедре фармакологии вырабатываются и реализуются установки с учетом действия основных принципов менеджмента, отраженных в ГОСТ Р ИСО 9001-2001 [2]. Центральным принципом является принцип процессного подхода [3].

Материалы и методы. Учебно-методический комплекс дисциплин (УМКД) фармакологии и клиническая фармакология. Анализ педагогических приёмов.

Результаты и их обсуждение. Процесс (П) — это совокупность взаимосвязанных и взаимодействующих видов деятельности, преобразующая входы и выходы. Вход П: требования заинтересованных сторон. Выход: удовлетворенность заинтересованных сторон. С точки зрения процессного подхода, образовательная деятельность — это набор П. Управление образовательной деятельностью основывается на управлении П для достижения более эффективного желаемого результата. Каждый П при этом имеет свою цель, которая является критерием его результативности и эффективности. Реализация этого принципа предполагает следующие действия: 1. определение П, с помощью которого достигается желаемый результат; 2. определение и измерение входов и выходов П; 3. выявление взаимосвязи П с функциональными подразделениями вуза; 4. установление ответственности, полномочий и учета для управления П; 5. выявление внутренних и внешних потребителей и других заинтересованных лиц П. Учебный процесс базируется на трех составляющих: планирование, организация и контроль. Качество учебного процесса на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии обеспечивается оценкой каждой из указанных составляющих. Способы оценки качества учебного процесса в настоящее

время получили такое широкое развитие, что значительная доля времени и усилий всех участников образовательного процесса направлена именно на этот вид деятельности. Внутривузovskyй контроль качества учебного процесса на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии обеспечивает система менеджмента качества, которая включает в себя: 1. организационно-нормативную документацию; 2. контрольные мероприятия по организации и ведению учебного процесса, проведению текущей, промежуточной и итоговой успеваемости, а также контрольного тестирования остаточных знаний студентов. Разработка и формирование УМКД указанных дисциплин является обязательным видом деятельности преподавателей. Распределение учебного времени студента на кафедре включает в себя аудиторные (в виде лекций и практических семинарских занятий) и внеаудиторные (в виде самостоятельной работы студентов) часы. Главное в стратегической линии организации самостоятельной работы студентов на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии заключается в создании условий для высокой активности, самостоятельности и ответственности студентов в аудитории и вне ее в ходе всех видов учебной деятельности. Решающая роль в организации самостоятельной работы студента принадлежит преподавателю, который должен работать не со студентом «вообще», а с конкретной личностью, с ее сильными и слабыми сторонами, индивидуальными способностями и склонностями. Самостоятельная работа всегда вызывала и вызывает у студентов третьего курса, ряд трудностей, обусловленных адаптацией к новым фундаментальным дисциплинам (патология, фармакология и др.) и новым формам обучения. Главная из них заключается в необходимости самостоятельной организации своей работы. Многие студенты испытывают большие затруднения, связанные с отсутствием навыков анализа изучаемого материала, конспектирования,

работы с первоисточниками, умений четко и ясно излагать свои мысли, планировать свое время, учитывать индивидуальные особенности своей умственной деятельности и физиологические возможности, практически полным отсутствием психологической готовности к самостоятельной работе, незнанием общих правил ее организации. Одним из самых значимых элементов самостоятельной работы является выполнение домашних заданий (сюда входит и подготовка к зачетам, экзаменам и пр.) по учебному курсу. В критическую группу объективных факторов невыполнения домашних заданий у студентов попадает отсутствие или нехватка свободного времени для самостоятельной работы. Следует отметить, что очень часто студенты не способны самостоятельно разобраться в изучаемом материале. Традиционно студентам предлагается самостоятельная работа нескольких видов. Прежде всего, это работы репродуктивного типа: 1. воспроизводящие работы, выполнение которых основано на восстановлении в памяти ранее изученного материала, необходимого для понимания нового; 2. тренировочные работы, предусматривающие не только простое воспроизведение изучаемого материала, но и применение ранее усвоенных знаний в новых ситуациях. Среди работ познавательно-поискового типа возможны следующие: 1. подготовительные работы, при выполнении которых они пользуются имеющимися сведениями, при этом убеждаются в неполноте своих знаний по изученной теме; 2. констатирующие работы, связанные с описанием новых факторов и явлений по их внешним признакам, изучением дидактического материала и т.д.; 3. экспериментально-поисковые работы, основанные на исследовательских методах науки, при выполнении которых студенты выделяют существенные признаки понятий, устанавливают причинно-следственные зависимости, «открывают» законы и т.д.; 4. логическо-поисковые работы, основанные на сопоставлении сходных и отличительных признаков изучаемых явлений. К логически-поисковым самостоятельным работам относятся задания на обобщение изученного по основным, проблемным вопросам. И, наконец, существуют работы творческого типа: 1. научно-творческие работы, связанные с учебной деятельностью, выходящей за рамки программ, с решением познавательных задач повышенной трудности, требующие проявления собственной инициативы, поиска оригинального решения и т.д. [1]

Заключение. Работа со студентами третьего курса лечебно-профилактического, педиатрического и медико-профилактического факультетов на кафедре фармакологии проводится в полном соот-

ветствии с Государственным образовательным стандартом. Междисциплинарная интеграция преподавания фармакологии и клинической фармакологии организована в соответствии с учебными планами и предполагает последовательную преемственность дисциплин. Использование активных методов в технологиях обучения фармакологии и клинической фармакологии приводит к положительным результатам: они способствуют формированию знаний, умений и навыков студентов путем вовлечения их в активную учебно-познавательную и прогностическую деятельность. Так, внедрение принципа диагностирования позволяет проводить проверку эффективности, с одной стороны, остаточных занятий, полученных на предыдущем этапе обучения, с другой, — контролировать текущие знания (входной и выходной контроли). В результате использования активных методов в учебном процессе повышается эмоциональный отклик студентов на процесс познания, мотивацию учебной деятельности, интерес к овладению новыми знаниями, умениями и практическое их применение. Успешное усвоение теоретических основ фармакологии для правильного понимания взаимодействия лекарственного вещества с организмом человека и овладение студентами умениями анализировать действие лекарственных веществ по совокупности их фармакологических свойств, а также оценивать возможности их фармакотерапевтического использования, выписывать лекарственные средства позволит в дальнейшем успешно и грамотно применять эти знания у постели больного.

Литература:

1. Алексюк, А.Н. Организация самостоятельной работы студентов в условиях интенсификации обучения. / А.Н. Алексюк. — Киев: Высшая школа, 1993.
2. ГОСТ Р ИСО 9001-2001 «Системы менеджмента качества. Требования» (ИСО 9001:2000).
3. Данилов, И.П., Сюрлов, Р.В. Процессный подход в высшем образовании / И.П. Данилов // Качество. Инновации. Образование. — 2002. — № 3.



МЕСТО И ЗНАЧЕНИЕ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Зурдинов А. З.

Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек, Кыргызстан

Не секрет, что в настоящее время проблемы рационального и безопасного использования лекарственных средств имеют общемировую значимость и во многих странах отнесены к сфере национальной безопасности. Как известно, темпы роста мирового лекарственного рынка приобрели лавинообразный характер, в большинстве своем, из-за выгоды фармацевтического бизнеса. По данному показателю фарминдустрия почти всегда попадает в тройку лидеров. К примеру, в 2006 году возврат фармацевтических компаний от вложений составлял 19,6%, и был на втором месте после нефтяной и горнодобывающей промышленности. Очевидность данного факта подтверждается и динамикой объема фармацевтического рынка за последние 20 лет — от 164,5 млрд. долларов США в 1989 г., и, ориентировочно, почти 750-800 млрд. к нынешнему времени.

Следовательно, наряду с другими многочисленными факторами, изобилие лекарственных препаратов существенно затрудняет принятие специалистами оптимального решения при выборе лекарства в каждом конкретном случае для обеспечения клинически и экономически эффективного и безопасного лечения пациента. Необходимо признать то, что, несмотря на известные успехи современной медицинской науки и практики, нерациональное использование лекарственных средств остается серьезной проблемой практически во всех странах мира, без исключения. Свидетельством тому является то, что по смертности лекарства входят в первую десятку среди других причин летальности людей (В. К. Лепехин, 2008). Поэтому нет никаких сомнений в том, что в обучении как на додипломном, так и постдипломном этапах подготовки медицинских специалистов имеются определенные упущения и недостатки.

Как нам кажется, совершенно правы Грэхам-Смит Д. Г. и Аронсон Дж. К. (2000), которые отмечают, что «...до недавнего времени медицинское образование было сконцентрировано на искусстве и науке диагностики и понимании процессов заболевания, при этом в большинстве случаев пренебрегая возможностью воздействия на эти процессы

лекарственными средствами...». Очевидно, что и в нынешний период, несмотря на необходимость совершенствования образовательного процесса и подготовки врачей по вопросам медикаментозной терапии, к данной проблеме уделяется явно недостаточное внимание. По данным ВОЗ (2002), в мире в 50% случаях лекарства выписываются и выдаются неправильно, к тому же 50% больных принимают их не должным образом. По данным источников фармаконадзора 78,7% из числа спонтанных сообщений составляют серьезные лекарственные осложнения, и из их числа — 4,2% летальные. По данным Института безопасной медицинской практики США число летальных исходов (4825 смертей) и серьезных лекарственных осложнений (21000) в первом квартале 2008 года достигло рекордного уровня, т. е. летальные исходы выросли на 38% по сравнению с предыдущим годом. Необходимо отметить, что больше половины всех лекарственных осложнений возникает вследствие нерационального, а иногда и совершенно неграмотного выбора и применения даже очень хороших лекарств. В большинстве случаев не учитывается взаимодействие лекарств между собой, с пищей и другими факторами, не принимается во внимание возраст пациента и сопутствующие заболевания и т. д.

К настоящему времени ни у кого не вызывает сомнения, что основной причиной увеличения показателей смертности и побочных реакций, связанных с применением лекарств является нерациональное использование медикаментов. И одной из его очевидных причин считается изъятие в подготовке специалистов, а также исторически сложившиеся традиции в отношении преподавания фармакологии и клинической фармакологии. Также, нужно отметить, что сложившийся стереотип и консерватизм, и в особенности, «война» за часовые нагрузки и штатные единицы продолжают препятствовать разумному решению вопросов, направленных, в конечном итоге, на оптимизацию процессов рационального использования лекарственных средств. Кроме того, во многих высших медицинских учебных заведениях

ях клиническая фармакология преподается в отрыве от предмета фармакология и практически отсутствует преемственность между ними. Еще хуже, когда клиническая фармакология преподается неподготовленными по данной специальности лицами.

Как известно, основной целью клинической фармакологии является выработка у врача навыков грамотного, адекватного выбора и назначения эффективных, безопасных лекарств с определением оптимального режима дозирования для каждого больного в зависимости от поставленной цели лечения, с учетом тяжести, формы и стадии основного заболевания. Кроме того, при этом выбор препарата осуществляется с учетом сопутствующих заболеваний, состояния элиминирующихся органов, возраста и физиологического состояния, на основе данных доказательной медицины. Несомненно, это сложный процесс требует от врача соответствующей подготовки в области лекарственной терапии, основанной на принципах преемственности, систематичности и непрерывности обучения с целью выработки вышеуказанных навыков.

Не менее важным моментом, определяющим эффективность фармакотерапии, является приверженность пациента к назначенному лекарственному лечению и выполнение всех предписаний врача. При этом важно особое внимание обратить информированию больного о цели назначения, изменениях происходящих в организме под воздействием препарата, его возможных побочных эффектах, мерах их предупреждения, а также режиме приема, длительности курса терапии. Не менее важно инструктирование пациента о пути введения лекарства в организм, частоте приема и интервалах между приемами, взаимодействии с другими лекарствами и пищей, правилах хранения и т.д. Также необходимо предупредить больного об опасности самостоятельного изменения режима дозирования лекарства или

его отмены в случаях досрочного прекращения его применения до назначенного срока повторной консультации врача.

В нашем ВУЗе, с учетом всего вышеизложенного, разработан и внедрен структурированный и преемственный подход к преподаванию фармакологии и клинической фармакологии, который предусматривает поэтапное накопление знаний студентами по этим предметам на 3-м, 4-м (9-й семестр) и 5-м (10-й семестр) курсах. При этом используется проблемный метод обучения, разработанный Гронингским университетом (Нидерланды) и рекомендованный ВОЗ для широкого внедрения. Надо признать, что такое решение было принято с большим трудом и к его реализации сумели приступить в полной мере только в нынешнее время. Таким образом, мы надеемся, что реформированный нами вариант преподавания клинической фармакологии более реально определить её место в системе подготовки врачей и будет способствовать оптимизации процесса назначения лекарственных средств и, естественно, повышению эффективности и безопасности медикаментозной терапии. Также предусматривается преподавания данного предмета в системе непрерывного образования с учетом того, что его содержание наиболее сильно подвержено обновлениям и пополнениям.

Литература:

1. Лепяхин В. К., Ушкалова Е. А., Астахова А. В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии. Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2008, 1, 4–11.
2. Грэхам Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М. «Медицина», 2000.
3. Число летальных исходов НПР и серьезных осложнений фармакотерапии продолжает увеличиваться. Обзорная информация. Безопасность лекарств и фармаконадзор, 2009, 1, 8–10.

А ГДЕ «ПСИХОЛОГИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ»?

Лапин И. П.

Психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Психология фармакотерапии больного Человека. Среди многочисленных вопросов клинической фармакологии, от фармакокинетики и биотрансформации лекарств до этических аспектов и проблем преподавания. В программах заседаний Общества, конференций и съездов, учебниках и руководствах.

Даже в программе конгресса с могучим названием «Человек и лекарства» психологии этого Человека, нашего Пациента внимания уделено несравненно меньше, чем лекарству.

Нет самой человеческой части фармакотерапии? Другие разделы есть и в ветеринарной фармаколо-



гии. Более, чем у 40 процентов больных людей вопросы фармакокинетики и биотрансформации не возникают, так как они не принимают назначенных им лекарств. Эта сообщаемая ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) цифра в действительности значимо больше, потому что многие пациенты не признаются, что не выполняют назначения, опасаясь испортить отношения с своим врачом. Почему Отказ от приема лекарств стал одним из главных вопросов современной медицины? Установлено, что именно психологические причины Отказа — главные. Психологические помехи фармакотерапии — они в системе отношений пациента.

Когда давно провозглашенная «Коммуникация врач-пациент» не на должной высоте, предупреждение и устранение психологических помех обречены.

Уменьшить психологические помехи и тем самым повысить эффективность фармакотерапии можно за счет улучшения прежде всего 1) совладания (coping) пациента с проявлениями своих расстройств (не только с симптомами болезни) и трудностями жизни «на лекарствах» и 2) сотрудничества (compliance) пациента и врача. Эти два психологических фактора фармакотерапии специально выделены в проблемно-теоретических работах (Лапин И. П., 1990, 1999, 2000, 2001).

Совладание. Этому термину автор отдает предпочтение перед распространенному «копинг» (калька с английского «coping») уже потому, что он по сути соответствует живому русскому языку. Поверяется, как обычно, соответствующим глаголом, то есть обозначением действия, поведения, а потому его глагольной формой. Например, «пациент лучше совладает со своими трудностями» или «пациенту теперь труднее совладать с беспокоящими его симптомами болезни».

«Обнаучивание» терминов «Совладание» и «Согласие» в устной и письменной речи на русском языке бессмысленно, так как «Копинг» и «Комплаенс» («Комплаентность», Нонкомплаентность») не имеют преимуществ перед точными терминами русского языка. Излишне говорить о том, что стремление выделиться модными иностранными обнаученными терминами противоречит природе любого подлинно научного сообщества. (вспомним реплику невесты в адрес гостей в «Свадьбе» Чехова: — «Ученость свою хочут показать»).

Согласие, взаимопонимание, сотрудничество.

Больной сознательно, в согласии с рекомендацией врача принимает лекарства, соблюдает режим лечения, аккуратно информирует врача о своем состоянии. взаимопонимание. «Compliance» в английском языке используют и в спорте (сотрудничество

атлета и тренера), и в педагогике (ученика и учителя, музыканта и дирижера).

Доказано, что пациент лучше преодолевает психологические помехи лечения лекарствами, когда выяснены истоки заблуждений о болезни и лекарствах, изменено отношение к своей болезни (например, важнейшая трудность лечения алкоголизма — анозогнозия — отрицание своего заболевания), к лечению и конкретному лекарству. Когда созревает критическое отношение к рекламе этого и других лекарств, к значимым для пациента слухам и привычкам, к самолечению, к пугающему перечислению побочных эффектов лекарства в инструкциях для пациентов (во вкладышах в упаковки).

Сотрудничество, по данным исследований последнего времени, достоверно улучшается по мере увеличения времени, уделяемого пациенту, в результате разъяснения того, в чем может проявляться лечебный эффект, через какое время от начала лечения он наступит, чем может сопровождаться, какое улучшение качества жизни можно ожидать.

Об улучшении сотрудничества и согласия пишут и как о «повышении комплаентности пациента» Приоритет мнения авторитетного для этого пациента врача должен быть определяющим фактором среди разнообразных источников информации, которая имеет или может иметь отношение к пациенту, например гороскопы, суеверия, измышления.

Самая опасная и частая помеха фармакотерапии всех заболеваний, по статистическим данным ВОЗ — отказ от лечения. Не из-за дороговизны лекарств (отказы происходят и при назначении бесплатных лекарств), не из-за их недоступности (препараты исправно доставляли пациентам на дом). Две наиболее частые причины отказа: 1) побочные эффекты лекарств и 2) недостаточная эффективность, особенно в начале лечения.

О побочных эффектах как причине отказа свидетельствуют частые (точными цифрами мы не располагаем) жалобы пациентов на неспособность справиться с наиболее беспокоящими осложнениями лечения, такими, как упорные тошнота и запор, бессонница или подавленное настроение. Пациенты, в прекращении приема лекарства видят единственный путь для избавления от этих осложнений. Часто (точных цифр мы и здесь не имеем) пациенты не сообщают врачу об отказе от приема лекарств. Опасаются испортить с ним отношения и подорвать доверие в себе как к сознательному пациенту. Одним из печальных последствий такой «тактики» является ухудшение сотрудничества с врачом, что чревато как близкими, так и отдаленными отрицательными последствиями в длительном общении пациента и врача.

Отказ от назначенных врачом лекарств может произойти и до (!) начала их приема.

Причина — отпугивающие грозные упоминания о серьезных побочных и токсических эффектах лекарств в «Инструкции для пациентов» (вкладышах в аптечные упаковки). Вредоносность таких отпугивающих сведений в «Инструкции для пациентов» тем более велика, что в печатных материалах для врачей (справочниках, пособиях, книгах, буклетах) нет информации о частоте побочных эффектов. Что, к примеру, тошнота наблюдается у 20–30 % пациентов, принимающих этот препарат, а лейкопения — у 0,01 % пациентов. Все побочные эффекты обычно перечисляются через запятую, и порядок их упоминания не находится ни в какой связи с частотой их возникновения. Если бы врач располагал информацией о частоте побочных эффектов, он мог бы сделать их вероятностный прогноз и прицельно осведомить у пациента о перенесенных заболеваниях и конкретных деталях его лекарственного анамнеза. Когда врач встречается с проблемой побочных или

токсических эффектов, он не может не попытаться ответить себе на естественный вопрос — перед ним побочный эффект или отрицательный плацебо-эффект? Без назначения плацебо в условиях двойного слепого контроля точно ответить на этот вопрос, понятно, нельзя. Провести специальное определение отрицательной плацебо-реактивности в лечебном учреждении нереально. Однако по непрямым данным можно предположить вероятность отрицательного плацебо-эффекта как причины жалоб.

Литература:

1. Лапин И. П. Согласие — фактор, определяющий общение пациента и врача и успешность лечения (Обзор 47 назв.), Клиническая медицина, 1999, Т. 77, № 11, С. 15-18.
2. Лапин И. П. Плацебо и терапия, Лань, СПб, 2000, 223 с. (Библ. 323 назв.).
3. Лапин И. П. Личность и лекарства. Введение в психологию фармакотерапии, Деан, СПб, 2001, 414 с. (Библ. 513 назв.)
4. Окунь А., Губерман И. Книга о вкусной и здоровой жизни. Санкт-Петербург, Гиперион, 2002, 350 с.

ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БАЗИСНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Мажитов Т. М.

АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан

Как показывает опыт, пройдя обучение на теоретических и клинических кафедрах, у студентов не формируется достаточного представления по клинико-фармакологическим подходам к медикаментозной терапии того или иного заболевания (клинического состояния), вопросам обеспечения эффективности и безопасности терапии. При этом сохраняется напряженность в отношении навязывания стереотипов фармакотерапии преподавателями клинических кафедр, несмотря на большую работу по согласованию типовых учебных программ. Выходом из сложившейся ситуации является интегрированное обучение фармакологии, клинической фармакологии с другими базовыми и профилирующими дисциплинами.

Именно такие возможности дает Государственный общеобязательный стандарт образования Республики Казахстан, введенный в действие 01.09.2007 г. Согласно новому стандарту по специальности «Общая медицина» преподавание фарма-

кологии разбито на дисциплины «Фармакология-1» и «Фармакология-2».

Целью дисциплины «Фармакология-1» является формирование представлений по общим закономерностям фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств и принципам оформления рецептов. Дисциплина «Фармакология-2» ставит своей целью дать знания по фармакологии лекарственных средств на основе интеграции фундаментальных и клинических дисциплин при основных клинических синдромах с учетом физиологических и возрастных аспектов. Преподавание фармакологии-2 основано на институциональной интеграции, обеспечивающей преемственность базисных дисциплин между собой, а также с профилирующими дисциплинами и построено по принципу модулей по восьми системам органов человека: сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, нервная, мочеполовая, эндокринная, опорно-двигательная с кожей и придатками, система кроветворения. Ос-



новная задача каждого модуля — на основе интеграции фундаментальных и клинических дисциплин обучить студентов основам клинического обследования органов и систем человека в норме и патологии на основе понимания физиологических процессов, обеспечивающих их работу и патофизиологических механизмов формирования основных клинических синдромов, клинико-фармакологического обоснования терапии.

Таким образом, идет процесс интеграции преподавания фармакологии-2 не только с фундаментальными дисциплинами, но и с клинической фармакологией. По сути, преподавание фармакологии-2 преследует цель по обоснованию основных принципов фармакотерапии и пониманию механизмов фармакологического действия основных групп лекарственных средств при наиболее распространенных синдромах. Несмотря на то, что фармакология-2 от-

носится к базовым дисциплинам, с учетом формата преподавания в настоящее время обсуждаются вопросы касательно привлечения преподавателей специалистов в области клинической фармакологии в реализации образовательного процесса по дисциплине «Фармакология-2».

Внедрение новых стандартов в образовательный процесс, в частности, интегрированное преподавание фармакологии-2 с другими базовыми и профилирующими дисциплинами, предполагает повышение содержательной преемственности академических программ по фармакологии и клинической фармакологии, а также формирование кафедр нового типа. Становится очевидным необходимость более глубокой интеграции и кооперации кафедр общей фармакологии и клинической фармакологии для рационального использования ресурсов.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДГОТОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ НА ЭТАПЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Рыкова С. М.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Введение. Современная система подготовки врача должен формировать у него потребность в самостоятельном овладении профессиональными знаниями, умениями и навыками в течение всей его трудовой жизни. Большое значение в процессе непрерывного послевузовского образования врачей придается внеаудиторной самостоятельной работе, важной и неотъемлемой составляющей образовательного процесса на всех его этапах. Широкий выбор форм и методов самостоятельной работы позволяет выбирать наиболее оптимальные их них на разных циклах в зависимости от конкретных целей обучения.

Цель. Внедрение различных форм самостоятельной работы на цикле профессиональной переподготовки по специальности «клиническая фармакология».

Материалы и методы. Выбор наиболее оптимальных методов самоподготовки для освоения умений и навыков, необходимых в практической работе. Внедрены методы оценки качества фармакотерапии, навыков работы с электронной базой данных и подготовки курсовых работ.

Результаты и обсуждения. Большой раздел в процессе освоения практических навыков и умений врачами-клиническими фармакологами уделяется экспертизе качества фармакотерапии. Проведение экспертизы фармакотерапии согласно квалификационной характеристике врача-клинического фармаколога является неотъемлемой частью его работы в любом звене здравоохранения. В стационаре — это ретроспективный анализ историй болезни, в поликлиниках — амбулаторных карт с оформлением «Карты экспертной оценки качества фармакотерапии» (форма 313/у). Медицинская документация, с которой работает клинический фармаколог, включает историю болезни, амбулаторную карту и лист назначения. Фармакотерапия оценивается по следующим параметрам: соответствие стандартам и протоколам лечения, рациональность выбора базового лекарственного средства (ЛС), рациональность комбинации ЛС, адекватность дозового режима, адекватность курсового режима, наличие нежелательных побочных реакций (НПР), мероприятия по предупреждению прогнозируемых НПР. Отдельным пунк-

том выносятся оценка эффективности проводимой терапии лечащим врачом. Имеется в виду клиническая эффективность, сроки проведения необходимого комплекса диагностических и лабораторных исследований. В заключении дается оценка проводимой фармакотерапии и, при необходимости ее коррекции, даются соответствующие рекомендации. Слушатели, обучающиеся на цикле профессиональной переподготовки, осуществляют анализ поэтапно, в соответствии вышеприведенным планом работы.

Практические занятия со слушателями на базе многопрофильного стационара позволяют им научиться ориентироваться в особенностях ведения больных с различной патологией. При анализе историй болезни в отделениях хирургического профиля преимущественно анализируется обоснованность антибиотикотерапии, то есть необходимость применения предоперационной антибиотикопрофилактики осложнений, необходимость назначения антибиотиков в послеоперационном периоде, рациональная комбинация препаратов, регистрация НПР на фоне антибиотикотерапии. Дополнительно в хирургическом стационаре оценивают длительность и рациональную комбинацию обезболивающих препаратов, назначаемых в послеоперационном периоде. При анализе историй болезни терапевтического профиля — это рациональная фармакотерапия в соответствии со стандартами диагностики и лечения, а также выбор рациональной фармакотерапии с учетом полиморбидности патологии, взаимодействий ЛС и учетом риска НПР.

После окончания изучения истории болезни и заполнения карты экспертной оценки качества фармакотерапии проходит коллективное обсуждение каждого проанализированного случая с преподавателем. Практические занятия по анализу качества фармакотерапии и опыт оформления карт экспертной оценки чрезвычайно важны для профессиональной деятельности специалиста-клинического фармаколога.

Другой важной формой самостоятельной работы является работа с электронной базой данных и с основными информационными системами по лекарственным препаратам. Итогом является написание курсовых работ по общим проблемам клинической фармакологии, по клинической фармакологии различных групп лекарственных средств, по современной фармакотерапии различных заболеваний внутренней медицины. Курсант представляет работу с позиций современных взглядов на рациональную, основанную на принципах доказательной медицины, фармакотерапию заболеваний. Возможность самостоятельного поиска и работы с литературой

приближает написание стандартного реферата к научному исследованию. Важной формой контроля самостоятельной работы является защита дипломных работ курсантами на учебно-реферативных конференциях.

Заключение. Таким образом, самостоятельная работа учащихся — важная и неотъемлемая составляющая образовательного процесса на всех этапах последипломного образования врачей. Широкий выбор форм и методов самостоятельной работы позволяет выбирать наиболее оптимальные из них на разных циклах в зависимости от конкретных целей обучения. В соответствии с одним из постулатов новых ориентаций в образовании, именно при самостоятельной работе обучаемый становится активным действующим субъектом, обладающим определенными жизненными устремлениями.



РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В НОВОМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Смагулова Г. А., Жолдин Б. К., Кулкаева С. Ж., Кантуринова А. З.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова,
Актобе, Республика Казахстан

Изменения в преподавании клинической фармакологии (КФ) в современном мире происходят под воздействием различных факторов. Эти перемены зависят от: 1) постоянной дисциплины; 2) давления со стороны правительства; 3) изменений со стороны студентов; 4) изменений в методах преподавания и возможностях обучения; 5) изменений со стороны профессорско-преподавательского состава; 6) этических прав пациентов; 7) требований работодателей и от самих учреждений высшего медицинского образования. Данные перемены требуют изменений в знаниях, навыках и отношении студентов в соответствии с поставленными целями обучения и методами преподавания КФ. Согласно реформам в высшем медицинском образовании в Республике Казахстан преподавание КФ должно быть обеспечено изменяемой обучающей средой, а с другой стороны преподаватели должны подготовить будущих врачей для работы в постоянно изменяющейся обстановке. Основные перемены касаются учебных программ по КФ, внедрения в учебный процесс проблемно-ориентированного обучения, моделирования клинических ситуаций, применения новых методов оценки, использования Интернета, информационных технологий и интерактивного дистанционного обучения, виртуальной обучающей среды и интеграции клинических дисциплин. Наиболее эффективная стратегия для достижения необходимых перемен — вовлечение в сотрудничество преподавателей КФ в глобальном масштабе. Необходимо осознание ППС того, что они будут гарантами хорошей подготовки завтрашних выпускников к работе в постоянно меняющейся среде.

Во всем мире наблюдается движение от дидактического преподавания отдельных дисциплин к интегрированному проблемно-ориентированному обучению (ПОО). ПОО в клинической фармакологии требует высококвалифицированных преподавателей с большим опытом клинической работы. Общая характерная черта для ПОО — использование избранных клинических ситуаций как модели и стартовой точки для изучения основных разделов

дисциплины КФ с ориентацией на студента. Ориентированное на студента, само-направленное ПОО возможно является лучшим методом преподавания КФ, так как фармакологические проблемы всегда связаны с конкретным большим и решением не только фармакологических вопросов. Темы занятий в учебных программах в ПОО интегрированы по отдельным системам (сердечно-сосудистая, дыхательная, мочевыделительная, ЖКТ, нервная и др.), с другой стороны объединены по жизненным циклам, в том числе, охватывают популяционные и поведенческие проблемы. Ввиду того, что студенты-медики перегружены информацией, необходимо основные клиничко-фармакологические принципы представлять в виде соответствующих клинических ситуаций, в конечном счете, обучая студентов тактике ведения больных.

Эта методика обучения требует от студентов быть активными, прививает навыки отбора знаний, что способствует длительному запоминанию. Использование гибрида ПОО — традиционное обучение в преподавании КФ будет способствовать лучшему усвоению практических навыков и развитию клинического мышления будущих врачей. Доктора будущего должны соответствовать изменяющимся потребностям общества и быть способными принимать мультидисциплинарные и мультипрофессиональные решения в быстроизменяемом мире. Качественное преподавание КФ является гарантом лучшей, доступной и эффективной системы здравоохранения, обеспечивающий высокий уровень медицинской помощи.

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА, ГЛИЦИНА И ГАМК НА СКОРОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Абдулмаджид Али Кулайб, Арльт А. В., Аль-Саккаф Интесар Ахмед, Ивашев М. Н.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. В последнее время ведется успешный поиск новых лекарственных средств, которые перспективны для применения при фармакотерапии и профилактики нарушений мозгового кровообращения. К таким препаратам можно отнести лекарственные средства на основе аминокислот и их производных. Пристальное внимание привлекают к себе серусодержащие антиоксиданты, к числу которых относятся таурин — (2-аминоэтансульфоновая кислота) — продукт метаболизма серусодержащей аминокислоты L-цистеина и ее производных. Выпускается лекарственный препарат «тауфон», который представляет собой 4% водный раствор таурина, а также препарат «дибикор» (таблетки по 0,25 и 0,5 г). Факт использования таурина при заболеваниях сердечно-сосудистой системы указывает на перспективность применения этого лекарственного препарата при цереброваскулярной патологии. Однако, он не используется при патологии кровообращения мозга потому, что не изучено его влияние на церебральную гемодинамику как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Исследование влияния таурина на мозговое кровообращение позволит установить целесообразность его применения при ишемии.

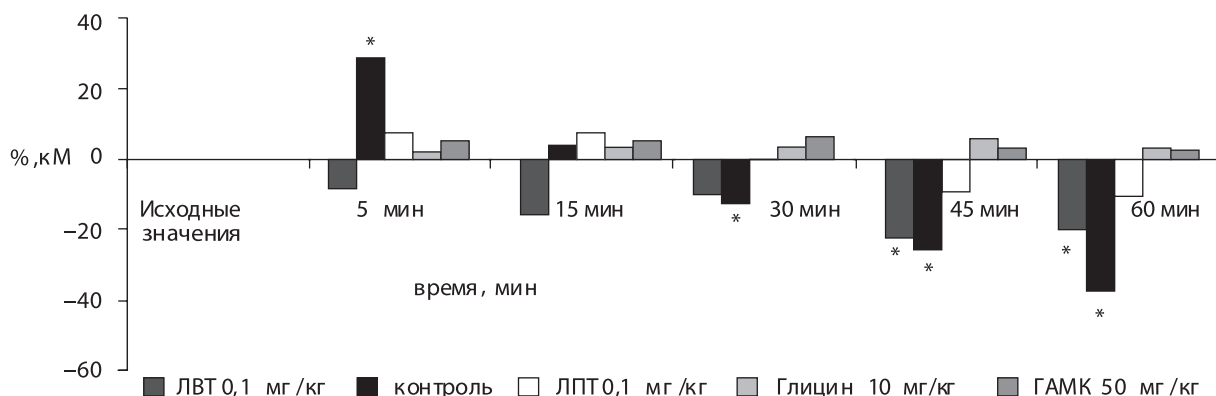
Цель работы. Изучение влияния лекарственного препарата таурина (ЛПТ), лекарственного вещества

таурина (ЛВТ), глицина и ГАМК на объемную скорость мозгового кровотока в постиншемическом периоде.

Материалы и методы. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса. Принципы метода были изложены И. Т. Демченко. Системное артериальное давление измеряли механическим манометром в области правой сонной артерии. ЛВТ (раствор) и ЛПТ вводили в дозах 0,1 мг/кг, внутримышечно, однократно. Проведено 3 серии экспериментов на наркотизированных крысах по 6 животных в серии, всего 24 крыс. Глицин вводили в дозе 10 мг/кг, ГАМК в виде суспензии вводили в эффективной дозе 50 мг/кг (выявленной в результате скрининговых исследований).

Результаты и их обсуждение. Нами было проведено сравнительное изучение влияния лекарственного вещества таурина (ЛВТ), лекарственного препарата таурин (ЛПТ), глицина и ГАМК на скорость мозгового кровотока в постиншемическом введении (при терапевтическом введении). Установлено, что ЛВТ в постиншемическом периоде снижала фазу гиперперфузии и повышала фазу гипоперфузии. Глицин и ГАМК в тех же условиях снижают фазу гиперперфузии, и уменьшают фазу гипоперфузии больше, чем ЛВТ. ЛПТ не влияет на фазу гиперперфузии. Результаты представлены на рисунке ниже.

РИСУНОК. Влияние ЛВТ, ЛПТ, глицина и ГАМК на скорость мозгового кровотока в постиншемическом периоде (терапевтическое введение)





Заключение. Лекарственные средства, которые в постишемический период понижают фазу гиперперфузии и увеличивают фазу гипоперфузии — считаются перспективными в коррекции мозгового кровообращения.

При сравнительном изучении влияния ЛВТ, ЛПТ, глицина и ГАМК на скорость мозгового кровотока в постишемическом введении были получены следующие результаты: ЛВТ в постишемическом периоде снижал фазу гиперперфузии и повышал фазу гипоперфузии. Глицин и ГАМК — снижают фазу гиперперфузии, и восстанавливают фазу гипоперфузии больше, чем ЛВТ. ЛПТ не влияет на фазу гиперперфузии.

Изучали влияние ЛВТ и ЛПТ на мозговой кровоток и системное артериальное давление в постишемическом периоде. Наблюдалось снижение скорости мозгового кровотока при снижении системного артериального давления. Изучено влияние ЛВТ и ЛПТ на ауторегуляторные реакции сосудов. При снижении артериального давления наблюдали резкое снижение мозгового кровотока. ЛВТ и ЛПТ восстанавливают уровень мозгового кровотока при снижении системного артериального давления. ЛВТ и ЛПТ

значимо уменьшают сопротивление сосудов мозга после ишемии.

Данные исследования показывают, что найденная нами доза для ЛПТ — 0,1 мг/кг является перспективной для внедрения в доклиническую практику с целью профилактики ишемических состояний, а также для коррекции последних и в качестве профилактической терапии.

Литература:

1. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга. /Е. И. Гусев, В. И. Скворцова //М. «Медицина» — 2001. — 328 с.
2. Клиническая фармакология /под ред. В. Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 461–463.
3. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. //Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 25. — С. 819–823.
4. Старченко, А. А. Клиническая нейрореаниматология / А. А. Старченко //Руководство для врачей, под общ. ред. акад. РАМН В. А. Хилько. — М. «МЕДпресс-информ», 2004. — С. 239–300.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В. П. Фисенко [и др]. — М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. — 399 с.

АКТУАЛЬНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Буданова Ю. А., Бердникова А. В., Шилова Е. В.

ООО «ШТАДА ФармДевелопмент», Москва, Россия

Введение. Нормирование и контроль содержания таких вспомогательных веществ, как антиоксиданты, консерванты, красители является обязательным требованием Европейского агентства по лекарственным препаратам [1]. В ряде случаев введение в состав препарата антиоксидантов необходимо для обеспечения соответствующего качества препарата в течение срока годности. Рекомендациями ВОЗ (www.who.int) определено максимальное суточное потребление этих веществ. Мониторинг безопасности лекарственных средств включает и контроль содержания антиоксидантов, консервантов, красителей, поскольку некоторые из них, при избыточном их содержании, могут вызывать аллергические реакции и побочные эффекты. Характерной особенностью применения антиоксидантов является их низкое содержание в препарате. Для достижения желаемого эффекта их вводят в следовых количествах (0,005–0,01%) [2], из чего

вытекает задача разработки аналитических методик, позволяющих количественно извлечь антиоксидант из матрицы и селективно определить его содержание. Одними из наиболее распространенных липофильных антиоксидантов является бутилгидроксианизол (БОА, смесь изомеров 2-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенола и 3-(1,1-диметилэтил)-4-метоксифенола, содержащая последнего не более 10%). В соответствии с рекомендациями ВОЗ максимальное суточное потребление БОА составляет не более 0,5 мг/кг в сутки.

Субстанции некоторых статинов нестабильны при контакте с атмосферным воздухом и требуют особых условий хранения — в атмосфере азота при пониженной температуре. В составе твердых дозированных лекарственных форм ряда производителей из субстанций ловастатина и симвастатина присутствует БОА.

Целью работы является оценка качественного и количественного определения антиоксиданта БОА методом ВЭЖХ и нормирование его содержания в лекарственном препарате.

Материалы и методы. Объектом исследования выбран препарат Кардиостатин®, таблетки 20 мг и 40 мг производства ЗАО «Макиз-Фарма», Россия. Исследования выполнены на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с диодноматричным детектором и колонкой Inertsil C8, 5 мкм, 4,6Ч150 мм. Для разделения веществ использовали элюирование по программе градиента: подвижная фаза А (раствор ортофосфорной кислоты)/подвижная фаза В (ацетонитрил). Раствор сравнения для идентификации и количественной оценки готовили с использованием стандартных образцов (CAS 25013-16-5).

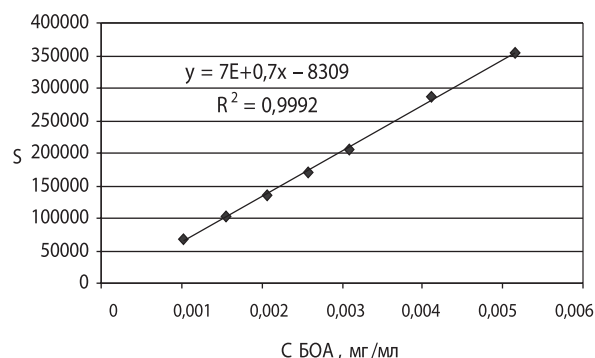
Результаты и обсуждение. Проведение определения БОА в препарате Кардиостатин® таблетки 20 мг и 40 мг, содержащем БОА в количестве 0,02% масс., возможно одновременно с определением посторонних примесей. Была получена хроматограмма раствора тестирующей смеси, содержащей ловастатин, его основные изомеры и БОА. Разрешение между основным изомером БОА и ближайшим пиком, соответствующим примеси В ловастатина, составило 1,5. Для определения содержания примесей ловастатина детектирование проводили при 238 нм, однако при этой длине волны пик БОА имел незначительную интенсивность. Детектирование при 200 нм значительно повышало селективность и чувствительность метода определения ВНА.

Для количественного высвобождения определяемого компонента в раствор таблетки Кардиостатин® предварительно диспергировали в воде с использованием ультразвуковой обработки в течение 10 мин, а затем добавляли ацетонитрил до необходимого объема, повторно обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин, фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Концентрация БОА в испытуемом растворе составляла около 0,002 мг/мл.

Расчет проводили по пику основного изомера БОА. Коэффициент асимметрии пика основного изомера БОА равен 1,2, число теоретических тарелок 7400. Была доказана линейность методики определения БОА в диапазоне концентраций 0,001–0,005 мг/мл (см. рис.) и рассчитаны предел количественного определения ($LOQ = 10 \cdot S_{Da}/b$) и предел обнаружения ($LOQ = 3,3 \cdot S_{Da}/b$) [3], величина которых составила соответственно 0,0004 мг/мл и 0,0001 мг/мл.

Выводы. Количественное определение бутилгидроксианизола, содержащегося в готовом ле-

РИСУНОК. Линейная зависимость площади пика БОА от концентрации



карственным средстве в количестве около 0,01% по массе, можно проводить методом ВЭЖХ при детектировании в коротковолновой области УФ-спектра (200–205 нм), что обеспечивает высокую чувствительность методики по этому компоненту. Предложенная методика позволяет контролировать содержание консервантов при изготовлении и хранении лекарственных средств.

Внесение разработанной методики в нормативно-техническую документацию на рассматриваемый препарат позволит соответствовать уровню международных регуляторных органов (Европейское агентство по лекарственным препаратам, ВОЗ) по мониторингованию содержания антиоксидантов.

Литература

1. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product /European Medicines Agency //Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006, London, 19 June 2007.
2. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems/ Edited by Ashok Katdare, mAshesh V. Chaubal // Informa Healthcare USA, Inc., 2006.
3. Эпштейн Н. А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) //Химико-фармацевтический журнал.-2004.-Т. 38.-№4.-С. 40-56.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДКА И ДУОДЕНУМА

Алиева М. У., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение: Предотвращение язвенно-эрозивного дефекта слизистой оболочки желудка и дуоденума на раннем этапе является важной проблемой современной фармакологии, клинически и экономически оправданным действием. Язвенно-эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и дуоденума сопровождаются иммунодефицитными процессами. Иммунотропные препараты нивелируют этот дефицит, что способствует более быстрому восстановлению поврежденной ткани. В фармакотерапии язвенно-эрозивного поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта большое значение придается средствам, стимулирующим метаболические процессы, повышающим как местную резистентность и регенеративную активность слизистой оболочки желудка и кишечника, так и общую сопротивляемость организма. В этой связи, фармакологическое исследование препаратов с иммунотропным действием различных по происхождению (растительных, синтетических и биотехнологических), комплексного состава и в виде монопрепаратов на моделированное поражение слизистой оболочки желудка и дуоденума экспериментальных животных актуально и перспективно.

Цель работы: оценка эффективности отечественных иммуномодулирующих средств монопрепаратов и комплексного состава: метилурацил, глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид), гастробиол, облепиховое масло на процессы экспериментальной гастропатии в сравнении с традиционным противовоспалительным препаратом ранитидин.

Методы: острое язвенное поражение желудка, индуцированное преднизолоном, этанолом; субхроническая НПВС-гастропатия, индуцированная аспирином, симпатолитическая адельфан-индуцированная гастропатия, стрессорный ulcerogenesis, пептическая язва, моделированная ишемическая гастропатия. Препараты иммунотропного действия и препарат сравнения вводили ежедневно *per os*. Экспериментальные доклинические исследования проведены *in vivo* на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г, белых неимбредных мышцах мас-

сой 21–23 г. Животные не участвовали ранее в эксперименте, содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха $21 \pm 2^\circ\text{C}$, комбинированный корм и воду животные получали *ad libitum*.

На фоне моделированного ulcerogenesis вводили изучаемые вещества, либо раствор Рингера — Локка (контроль). Через 24 часа после последнего введения препарата под эфирным наркозом крысы подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации. Производили лапаротомию, извлекали желудок, вскрывали по *curvature minor* и проводили исследование и подсчет язвенно-эрозивных образований. Противоязвенное действие исследуемых веществ оценивали по следующим показателям: общее количество язв и их характер, площадь язвы (мм^2), вес желудка (мг). Интегральную оценку проводили с использованием индекса Паулса, проводили дифференциацию язвенно-эрозивных повреждений. Измерение и фиксирование размеров и площади язв производили с помощью компьютерной программы Intel® Play™ QX3™ Computer Microscope с точностью до 0,01 мм. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, в пакете компьютерной программы майкрософт эксель версия 9 2000.

Результаты и обсуждение: На модели стероидно-этанолового повреждения слизистой оболочки желудка глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) оказывал лечебное действие в дозе 1,7 мг/кг практически полностью на 99,18 %, а в дозе 0,17 мг/кг на 82,99 % предотвращая язвообразование. Эффект достоверно превышал результаты ранитидина и иммуномодуляторов синтетического и растительного происхождения (метилурацил и облепиховое масло). При неотвратимости факторов агрессии и при иммунодепрессии в качестве средства гастропротекторной фармакотерапии можно порекомендовать ликопид, для обеспечения гастропротективного эффекта без отрицательного влияния на трофику и иннервацию желудка, состояния его мышечной системы и слизистой оболоч-

ки. На модели подострой аспириновой гастропатии эрозивные поражения слизистой оболочки желудка крыс, получивших ликопид 1,7 мг/кг, практически полностью отсутствовали, снижая повреждение по площади на 97,33 %, а в дозе 1,7 мг/кг на 78,89 %, что превосходило препараты сравнения. На основании изложенного выше, можно сделать предположение о целесообразности применения ликопида в клинической практике как профилактического средства НПВС-индуцированной гастропатии пациентам с пониженной резистентностью слизистой оболочки желудка. Модель адедьфан-индуцированной гастропатии адекватна клинической ситуации, когда человек вынужден длительное время (месяцы и годы) принимать антигипертензивные лекарственные препараты. Установлено, что на язвообразование ГМДП в обеих дозах проявил снижение на 2/3 по весу язв. Однако, по площади язвообразования изучаемый препарат уступал ранитидину и облепиховому маслу. На модели пептической язвы (ишемия привратника), при которой фактором агрессии выступает собственные протеолитические ферменты и желудочный сок, у крыс снижалось язвообразование на 92,94 % в дозе 1,7, а в дозе 0,17 на 95,56 % превосходя показатели по площади поражения ранитидин, метилурацил и облепиховое масло. Но по количеству язв ликопид проигрывает препаратам сравнения за счет мелких язв и петехий. При пептической язве ликопид сохранил трофику желудка практически полностью. Модель адекватна клиническому состоянию: дискинезия желчевыводящих путей, застой желчи, спазм кишечника и обстипация, при этом механическое препятствие потенцирует агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка, и образуются пептические язвы. На всех моделях язвенно-эрозивного поражения ликопид снижал дистрофические процессы в желудке, предупреждая падение его веса при ulcerogenezе. Снижал по количеству и характеру язвенно-эрозивные повреждения при экспериментальном ulcerogenezе. Таким образом, глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) перспективен в плане гастропротекторного средства, стимулирующего регенерацию язвенного поражения, что является весьма ценным для расширения показаний к применению данного препарата.

Выводы: установлена выраженная противовоспалительная активность иммуномодуляторов в виде монопрепаратов и комплексных средств по составу, при экспериментальном ulcerogenezе, индуцированном факторами агрессии: алкоголь, аспирин, адедьфан, преднизолон. Наиболее выраженное

гастропротекторное действие оказал иммуномодулятор биотехнологического происхождения глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид). Это позволяет настоятельно рекомендовать иммуномодулятор ликопид в терапии и профилактике язвенно-эрозивных поражений различного генеза при невозможности снижения факторов агрессии, что характерно в условиях жизни современного человека.

Литература:

1. Давыдова А. Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Волгоград, 2008.
2. Каркищенко Н. Н. Альтернативы биомедицины Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. — М.: Изд-во ВПК, 2007, 320 с.
3. Каркищенко Н. Н. Основы биомоделирования. — М.: Изд-во ВПК, 2004, 608 с.
4. Сергиенко А. В., Ивашев М. Н. Воспаление, его фармакологическая коррекция. — Пятигорск, 2004, — 188 с.
5. Сергиенко А. В., Степанова Э. Ф., Ивашев М. Н. Возможности коррекции нежелательных эффектов при терапии индометацином. Клинические исследования лек. средств в России: тез. науч. работ междунар. конф. (1; 20-22 ноября 2001; Москва).-М.: Реафарм, 2001. — С. 246.



ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ (СОЕДИНЕНИЙ) РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НОРМЫ

Арльт А. В., Савенко И. А., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, Пятигорск, Россия

Научно-технический прогресс возможен только при рациональном использовании богатейших природных ресурсов страны. Одним из аспектов этой проблемы является изучение и научно-обоснованное применение растений как модуляторов биологических процессов. Основная практическая задача фармакологии состоит в разработке научно обоснованных и экспериментально доказанных рекомендаций по выбору и применению препаратов, полученных на основе растительных источников. Многие лекарственные растения давно изучены и применяются как в народной, так и в научной медицине, однако, в связи с появлением новых методик и новейшего аналитического оборудования, вновь привлекли внимание экспериментаторов. Активные компоненты с высокой биотропностью, входящие в состав лекарственных растений, оказывают метаболическое действие на патологически измененные клетки и ткани всех органов и систем. Растительные объекты обладают выраженным эффектом при более низких токсикологических параметрах, что важно при длительном применении для лечения и профилактики.

Мята перечная [*Mentha piperita L.*] содержит эфирное масло, состав которого зависит от условий произрастания и сбора, ментол, ментон и ментилацетат. Растение содержит дубильные вещества, производные моноциклических терпенов и флавоноиды. Извлечение из мяты перечной и эфирное масло обладает спазмолитическим, мочегонным, желчегонным, антисептический действием. Масло мяты перечной обладает более мощным общеукрепляющим эффектом, используется для наружного применения при головной боли, миалгии, невралгии, стоматитах и простудах. В эксперименте установлена активность 10% экстракта из мяты перечной и эмульсионного крема на его основе: противогрибковое, антимикробное в отношении стафилококков, бацилл и бактерий кишечной группы, крем оказывал антиэкссудативный, противоожоговый и противовоспалительный эффект в эксперименте.

Волжанка в традиционной медицине народов Кавказа использовалась в качестве тонизирующего, вяжущего и противолихорадочного средства. Для волжанки двудомной [*Aruncus dioicus (Walt.) Fem.*] приводятся сведения об использовании ее в качестве жаропонижающего средства, а спиртовой экстракт из нее обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Объектом наших исследований явилось многолетнее травянистое растение — волжанка обыкновенная (*Aruncus vulgaris Rafin.*), являющаяся эндемичным видом флоры Кавказа. В траве содержится соединение фенольной природы арбутин (до 1%), который, расщепляясь в организме с образованием гидрохинона, раздражает почечный эпителий, вызывая диуретический эффект. Полученные нами экспериментальные результаты свидетельствуют, что все исследуемые экстракты из волжанки обыкновенной при однократном введении в дозе 200 мг/кг проявляли диуретический эффект. Однако, наиболее выраженная диуретическая активность выявлена у сухих экстрактов, проявившие достоверное увеличение количества мочи на 253% и 351% соответственно по сравнению с контрольной группой животных. Данная активность, очевидно, связана с наличием в химическом составе волжанки обыкновенной арбутина.

Полынь австрийская (*Artemisia austriaca Jacq., Asteraceae*) применяется в виде настоек, настоев, отваров, как ранозаживляющее, противосудорожное, анальгетическое. Полынь эффективна при гельминтах, отеках, дисменорее, возбуждает аппетит. В надземной части этого вида содержится эфирное масло, сесквитерпеновые лактоны, полиацетиленовые соединения, алкалоиды, флавоноиды. В эксперименте изучали острую токсичность и антимикробные свойства эфирного масла, настоя и суммы сесквитерпеновых лактонов, полученных из полыни. Изучение острой токсичности проводили на белых мышах обоего пола массой 20–22 г путем внутрибрюшинного введения средней смертельной дозы. По классификации К. К. Сидорова настоем и сесквитерпеновые лактоны полыни австрийской относятся

к шестому классу токсичности (относительно безвредные), эфирное масло — к четвертому (малотоксичное). Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о низкой токсичности и выраженных противомикробных свойствах биологически активных веществ полыни австрийской. Обращает внимание широкий спектр антибактериальной активности эфирного масла в отношении патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, и грибов рода *Candida*.

Бузина черная [*Sambucus nigra L.*], содержит гликозид самбунигрин, эфирные масла, рутин, каротины, кислоты: оксикоричные (хлорогеновую), аскорбиновую, уксусную, яблочную, валериановую, кофейную, рутин, дубильные и минеральные вещества, аминокислоту тирозин. Настой цветков бузины известен в народной медицине как потогонное, мочегонное, дезинфицирующее и противовоспалительное средство при умеренной токсичности. Проводили определение влияния настоя бузины (1:10) на уровень гемоглобина (у крыс) в сравнении с фолиевой кислотой и контрольными опытами (физиологический раствор). Выявлено, что настой бузины достоверно повышает уровень гемоглобина, по сравнению с контрольными опытами, но не превосходит эффекта фолиевой кислоты.

Форзиция промежуточная [*Forsythia intermedia Zab.*] применяется в виде отвара из листьев и корней при гипертонической болезни и для предотвращения кровоизлияния в мозг. Химический состав листьев форзиции изучен недостаточно известно, что они содержат фенолы (форзитазида А, В, С, D). В отдельной серии экспериментов было исследовано 40% этанольное извлечение из листьев форзиции промежуточной на церебропротекторную активность. В группе животных после введения ауто тромбов (модель ишемического инсульта) исследуемое извлечение достоверно снижало скорость мозгового кровотока на 25-30%, и достоверно повышало системное артериальное давление на 20-25%.

Пастушья сумка [*Capsella bursa pastoris (L.)*] известна в народной медицине как кровоостанавливающее средство в акушерской практике после родов и в гинекологии, при мено — и метроррагиях. Клинически доказано, что настой дает хороший терапевтический эффект и при лечении острого и хронического воспаления почек. Водный настой пастушьей сумки применяют внутрь, Наружно спиртовой настой пастушьей сумки оказывает местное противовоспалительное действие при легких ранениях и повреждениях кожи. В эксперименте при наружном применении спиртового экстракта из пастушьей

сумки установлено фунгистатическое, противомикробное действие, противовоспалительное, регенеративное и стимулирующее афферентную иннервацию действие.

Шлемник многозубчатый [*Scutellaria polyodon Juz.*] содержит флавоноиды: байкалин, скутелларин. Растение обладает общеукрепляющим, кардиотоническим, антисклеротическим, противоаллергическим свойствами, оказывает желчегонный, легкий слабительный, мочегонный, отхаркивающий эффект, обладает противовоспалительным действием. В опытах на крысах извлечение из шлемника многозубчатого показало седативное действие и снижение артериального давления в среднем на 15-20%.

Литература:

1. Флавоноиды некоторых видов рода *Artemisia* (Asteraceae) в условиях интродукции в Ленинградскую область / Л. М. Беленковская, А. А. Коробков // Раст. ресурсы. — 2005. — Т. 41, №3. — С. 100-105.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под. ред. В. П. Фисенко. — М. Медицина, 2000.
3. Абдулмаджид Али Кулайб. Влияние дибикора и таурина на мозговой кровоток в постишемическом периоде / Абдулмаджид Али Кулайб [и др.] // Фармация — 2009. — №1. — С. 45-47.

Авторы выражают благодарность профессорам: Челомбитко В. А., Ивашеву М. Н., Оганесяну Э. Т., Степановой Э. Ф., доценту Давыдову В. С. за предоставленные материалы и помощь в работе.



ВЛИЯНИЕ КИСЛОТЫ АМИНОКАПРОНОВОЙ НА МОЗГОВОЙ КРОВОТОК У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ

Арльт А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом. По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн. инсультов. По данным литературы, введение кислоты аминокaproновой 5% рекомендуется для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах и различных патологических состояниях, при которых повышена фибринолитическая активность крови и тканей. В этом случае аминокaproновая кислота заслуживает особого внимания. Обладая кровоостанавливающим действием, препарат проявляет ряд других эффектов: противовоспалительный, противоаллергический,

адаптогенный. Учитывая многосложность такой патологии как инсульт и инфаркт, а именно, сопровождающие их воспаление и нарушения гемостаза, изучение аминокaproновой кислоты в данном направлении остается актуально.

Цель работы. исследования аминокaproновой кислоты в условиях экспериментальной нормы и патологии (ишемический инсульт) на лабораторных животных (белых беспородных крысах) при внутривенном (капельном) введении.

Материалы и методы. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса. Принципы метода были изложены И.Т. Демченко. Системное артериальное давление измеряли механическим манометром в области правой сонной артерии. Кислоту аминокaproно-

ТАБЛИЦА. Влияние кислоты аминокaproновой 5% на мозговой кровоток крыс в дозах 0,8 г/кг, 1,24 г/кг (n=8) в условиях экспериментальной нормы и ишемического инсульта

Исходные показатели мл/100г/мин	5 мин, % к исходу	15 мин, % к исходу	30 мин, % к исходу	45 мин, % к исходу	60 мин, % к исходу
Контрольные опыты в условиях экспериментальной нормы					
МК 109,5 ± 8,5	-1,5 ± 1,2	+2,8 ± 1,3	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,2	-5,4 ± 2,2
Влияние кислоты аминокaproновой на мозговой кровоток крыс условиях экспериментальной нормы в дозе 0,8 г/кг					
МК 107,8 ± 7,4	15,6 ± 5,5*	11,7 ± 3,2*	14,8 ± 3,4*	3,3 ± 3,1	8,7 ± 4,5
Кислота аминокaproновая раствор в условиях модели инсульта (ишемический)					
МК 116,3 ± 6,6	3,5 ± 2,6	3,8 ± 2,8	13,2 ± 3,2*	15,7 ± 3,5*	11,4 ± 2,3*
Влияние кислоты аминокaproновой на мозговой кровоток крыс в дозе 1,24 г/кг, n=8					
Контрольные опыты в условиях экспериментальной нормы					
МК 103,2 ± 9,2	-2,5 ± 1,2	+1,5 ± 1,2	+1,9 ± 1,1	-1,6 ± 1,2	-2,9 ± 1,1
Кислота аминокaproновая раствор в условиях экспериментальной нормы					
МК 100,3 ± 6,7	-5,3 ± 3,1	-2,1 ± 0,9	+0,7 ± 0,4	+2,6 ± 0,9	+4,8 ± 1,7
Кислота аминокaproновая раствор в условиях инсульта (ишемический)					
МК 99,0 ± 9,9	-9,4 ± 2,3*	-11,7 ± 3,5*	-13,6 ± 2,8*	-13,5 ± 5,8	1,3 ± 1,1

Примечание: * — $p < 0,05$ (достоверные сдвиги относительно исходного уровня в %).

вую (раствор для инфузий 5%) вводили в дозах 0,8 и 1,24г/кг однократно, внутривенно, капельно (10 капель в минуту). Проведено 3 серии экспериментов на наркотизированных крысах по 6 животных в серии, всего 36 крыс.

Результаты эксперимента представлены в таблице ниже.

Результаты и их обсуждение. В проведенных исследованиях наблюдали повышение мозгового кровотока, как в условиях экспериментальной нормы, так и в опытах с моделью ишемического инсульта при однократном введении кислоты аминокaproновой.

В опытах с экспериментальной нормой мозговой кровотока достоверно повышался (в среднем на 12–16%); при введении кислоты аминокaproновой (раствор для инфузий 5%); в условиях модели ишемического инсульта в дозе 0,8г/кг мозговой кровотока достоверно увеличивался на 13–16%.

Результаты эксперимента показали, что при введении кислоты аминокaproновой мозговой кровотока у нормотензивных животных достоверно не изменялся на протяжении всего эксперимента.

В условиях экспериментального инсульта под влиянием (раствора инфузий 5%) кислоты аминокaproновой кровотока в дозе 1,24г/кг в мозге существенно снижался на 5, 15 и 30 минуте эксперимента, а на 45 и 60 минутах достоверно не отличался от исходных показателей.

В отдельной серии экспериментов изучали влияние кислоты аминокaproновой на артериальное давление.

Полученные результаты эксперимента свидетельствуют о том, что кислота аминокaproновая раствор для инфузий 5% незначительно и недостоверно повышала артериальное давление, не влияла на частоту сердечных сокращений и регистрируемые показатели центральной гемодинамики (индексы сердца).

Заключение. Сравнивая эффекты кислоты аминокaproновой при введении в дозе 0,8 и 1,24г/кг, можно сделать следующее заключение: при введении меньшей дозы регистрировали увеличение объемной скорости мозгового кровотока, а при применении кислоты аминокaproновой в дозе 1,24г/кг/сутки наблюдается достоверное уменьшение объемной скорости мозгового кровотока у лабораторных крыс.

Литература:

1. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга. /Е. И. Гусев, В. И. Скворцова //М. «Медицина» — 2001. — 328 с.
2. Клиническая фармакология /под ред. В. Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 461–463.
3. Коваленко, Г. А. Адсорбция и антифибринолитическая активность аминокaproновой кислоты на углеродсодержащих сорбентах /Г. А. Коваленко, Е. В. Кузнецова, М. П. Ванина Хим-фарм. Журнал. — 1998.
4. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. //Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 25. — С. 819–823.
5. Старченко, А. А. Клиническая нейрореаниматология / А. А. Старченко //Руководство для врачей, под общ. ред. акад. РАМН В. А. Хилько. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 239–300.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИТОКОМПЛЕКСА ИЗ ЛИСТЬЕВ ФОРЗИЦИИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ

Арльт А. В., Попова О. И., Давыдов В. С, Савенко И. А.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение В настоящее время лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему является одной из основных задач современной клинической медицины. В этой связи поиск веществ эффективных в терапии сердечно-сосудистых патологий является актуальной задачей. В профилактике и лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний большой интерес представляют средства не только синтетического, но и природного происхождения.

Это обусловлено тем, что препараты растений наряду с достаточной активностью менее токсичны и экологически безопасны.

Среди растительных объектов большой интерес представляют различные виды форзиций, используемые в народной медицине. Известно, что фитокomплексы полученные из плодов и листьев этих растений, обладают антигипертензивным, противовоспалительным, антимикробным и другими видами действия.

**ТАБЛИЦА.** Влияние фитоконплекса из листьев форзиции промежуточной на МК и САД наркотизированных крыс (10, 50 и 100 мг/кг, в/б), $M \pm m$, $\Delta\%$, $n=6$

Время после введения	Контроль	Фитоконплекс форзиции 10 мг/кг	Фитоконплекс форзиции 50 мг/кг	Фитоконплекс форзиции 100 мг/кг
ОСМК мл/100г/мин				
Исход	119,3±6,4	96,3±6,5	104,6±4,2	135,8±7,9
5 мин.	1,7±8,8	1,5±6,6\$	3,3±1,7\$	5,7±8,7\$
15 мин.	-3,0±3,4	3,7±2,9\$	6,7±2,3\$	13,6±9,9\$
30 мин.	-5,0±2,3	8,9±2,8*\$	12,6±2,4*\$	18,8±7,5*\$
45 мин.	-7,3±1,2	11,3±6,8\$	15,8±3,8*\$	21,3±8,7*\$
60 мин.	-9,8±0,5	14,6±6,9\$	18,2±3,5*\$	25,1±6,1*\$
САД мм рт. ст				
Исход	110,3±8,7	115,6±4,7	103,6±1,3	107,9±7,2
5 мин.	+1,5±7,5	-9,7±1,5*\$	-11,6±2,5*\$	-13,9±5,9*\$
15 мин.	-2,0±5,4	-11,3±2,1*\$	-13,7±3,8*\$	-15,0±3,8*\$
30 мин.	-1,0±3,7	-13,1±1,4*\$	-16,4±2,3*\$	-21,1±5,1*\$
45 мин.	+1,0±2,6	-10,8±1,3*\$	-19,1±3,1*\$	-24,2±4,3*\$
60 мин.	-3,1±1,7	-11,2±1,7*\$	-19,5±1,6*\$	-28,3±3,3*\$

Примечание: * — достоверно относительно исходных данных; \$ — достоверно относительно контрольных опытов.

Объектом наших исследований явилась форзиция промежуточная (*Forsythia intermedia* Zab.), в листьях которой обнаружено более двадцати соединений фенольной природы, метом ВЭЖХ идентифицированы фенолокислоты (кофейная, феруловая, синаповая) и флавоноиды (нарингенин, геспередин, рутин и кверцетин).

Помимо этого установлено, что в листьях форзиции промежуточной содержатся шавелевая, яблочная, и аскорбиновая кислоты, конденсированные дубильные вещества и другие соединения.

Цель работы: изучение влияния фитоконплекса из листьев форзиции промежуточной на изменение объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК) и системное артериальное давление (САД).

Материалы и методы: Фитоконплекс из листьев форзиции промежуточной (экстрагент 70 % спирт этиловый), полученная на кафедре технологии лекарств ПятГФА. В эксперименте использовались белые беспородные крысы массой 220,0–250,0 г.

Динамику изменения объёмной скорости мозгового кровотока изучали с помощью метода водородного клиренса. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг.

Системное артериальное давление (САД) регистрировали с помощью механического манометра в общей сонной артерии.

Результаты и их обсуждение. Выявление активности исследуемого фитоконплекса проводили после предварительного удаления экстрагента путем его выпаривания на водяной бане.

Выбор доз осуществляли исходя из острой токсичности от LD_{50} . По классификации К. К. Сидорова фитоконплекс из листьев форзиции промежуточной относится к 6 классу токсичности — «относительно безвредные» вещества.

Проведено 4 серии экспериментов. В каждой серии использовали по 6 белых крыс-самцов). В первой серии (контрольной группе крыс) внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Остальным группам животных вводили водный раствор фитоконплекса из листьев форзиции промежуточной в виде суспензии в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг соответственно.

Полученные данные проведенных экспериментов статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Excel» и представлены в таблице в виде средних величин с доверительным интервалом ($M \pm m$) или среднеквадратичным отклонением (см. табл.).

В результате проведенных экспериментальных исследований выявлено что, при введении исследуемого фитоконплекса в дозе 10 мг/кг на 15–60 мин. эксперимента наблюдали достоверное повышение скорости мозгового кровотока в среднем на 7,5 %.

На этот период системное артериальное давление снижалось в среднем на 11,3%. В дозе 50 мг/кг наблюдали более значимое повышение скорости мозгового кровотока (в среднем на 16%), с одновременным снижением уровня артериального давления (в среднем на 16%).

В дозе 100 мг/кг под влиянием фитокомплекса из листьев форзиции промежуточной наблюдали повышение мозгового кровотока (в среднем на 20%). Системное артериальное давление снижалось (в среднем на 17%).

Заключение. Полученные результаты показали, что фитокомплекс из листьев форзиции промежуточной дозозависимо влиял на скорость мозгового кровотока и системное артериальное давление. Наибольшее повышение скорости мозгового кровотока и снижение артериального давления наблюдали в максимально изучаемой дозе 100 мг/кг.

Литература:

1. Старченко, А. А. Клиническая нейрореаниматология / А. А. Старченко // Руководство для врачей, под общ. ред. акад. РАМН В. А. Хилько. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 239-300.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В. П. Фисенко [и др]. — М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. — 399 с.
3. Арльт, А. В. Влияние фракций из листьев форзиции промежуточной на мозговую кровоток и артериальное давление лабораторных крыс / А. В. Арльт [и др]. // Экология и здоровье: сб. науч. тр. — Ессентуки: Ассоциация мед. центров ЮНЕСКО, 2008. — Вып. 12. — С. 191-197.
4. Савенко, И. А. Фитохимическое исследование листьев форзиции промежуточной / И. А. Савенко // Свет знаний во имя здоровья человека: материалы 61 научной студенческой конф. ПятГФА. — Пятигорск, 2008. — Вып. 61. — С. 23-25.

ВЛИЯНИЕ ГЕМОТРОПНОЙ ИНФЕКЦИИ ДИМОРФНЫМ ГРИБОМ РОДА *PAECILOMYCES* НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ахунов В. М., Атакулов Б. М.

Самаркандское отделение Академии Наук Республики Узбекистан,

Курс фармакотерапии в амбулаторно-поликлинической практике врача при кафедре семейной медицины ФГПОВ

В условиях повсеместного распространения врожденной хронической персистирующей инфекции крови диморфными грибами рода *Paecilomyces*, в составе метаболитов которых доминируют экзогенная фосфолипаза А2, свободные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин, обладающий мембранотоксическим действием (Нуртаев Х. С. и др., 1993; Юлаев М. Ф. Ахунова А. М., 1999), изучение состояния сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном пециломикозе является актуальным.

Цель исследования: изучить морфологические особенности сосудов легких и сердца в условиях экспериментального пециломикоза.

Материал и методы: Объектом исследования были 28 разнополых морских свинок с исходным весом 180-250 гр. Заражение животных осуществлялось внутрибрюшинным введением суспензии спор и хламидоспор 2-х недельной культуры гриба рода *Paecilomyces* вида *Paecilomyces variotii* Bainier (1907) в

дозе 4 млн. грибных клеток в 1 мл стерильного физиологического раствора. Контрольную группу составляли 8 морских свинок, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл стерильного физиологического раствора. Животных забивали декапитацией через 24 часа, на 3-й 14-й и 21-й день исследования. Кушочки внутренних органов фиксировали в 10% нейтральном формалине. Парафиновые срезы толщиной 5—8 мк окрашивали гематоксилином и эозином, а также дифференциальными методами, предназначенными для выявления грибов в тканях по МакМанусу, ван Гизону и Грам-Вейгерту. Исследование проводили при световой микроскопии.

Результаты: Через 24 часа с момента заражения в легких обнаружено полнокровие сосудов, отдельные очаги кровоизлияний. Стенки сосудов утолщены, отмечено набухание эндотелиальных клеток с тенденцией к слущиванию, повышение проницаемости сосудистых стенок, периваскулярный отек.



В просвете сосудов эритроцитарные тромбы, с заключенными в них сферами гриба *P. variotii* на разных стадиях развития, размерами от 1 до 5-6 мк. Грибные клетки также обнаруживались в стенках сосудов и периваскулярно. Вокруг сосудов выявлялась небольшая макрофагально-гистиоцитарная реакция с примесью лейкоцитов. В сердце — полнокровие сосудов, отек стромы, фрагментация и некроз отдельных мышечных волокон, набухание клапанов и пристеночного эндокарда. Грибные клетки густо располагались в просвете сосудов и полостях сердца, а также в периваскулярных зонах.

На 3-й день исследования в легких: стенки сосудов утолщены, явления сгущивания эндотелиоцитов, внутренняя эластическая мембрана фрагментирована. В клеточном составе воспалительной реакции лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты. В гуще клеточных скоплений обнаружены грибные клетки. В сердце — отек стромы, небольшие круглоклеточные инфильтрации вокруг сосудов. Мышечные волокна в субэндокардиальных отделах набухшие, вакуолизованы. Грибные клетки обнаружены в просвете сосудов, полостей сердца, периваскулярно. **На 14-й день** наблюдений в легких: стенки сосудов неравномерно утолщены с сужением их просвета. В составе клеточной инфильтрации присутствуют гигантские одноядерные клетки с пенистой цитоплазмой. В периваскулярных зонах — разрастание молодой соединительной ткани. В сердце: выраженная круглоклеточная инфильтрация в строме, главным образом у основания клапанов.

На 21-й день наблюдений в легких: стенки сосудов неравномерной толщины с образованием выбуханий эндотелия в просвете сосудов, явления эндо — или панваскулита, разрастание соединительной ткани вокруг сосудов. В сердце: выраженные инфильтраты в строме у основания клапанов, мелкие очаги склероза в субэндокардиальных отделах, окруженные небольшой круглоклеточной инфильтрацией. В одном наблюдении выраженный перикардит с явлениями организации.

Выводы. Таким образом, внутрибрюшинное введение суспензии спор и хламидоспор гриба *Paecilomyces variotii* морским свинкам опытной группы, в отличие от животных контрольной группы, которым вводился стерильный физиологический раствор, обнаружило быструю трансформацию грибных клеток в тканевую форму и проникновение в кровяное русло, где происходило их дальнейшее развитие. Массовое размножение клеток гриба в крови и накопление продуктов их жизнедеятельности оказало прямое токсико-литическое влияние на стенки сосудов, привело к повышению проницаемости и проникновению клеток гриба в периваскулярное пространство. Проникновение грибных клеток в сердечную мышцу осуществляется через коронарные сосуды и эндокард. Защитная воспалительная реакция альтеративно-продуктивного типа протекает преимущественно в форме межклеточного и васкулярного типов миокардита очагового характера с исходом в миокардитический кардиосклероз.

ЦИТО И НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ ДИУМАНКАЛА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Батько А. Б

ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Минздравсоцразвития, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Имеющиеся данные убедительно показывают, что при ишемическом повреждении почки развитие летальных повреждений нефрона в большей степени определяется участием ионов кальция (ИК). состояние метаболического ацидоза приводит к нарушению электрической репульсации ионов кальция сквозь кальциевые каналы (КК), что увеличивает частоту и длительность пребывания кальциевых ка-

налов в открытом состоянии. Все эти процессы вызывают избыточный вход ионов кальция в клетку и ее последующую гибель. Резкое увеличение концентрации ионов кальция способствует активации фосфолипаз А2 и С, протеинкиназ, что приводит к деградации фосфолипидов мембран. Еще один механизм повышения концентрации ИК в клетке — усиление анаэробного метаболизма при ишемии, что приводит

к накоплению пальмитоилкарнитина, являющегося мощным агонистом кальциевых каналов, почти постоянно удерживающего их в открытом состоянии.

Своевременная диагностика патологических внутриклеточных процессов и применение фармакологических средств ингибирующих механизм апоптоза открывают новые перспективы в лечении и профилактике многих урологических заболеваний. В связи с участием ионов кальция в процессе программируемой клеточной гибели, представляет интерес изучение механизмов их проникновения внутрь клетки, который осуществляется по кальциевым каналам, и модуляция которого возможна препаратами из группы антагонистов кальция.

Цель. Цитоморфологическое изучение изменений паренхимы почек при экспериментальном нефролитиазе и их коррекция с использованием отечественного антагониста кальция диуманкала.

Материалы и методы. Диуманкал (анкардин) — новый отечественный АК, разработан на кафедре фармакологии ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, где изучены его фармакологические свойства и проведены доклинические испытания. По своей природе он относится к производным бензопирана. Препарат запатентован в России и разрешен к применению в медицинской практике Фармакологическим Государственным комитетом МЗ РФ в качестве противошокового средства (приказ МЗ РФ №202 от 14.07.97). По своей структуре анкардин представляет 7,7'-этилендиоксибензопиран-2,2'-дион. Механизм действия диуманкала связан с блокадой специфических дигидропиридиновых рецепторов потенциал-управляемых КК клеточной мембраны. Особенностью диуманкала по сравнению с другими АК является высокая активность (30 мг/сут) при низкой токсичности (LD₅₀ — 2500 мг/кг) и большой терапевтической широте.

Эксперимент был поставлен на 18 самцах крыс линии Wistar массой 200-250 гр. Все животные были разделены на 2 группы по 9 крыс, в каждой группе. Используемые вещества: диуманкал в ED₅₀. Экспериментальный нефролитиаз моделировали путем добавления в питьевую воду 0,75 % раствора этиленгликоля («ЧДА» ГОСТ 101,64-75). Животные первой группы получали диуманкал одновременно с приемом этиленгликоля, вторая группа — только этиленгликоль. В последующем животных умерщвляли в различные сроки, а паренхиму почек подвергали комплексному морфологическому исследованию.

Полученные препараты проходили фиксацию 2,5 % раствором глутеральдегида на фосфатном буфере с pH—7,0 молярностью 0,05 моль, после чего на том же буфере производилась постфиксация 1 % р-ром OsO₄. Обезвоживание выполнялось в спиртах восходящей крепости — 30, 50, 70 и 96 %, заливка

аралгитом с последующей полимеризацией при нагревании до 60 градусов Цельсия. Ультратонкие срезы производились на ультратоме фирмы LKB (Швеция) и их контрастировали в течение 2 мин уранил ацетатом, а затем нитратом свинца. Исследование полученных препаратов производили в электронном просвечивающем микроскопе JEM-100С (Япония) при увеличении в 3, 5, 10, 20 тысяч раз.

Результаты. В группе животных, получавших только этиленгликоль, выявлены деструктивные некробиотические процессы. В срезах почек было зафиксировано значительное количество кальций-позитивных кристаллов, которые локализовались преимущественно на поверхности почечного сосочка. Отмечались отек кардиоплазмы, краевое стояние и конденсация хроматина, извитость и неравномерность толщины клеточных мембран. В мембранах клеток клубочков обнаруживались отложения циркулирующих иммунных комплексов. В клетках эпителия проксимальных канальцев выявлены нарушения кардиоцитоплазматического отношения, а также выраженное угнетение функции ядер.

У животных, получающих диуманкал в процессе моделирования нефролитиаза, отмечались в целом те же изменения, особенно в клубочках, однако, они были гораздо менее выражены. Отмечалась вакуольная и жировая капельная дистрофии, несмотря на отек кардиоплазмы, а ядра функционально были более активны. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о цитонекропротективном действии диуманкала (менее выраженный отек мезангия в клубочках, в канальцах — дистрофические изменения в виде обратимого мутного набухания и гиалиново-капельной дистрофии с очагами баллонной, единичные некрозы эпителиоцитов канальцев). Предварительные результаты электронной микроскопии выявили характерные для апоптоза изменения клетки (фрагментация ДНК, специфические изменения клеточной мембраны и вакуолей, конденсация хроматина и др.). Это позволяет, в том числе, высказать мысль о возможном участии апоптоза в развитии осложнений мочекаменной болезни (почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, вторичное сморщивание почки).

Выводы. Изучение роли апоптоза в патогенезе мочекаменной болезни может пролить свет на механизмы развития и хронизации заболевания и найти новые пути торможения и предупреждения раннего вторичного сморщивания почек. Вероятно, что антагонисты кальция будут использоваться по новым показаниям — как модуляторы апоптоза, учитываемая общность конечного этапа клеточной смерти, наступающей от различных причин — увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ТИЛОРОНА ПРИ РЕКТАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ. (1 ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).

Бондаренко Д. А., Скобцова Л. А., Скобцов Д. И., Мурашев А. Н., Ивашев М. Н.

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, НИИ биоорганической химии РАН филиал, Пущино, Россия

Введение. Тилорон — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда, относящийся к производным флуоренона.

Химическое название — 2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-он (и в виде дигидрохлорида). Брутто-формула — $C_{25}H_{34}N_2O_3$.

Цель. Доклиническое исследование токсических свойств тилорона при ректальном введении.

Материалы и методы. Изучение острой токсичности тилорона проводилось в соответствии с рекомендациями Фармакологического Комитета, GLP-правилами (1)

Исследования были выполнены на 11 белых половозрелых самках серии СД — 1 массой 21–27 грамм выращенных в питомнике НИИ ФИБХ РАН г. Пущино. Подготовка животных к исследованию проводили по общепринятой схеме (голодание, маркировка, взвешивание, разделение по группам). Условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам по экспериментальному изучению безопасности веществ.

Исследуемый препарат вводился животным ректально в виде водного раствора.

Исследование токсичности проводилось в диапазоне 800 — 400 мг/кг с шагом в арифметической прогрессии 100 мг/кг. На каждую дозу вещества брали от 2 до 5 (для дозировки в 400 мг/кг) мышей.

После получения определённой дозы мыши содержались в изолированных пластиковых боксах производства Испания при смешанном освещении, отсутствии внешних раздражителей в кондиционированном виварии (24 °С) в условиях свободного доступа к воде и корму (стандартный сбалансированный гранулированный корм).

Сразу после введения препарата животные находились под постоянным наблюдением в течение первых суток, в последующие дни — периодически, утром и вечером. Общая длительность экспериментов составляла две недели.

После введения разных доз препарата регистрировали интегральные показатели (внешний вид, поведение, симптомы интоксикации, ежедневные изменения массы тела, суточное потребление пищи и

воды.) по Березовской И. В. Проводились атоморфологические исследования (некропсия, макроскопическое описание органов и тканей, места введения, определение относительной массы органов.)

Каждые сутки в течение двух недель, регистрировалось количество погибших и выживших животных.

Результаты и их обсуждение. В дозе 800 мг/кг (21,92 мг тилорона) у животных наблюдались признаки интоксикации в виде характерного гиперкинеза выражавшегося в резких встряхиваний головой (twitches), которые начинали проявляться через 30 минут после введения, а летальные исходы развивались к концу 1 часа..

Уменьшение действующих доз до 600 мг/кг (9,06–15,66 мг тилорона) вызывало гибель 100 % животных в течении 3 суток.

В дозе 500 мг/кг (11,5–14,22 мг тилорона) первые случаи гибели животных отмечены на 3 сутки, на 7 сутки погибли все мыши этой группы, при этом токсические эффекты имели менее выраженный характер и достигали своего максимума на 3 сутки после введения вещества.

Клинические проявления токсического действия препарата протекали однотипно во всех группах животных.

В дозе 400 мг/кг (8,52–10,8 мг тилорона) смертельных эффектов за 2 недели наблюдения не развивалось. У выживших мышей не отмечалось достоверного токсического действия по интегральному показателю — снижению массы тела. Внешний вид волосяного покрова и кожи на протяжении эксперимента оставался без изменений.

В последующие сроки наблюдения в течение 4 недель состояние животных не отличалось от контрольной группы.

Патоморфологических изменений внутренних органов как при применении летальных так и не летальных доз тилорона не выявлено.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Statistica» в среде Windows (критерий Стьюдента). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные данные позволили определить параметры острой токсичности при однократном ректальном введении. Расчёт LD50 тилорона провели биометрически по формуле:

$$LD50 = LD100 - Y (ZD) / M,$$

где: LD100 — минимальная доза изучаемого вещества, которая вызывает учитываемый эффект у всей группы животных (100 % гибель);
LD50 — доза вещества, которая вызывает гибель 50 % животных в группе (среднесмертельная доза);
D — интервал между двумя дозами,
Z — среднее арифметическое из числа животных у которых наблюдалась учитываемая реакция под влиянием двух смежных доз;
M — число животных в каждой группе.

Согласно проведенным расчётам ЛД50 составила 440 мг/кг

Выводы. Исходя из полученной величины ЛД50 в соответствии с классификацией уровня токсичности веществ тилорон при ректальном введении можно отнести к классу малотоксичных препаратов. (IV класс опасности) (2)

Литература:

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У. Москва–2005
2. ГОСТ 12.1.007-76

РАЗРАБОТКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЙТИТАНООРГАНИЧЕСКОГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ И ИЗУЧЕНИЕ ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА ЛОКОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ

Волков А. А., Ларионов Л. П., Хонина Т. Г., Алтухов В. В., Забокрицкий Н. А., Шадрин Е. В., Иваненко М. В.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Введение. Современная медицина широко использует мягкие лекарственные формы: гели, мази, пасты, кремы. Огромное значение в эффективности играют транскутанные проводники: ДМСО, 2-пирролидон, N, N-диэтил-м-толуамид и др. Данные средства хорошо себя зарекомендовали, как для изготовления мягких лекарственных форм, так и для физиотерапии, но имеют ряд недостатков: недостаточная транскутанная активность, недостаточные транспортные свойства, возможность раздражения или контактной сенсibilизации кожи. Нами разработана фармацевтическая композиция на основе соединений кремния, не обладающая вышеуказанными недостатками. Кроме того, соединения кремния повышают липофильность молекулы, а это способствует трансмембранному переносу через липидный бислой мембран.

Цель: разработка новой фармакологически активной композиции мягкой лекарственной формы с ранозаживляющим и противовоспалительным действием на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля и оценка ее влияния на локомоторные реакции экспериментальных животных.

Материалы и методы. Основой мягкой лекарственной формы служил кремнийтитанорганический глицерогидрогель как транскутанный проводник (патент РФ №2322448, 2008 г.). С целью создания активной фармацевтической композиции были внесены в основу: пefлоксацин, лидокаин, метилурацил (по 0,5 %), хлоргексидин биглюконат (0,05 %). Эксперимент был осуществлен на 3-х видах животных: белые мыши, крысы и кролики. На мышах и крысах обоего пола массой 18-23 г; 180-250 г (соответственно) изучали острую токсичность композиции, а хро-

**ТАБЛИЦА.** Показатели ориентировочно-исследовательских реакций крыс в «открытом поле»

До ожога					
Мониторинг времени	Время ухода с круга (сек)	Исследование квадратов (количество)	Вертикальная активность (количество)	Обследование «норок» (количество)	Груминг (количество)
Исходное	9,80 ± 5,16	20,60 ± 12,28	6,00 ± 1,75	4,60 ± 2,60	2,40 ± 0,99
30 мин	9,60 ± 2,01	8,20 ± 5,62	3,60 ± 3,01	2,40 ± 0,99	3,20 ± 1,14
60 мин	8,80 ± 5,79	9,60 ± 2,81	1,60 ± 0,99	3,80 ± 1,68	2,60 ± 0,99
90 мин	6,20 ± 2,58	6,40 ± 4,74	2,40 ± 2,28	1,60 ± 0,78	3,00 ± 1,63
120 мин	6,00 ± 1,85	8,40 ± 6,18	1,20 ± 0,39	2,40 ± 1,70	3,80 ± 1,44
Среднее	8,08 ± 3,44	10,64 ± 6,32	2,96 ± 1,68	2,96 ± 1,55	3,00 ± 1,23
На следующие сутки после ожога					
Исходное	6,00 ± 4,67	19,60 ± 9,32	5,80 ± 2,50	4,40 ± 2,01	2,00 ± 1,07
30 мин	2,40 ± 1,46*	10,60 ± 4,86	2,60 ± 1,17	2,40 ± 0,78	2,00 ± 0,61*
60 мин	2,80 ± 1,44*	6,00 ± 2,90*	1,60 ± 0,48	3,00 ± 1,63	2,80 ± 0,73
90 мин	2,60 ± 1,59*	4,40 ± 0,78*	1,40 ± 0,48*	2,40 ± 0,48	3,80 ± 1,14
120 мин	2,80 ± 1,14*	13,60 ± 11,53*	2,60 ± 0,78*	3,40 ± 2,67	2,80 ± 1,14
Среднее	3,32 ± 2,06	10,84 ± 5,87	2,80 ± 1,08	3,12 ± 1,51	2,68 ± 0,93
10 суток после ожога при применении композиции					
Исходное	8,00 ± 5,87	21,60 ± 14,51	5,00 ± 3,09	5,00 ± 2,77	4,00 ± 1,63*
30 мин	4,00 ± 2,77*	9,60 ± 5,73	2,00 ± 0,61*	2,00 ± 1,07	2,40 ± 1,32
60 мин	3,00 ± 1,63*	5,40 ± 1,17*	2,40 ± 0,99	1,40 ± 0,48*	2,00 ± 0,61
90 мин	2,20 ± 1,14*	4,00 ± 0,87*	2,60 ± 0,48	3,00 ± 2,14*	2,40 ± 0,99
120 мин	1,20 ± 0,39*	13,40 ± 8,64	3,00 ± 1,38*	2,20 ± 1,44	2,40 ± 1,17*
Среднее	3,68 ± 2,36	10,80 ± 6,18	3,00 ± 1,31	2,72 ± 1,58	2,64 ± 1,14
20 суток после ожога при применении композиции					
Исходное	3,60 ± 1,70	17,80 ± 11,12	4,40 ± 2,52	3,80 ± 2,35	2,40 ± 0,99
30 мин	1,80 ± 1,14*	8,20 ± 5,48	2,40 ± 0,99*	3,60 ± 2,36	1,80 ± 0,73*
60 мин	1,40 ± 0,78*	15,20 ± 5,41*	3,20 ± 1,14*	4,80 ± 2,58	1,60 ± 0,78*
90 мин	1,80 ± 1,14*	8,80 ± 7,29	4,00 ± 1,38	1,80 ± 0,73	1,20 ± 0,39*
120 мин	2,20 ± 1,44*	28,20 ± 5,98*	3,00 ± 1,63*	3,20 ± 0,96	2,60 ± 1,32
Среднее	2,16 ± 1,24	15,64 ± 7,05	3,40 ± 1,53	3,44 ± 1,84	1,92 ± 0,84

Примечание: (*) — $p < 0,05$

ническую — на крысах и кроликах. Композицию в виде 10 и 50% суспензии внутрижелудочно вводили через зонд, а через инъекционную иглу — внутрибрюшинно в объемах 0,5–1 мл для мышей, 4–5 мл — для крыс. После введения композиции в 1-е сутки за поведением опытных животных наблюдали ежедневно. При этом оценивали их активность, положение, поведение и реакцию на внешние раздражители. Подобный мониторинг проводили последующие 14 суток 1 раз в день. После чего оценивали возможную хроническую токсичность. После оценки состояния и поведения экспериментальных животных при однократном введении максимальных доз и объемов

нам не удалось выявить летальных исходов, что позволило перейти к дальнейшему изучению фармацевтической композиции. Для этой цели были сформированы группы крыс (по 10 в каждой) обоего пола, которым ежедневно в течение 3 месяцев внутрижелудочно вводили изучаемую композицию в разведении 1:1 (водный раствор) в объемах 1/100 и 1/10 от максимального объема вводимого в желудок крысам. Параллельно с этим изучали местнораздражающее, сенсибилизирующее действие на кроликах, а при создании термического ожога на крысах — местное ранозаживляющее действие. Местнораздражающее действие оценивали при нанесении композиции за

веко правого глаза, в результате которого подтвердили отсутствие указанного эффекта.

Ранозаживляющее действие было изучено после создания термического ожога и местного применения разработанной фармацевтической композиции. До создания указанной модели у экспериментальных животных анализировали поведенческие реакции в «открытом поле». Длительность пребывания особей на площадке «открытого поля» — 3 мин, в течение которых подсчитывали время ухода с центрального круга, количество пересеченных квадратов, вертикальную активность (вставание на задние лапы), заглядывание в отверстие («норки»), груминг (умывание, чистка). На следующий день были созданы термические ожоги II–IIIa степени при контакте с кожей горячей (100–98°) металлической пластины, площадью 2×6 см — экспозиция 40 с. Через сутки вновь анализировали поведенческие реакции и с этого дня ежедневно наносили испытываемую композицию в дозе 0,5 г на место ожога в

течение 20 суток. На 10 и на 20 сутки повторили регистрацию поведенческих реакций в «открытом поле». На следующий день был осуществлен забор крови (под эфирным наркозом) из полостей сердца.

Результаты поведенческих реакций представлены в таблице.

Результаты исследований, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что некоторые показатели поведенческих реакций белых крыс ухудшаются после создания ожоговой травмы. Однако ряд из них восстанавливается под влиянием изучаемой композиции. После применения композиции параллельно с восстановлением показателей активности опытных животных проявлялся ранозаживляющий эффект (11–13 сутки).

Выводы: разработанная фармацевтическая композиция на кремнийсодержащей основе нетоксична, безопасна в применении и фармакологически активна при термическом ожоге.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИФЕДИПИНА В КОМБИНАЦИИ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ КАРДИОМИОЦИТОВ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИБРАЦИЕЙ

Воробьева В. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность темы. Накопленные к настоящему времени сведения по функциональному состоянию сердца у больных вибрационной болезнью свидетельствуют, что в условиях длительного воздействия вибрации развиваются процессы ремоделирования миокарда. Увеличение массы, изменение геометрии, систолической и диастолической функции левого желудочка в условиях вибрационно-обусловленной гипоксии [4] предъявляют повышенные требования к энергетическому обмену сердца.

Целью работы явилось экспериментальное изучение активности системы энергопродукции миокарда при действии вибрации и оценка эффективности фармакологической коррекции энергетического обмена миокарда комбинацией нифедипина и янтарной кислотой в сравнении с их эффектами по отдельности.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 60 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг, в возрасте 3–4 месяца. Действие общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм осу-

ществляли с помощью промышленной установки. Ежедневно в течение 56 дней проводили сеансы вибрации с частотой 44 Гц по 60 минут в утренние часы в осенне-зимний период. В качестве средств фармакологической защиты использовали янтарную кислоту в дозе 8,4 мг/кг, нифедипин — 7,5 мг/кг массы животного и их комбинацию в тех же дозах. Препараты вводили в виде суспензии с помощью зонда за 60 минут до вибрации. Интактные и контрольные животные, которые подвергались вибрации без фармакологической защиты, получали физиологический раствор.

Изучение энергозависимых реакций нативных митохондрий сердца кроликов проводили полярографическим методом в ячейке 1 мл, при 37°С в среде инкубации. Скорость дыхания митохондрий (V) выражали в нг-атом О мин⁻¹ мг⁻¹ белка. Метаболические состояния митохондрий «покоя» и «активности» моделировали *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-ДНФ) [2].



Вклад в эндогенную дыхательную активность митохондрий НАД- и ФАД-зависимых субстратов оценивали по данным ингибиторного анализа с амиталом или малонатом по 2 мМ [3]. В качестве экзогенных субстратов использовали ФАД-зависимый субстрат — сукцинат (1мМ) или смесь НАД-зависимых субстратов — яблочной и глутаминовой кислот (Мал+Глу) по 3мМ. Введением в ячейку разбавителя 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) до 20 мкМ имитировали состояние АТФ-азной «активности» митохондрий.

Отклик митохондрий на неблагоприятный фактор *in vivo* и фармакологическую защиту оценивали по совокупности кинетических (V) и расчетных параметров. «Регуляторные» параметры количественно характеризовали переход митохондрий в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя»; от покоя в «активное» состояние). Рассчитывали коэффициенты стимуляции — $KC_{як}$, и $KC_{глу+мал}$, или разобращения $KP_{глу+мал}$, $KP_{як}$. Их вычисляли как $KC_c = V_c / V_{э}$; $KP_c = V_{с-р} / V_c$, где: KC_c — стимуляция эндогенного дыхания экзогенным субстратом (c), V_c — скорость дыхания митохондрий после добавления экзогенного субстрата (сукцината или Глу+Мал), $V_{э}$ — скорость эндогенного дыхания; KP_c — стимуляция субстратного дыхания 2,4-ДНФ, $V_{с-р}$ — скорость окисления экзогенного субстрата после добавления 2,4-ДНФ. Коэффициенты KC_c и KP_c выражали в относительных единицах. Повреждающее действие препаратов подтверждали морфологическим анализом.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «Excel-2002» (MS Office 2002), «STATISTICA» 6,0. Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью параметрического (t -критерия Стьюдента) и непараметрического (Манна-Уилки- U -теста) в зависимости от нормальности распределения параметра, которую определяли по тесту Колмогорова — Смирнова в модуле «Basic Statistica/Tables. Frequency tables» ППП STATISTICA 6,0.

Результаты. Экспериментальное изучение активности системы энергопродукции миокарда при неблагоприятном действии общей вибрации показало, что вибрационное воздействие тормозит НАД-зависимое и чрезмерно активизирует ФАД-зависимое звено дыхательной цепи кардиомиоцитов, свидетельствуя о развитии биоэнергетической гипоксии [1]. Неблагоприятные эффекты вибрации приводили к морфологическим изменениям: нарастанию дистрофии кардиомиоцитов, уменьшению капиллярной сети, спазму артериол, увеличению

межклеточного и межпучкового отека, расширению очагов кровоизлияний и некроза.

Нифедипин (7,5 мг/кг) и янтарная кислота (8,4 мг/кг) противостояли развитию биоэнергетической гипоксии. Но максимальное вибропротективное действие на уровне системы энергопродукции оказалась комбинация препаратов. Достоверное увеличение скорости эндогенного дыхания ($V_{э}$) и амиталчувствительности составило 75% — 80%. Малонатчувствительность, напротив, сохранилась на уровне интактных животных. Скорость $V_{глу+мал}$ возросла на 202% ($p \leq 0,01$) и превосходила уровень интактных животных на 86% ($p \leq 0,01$). Скорость $V_{як}$ не изменялась, $KP_{п}$ снижался на 68%, что отражало увеличение активности НАД-зависимых оксидаз. Скорость $V_{глу+мал-р}$ увеличивалась на 187% ($p \leq 0,01$) к уровню вибрированных животных и на 85% — к уровню интактных. Показатель $V_{як-р}$ падал на 25,4%.

Коэффициент $KC_{глу+мал}$ в состоянии «покоя» уменьшался незначительно, тогда как снижение показателя $KC_{як}$ составило 59% ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой вибрированных и 31% по сравнению с группой интактных животных. Коэффициент $KP_{як}$ уменьшился на 20% к показателю группы вибрированных животных и на 43% ($p \leq 0,01$) к показателю интактных. Таким образом, эффект фармакодинамического взаимодействия янтарной кислоты и нифедипина проявлялся на уровне митохондрий миокарда активизацией системы НАД-зависимого комплекса и сдерживанием избыточной активности сукцинатазависимой биоэнергетики, что сопровождалось снижением степени морфологических изменений.

Заключение. Экспериментально подтвержденные эффекты фармакодинамического взаимодействия нифедипина и янтарной кислоты на уровне системы энергопродукции миокарда позволяют рекомендовать данную комбинацию для лечения вибрационной болезни с целью повышения эффективности терапии. Дальнейшее изучение оптимальных доз нифедипина и янтарной кислоты в комбинации, по-видимому, должно осуществляться с учетом показателей краткосрочной (снижение вазоспастического компонента) и долгосрочной эффективности блокаторов кальциевых каналов (торможение ремоделирования миокарда и предотвращение неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов); а также с учетом эффективности малых доз янтарной кислоты в связи с открытием специфических рецепторов к данному митохондриальному субстрату.

Литература:

1. Воробьева В. В., Шабанов П. Д. Функциональная активность системы энергопродукции миокарда кролика при воздействии общей вибрации. Рос. Физиолог. журнал им. И. М. Сеченова. 2009. Т. 95. №1. С. 19–27.
2. Кондрашова М. Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М. Н. Кондрашова (ред.). М. Наука. 1973.
3. Никольс Д. Биоэнергетика. Введение в хемиосмотическую теорию. М. Мир. 1985.
4. Третьяков С. В., Шпагина Л. А., Войтович Т. В. К вопросу ремоделирования сердца при вибрационной болезни. Медицина труда и пром. экология. 2002. №3. С. 18–23

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КЕДРОВОГО МАСЛА

Врубель М. Е., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. Современный уровень научно-технического прогресса ставит человека перед фактом прогрессирующего ухудшения экологической обстановки. Нарастание негативных тенденций в экологии приводят к нарушению обмена веществ, снижению защитных свойств организма, что является основанием для развития патологических состояний. С этой точки зрения возникает интерес к биологически активным соединениям адаптогенного и протекторного действия. В качестве таких объектов могут выступать парафармацевтики, эссенциальные нутриенты, в виде биологически активных добавок, содержащие витамины и их предшественники, комплекс олигоэлементов, органических и жирных кислот. Это определяет одно из важных направлений в фармакологии по созданию и исследованию новых эффективных лекарственных средств натурального происхождения с заданными свойствами. Неуклонный и повсеместный рост заболеваемости, возрастание случаев сочетанной патологии, склонность к затяжному течению и хронизации патологических процессов различных органов и систем, формирование полирезистентности к лекарственным препаратам можно рассматривать как свидетельство ослабления адаптационных систем организма и как потребность в комплексных препаратах с полимодальным механизмом действия.

Сибирский кедр, или сосна сибирская кедровая (*Pinus sibirica*) — один из видов вечнозеленых деревьев с максимальной продолжительностью жизни 800–850 лет. Накопление за столь длительный период жизни целебных свойств отражается на хими-

ческом составе растения. Кедровое масло содержит: кислоты — лолениновая, линоленовая, линолевая; витамины А, Е, В, олигоэлементы Mg, P, Mn, Fe, Cu, I. По содержанию витамина Е кедровое масло в 5 раз превосходит оливковое масло и в 3 раза кокосовое. Кедровое масло по содержанию витамина F превосходит рыбий жир. Витамин Р — незаменимые жирные кислоты, отвечающие за рост и обновление клеток, в 2 раза больше по сравнению с грецким орехом и миндалем, по сумме жирных кислот превосходит арахисовое, соевое, подсолнечное, кукурузное и хлопковое масла. Кедровое масло является богатым источником природных антиоксидантов. Такие свойства установлены у витаминов Е, А, каротиноидов, никотиновой кислоты, у минеральных веществ: магний, кальций, цинк, марганец; у серосодержащих аминокислот. Перспективно изучение сочетания кедрового масла с другими комплексами растительного, либо синтетического происхождения для оптимизации фармакотерапии и фармакопрофилактики заболеваний органов и систем различного генеза, например эрозивного и язвенного характера.

Несмотря на то, что фармакотерапия повреждения кожных покровов и слизистых оболочек организма человека и животных постоянно и глубоко изучается, а в клиническую практику внедряются новые лекарственные препараты и новые методы лечения, эффективность их часто носит лишь кратковременный характер. Кроме того, необоснованное и бесконтрольное применение лекарственных веществ, в том числе антибиотиков, противоаллергических средств, антидепрессантов, привело к тому,



что увеличилось число больных, страдающих непереносимостью лекарственных препаратов.

С учетом того, что ареал распространения кедрового масла составляет большую часть территории России, Монголии, Северной Америки, природные ресурсы не пострадают от использования лекарственных препаратов на основе кедрового масла в промышленных масштабах, перспектива разработки кедрового масла как технологического сырья для фармацевтической промышленности экономически оправдана.

Все это определило направление наших исследований по фармакологическому обоснованию и экспериментальному доказательству лечебной эффективности кедрового масла в качестве средства коррекции патологических процессов эпителия при наружном и внутреннем применении в случае раневой и язвенно-эрозивной патологии.

Объект исследования: масло кедровое холодного отжима. В качестве препарата сравнения использовали облепиховое масло. Масло облепихи обладает регенеративной способностью, ускоряет эпителизацию и стимулирует рост грануляций при повреждениях кожи и слизистых оболочек, оказывает антибактериальное действие. Раствор масляный для приема внутрь и наружного применения облепиховое масло, получаемое из шрота после отжима 60–70% сока (ЗАО «Алтайвитамины», г. Бийск). Облепиховое масло входит в состав комбинированных препаратов: «Олазол» — противоожоговый пенный аэрозоль, «Олестезин» — противогемморoidalные суппозитории; «Гипозоль» — аэрозоль. В этой связи, использование облепихового масла как препарата сравнения целесообразно.

Цель работы: оценка фармакологической эффективности отечественного лекарственного средства масла кедрового на процессы экспериментальной раневой и моделированной гастропатии в сравнении с облепиховым маслом.

Методы: острая стероидно-этаноловая гастропатия крыс; субхроническая аспириновая гастропатия крыс; субхроническая симпатолитическая гастропатия мышей; моделированная ишемическая гастропатия (лигирование привратника крыс). Ожоговая травма морских свинок, линейная раневая травма крыс, острое асептическое экссудативное воспаление крыс, асептическое субхроническое пролиферативное воспаление мышей. Кедровое масло и облепиховое масло вводили ежедневно *per os* в экспериментальной дозе: 1,26 мл/кг крысам и 2,53 мл/кг мышам. Наружно в количестве 0,25 мл, натирая в раневую поверхность. Исследования проведены *in vivo* на крысах линии Wistar $m220 \pm 10g$, белых неимбредных мышах $m22 \pm 2,0g$, морских свинок

как $m380 \pm 30g$. Животные не участвовали ранее в эксперименте, содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха $21 \pm 2^{\circ}C$, комбинированный корм и воду животные получали *ad libitum*. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента, в пакете компьютерной программы Microsoft Excel Ver 9, 2000

Результаты и обсуждение: Проведены предварительные экспериментальные исследования на моделях экспериментальной патологии крыс и мышей: повреждения кожных покровов (ожог, линейная рана, воспаление) и слизистых оболочек (язвенно-эрозивное повреждение слизистой оболочки желудка и дуоденума). Установлено, что применяемое в народной медицине кедровое масло, как противовоспалительное и ранозаживляющее средство, по ранозаживляющему действию, гастропротекторной и регенеративной активности не уступает препарату сравнения облепиховому маслу.

Выводы: получено экспериментально доказанное фармакологическое обоснование использования кедрового масла в клинической практике для лечения раневой и комбустиозной патологии кожных покровов, язвенно-эрозивного повреждения слизистой оболочки желудка и дуоденума различной этиологии.

Литература:

1. Jiang Q. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. // *Jiang Q, Ames BN. // Faseb J.* — 2003. — Vol. 17. N 8. — P. 816–822.
2. Оценка ресурсов и характеристика масла плодов *Nirporhae rhamnoides* (Elaeagnaceae) на Северном Кавказе/ В.И. Погорелов и др.] // *Растительные ресурсы.*—2006.— Т. 42, №1.—С. 76–81.
3. Сергиенко А.В. Фармакология гастроэнтерологии. — Пятигорск, 2005, 152с.
4. Флоринский В.М.«Русские простонародные травники и лечебники». Казань, 880–стр. 141.
5. Шеврыгин, Б.В. Опыт применения натуральных эфирных масел при хроническом фарингите у детей Б.В. Шеврыгин, Т.В. Федорова, Ф.Ф. Пекли *Вестник оториноларингологии*, N 2-1999, стр. 52-53.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОЗИТНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ЭКСТРАКТОМ СТАЛЬНИКА И ОБЛЕПИХИ КАК ПРОТИВОГЕМОРРОИДАЛЬНОГО СРЕДСТВА

Гарничева О. В., Погорелов В. И., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Поиск эффективных средств из ассортимента известных и хорошо изученных лекарственных препаратов является актуальной проблемой современной фармакологии. Геморрой — варикозное расширение вен геморроидального сплетения, часто осложняемое воспалением, тромбозом и кровотечением. Наиболее частая патология нижнего сегмента прямой кишки неинфекционной этиологии, распространенность составляет 11,8–12,0%, а удельный вес в структуре колопроктологических заболеваний 34–41%.

Главная составная часть консервативного лечения геморроя — рациональная этиопатогенетическая фармакотерапия, направленная на ограничение воспаления и отека пораженных тканей; расслабление внутреннего сфинктера прямой кишки, размягчение каловых масс; восстановление нормальной резистентности венозных и лимфатических сосудов, нормализацию микроциркуляции в зоне поражения. Применяются лекарственные средства: местные анестетики, противовоспалительные, содержащие гиалуронидазу, склерозирующие препараты (5% хинина и гидрохлорид мочевины, или 5% р-р фенола в растительном масле) микро клизмы, промывания и сидячие ванночки.

При лечении геморроя в настоящее время широко используют капилляростабилизирующие и вентонизирующие средства (рутин, эскузан, настойка стальника и др.). Особую трудность в консервативном лечении геморроя составляют те больные, у которых геморрой сочетается с заболеваниями аноректальной области: криптитом, проктитом, анальной трещиной, парапроктитом, так как применение только ангиопротекторов в данном случае не приводит к выздоровлению. Данное обстоятельство обуславливает необходимость комбинации ангиопротекторов с репаратантами, например маслом плодов облепихи крушиновидной. в этой связи, цель работы: фармакологическое обоснование применения наружных лекарственных форм при моделированном воспалении.

Стальник полевой (*Ononis arvensis*) содержит полисахариды, изофлавоноиды (формононетин, дайдеин, ононин), фенолкарбоновые кислоты (вератровая, галловая, гентениновая), тритерпеновые сапонины, дубильные вещества. Х. Хагер (1893) и В.К. Варлих (1912) отмечали мочегонное, кровоочистительное и потогонное действие. Клиническое испытание корней стальника полевого, проведенное в Московской клинической больнице имени Боткина (по А.Д. Туровой, 1974), показало, что у больных геморроем прекратились кровотечения, уменьшились боли, нормализовался стул (прекратились хронические запоры), самочувствие стало хорошим. В настоящее время отвар корней стальника полевого являются фармакопейным сырьем и используется в качестве слабительного, кровоостанавливающего, диуретического и литолитического средства. Настойка стальника полевого («Лубныфарм», Украина), применяется для лечения геморроя и хронического запора. Препараты стальника уменьшают проницаемость и ломкость капилляров, оказывают противовоспалительное и кровоостанавливающее действие, усиливают перистальтику кишечника, повышают его тонус, облегчают акт дефекации, увеличивают диурез, уменьшают боли и уплотняют геморроидальные узлы. При этом существенно не влияют на время свертывания крови и не действуют на мускулатуру матки. Изофлавоноиды стальника полевого входят в состав таблеток флавонобол (Украина), которые обладают анаболической, репаративной, противовоспалительной, антиоксидантной, гипоазотемической, диуретической активностями, повышает содержание гемоглобина, усиливает работоспособность в условиях физической нагрузки.

Облепиха крушиновидная (*Hippophae rhamnoides L.*) содержит в мякоти плодов до 8% жирного масла, сумму каротиноидов, витамины В1, В2, С, Е, К, Р, каротиноиды, фолиевую кислоту, холин, бетаин, кумарины, фосфолипиды, стерины (β-ситостерин и стигмастерин) до 2%, тритерпеновые вещества, сахара до 7%, органические кислоты (яблочная,



лимонная, виннокаменная), дубильные вещества, макро — и микроэлементы (натрий, магний, кремний, железо, алюминий, кальций, свинец, никель, молибден, марганец, стронций). В народной медицине применяется как ранозаживляющее, противовоспалительное, очищающее и смягчающее кожу средство при малокровии, цинге, ревматизме, подагре, воспалительных заболеваниях желудка и кишечника, для лечения ревматизма и суставных болей. Плоды облепихи крушиновидной широко применяются в официальной медицине. Наиболее широкое применение имеет облепиховое масло, получаемое из шрота после отжима 60–70% сока. Выпускаются: облепиховое масло (ЗАО «Алтайвитамины», г. Бийск), раствор масляный для приема внутрь и наружного применения, капсулы желатиновые (фармакологическое действие: регенерирующее, противовоспалительное); облепиховое масло суппозитории для ректального применения («Нижфарм», Нижний Новгород) — дерматопротекторное, репаративное, ранозаживляющее, общеукрепляющее, антиоксидантное действие. Облепиховое масло входит в состав комбинированных препаратов (ЗАО «Алтайвитамины», г. Бийск): «Олазол» — пенный аэрозоль, «Олестезин» — противогемморoidalные суппозитории; «Гипозоль» — аэрозоль. Масло облепихи обладает регенеративной способностью, ускоряет эпителизацию и стимулирует рост грануляций при повреждениях кожи и слизистых оболочек, оказывает антибактериальное действие.

Сочетание механизмов действия обоих препаратов наиболее благоприятно для консервативной терапии острого и хронического воспаления ректальной области. В этой связи, комплексирование экстракта стальника и масляного экстракта плодов облепихи в одной лекарственной форме — ректальных суппозиториях целесообразно и перспективно.

В Пятигорской фармацевтической академии проводится изучение фармакологической активности разработанных суппозиториях с экстрактом стальника и экстрактом плодов облепихи. При длительной фармакотерапии возникает вопрос о соотношении терапевтического эффекта (противовоспалительный, ранозаживляющий и капилляроукрепляющий) при минимальном повреждении слизистой оболочки кишечника. В этой связи, проведен скрининг доз и концентраций с целью поиска оптимального соотношения экстракта стальника с экстрактом плодов облепихи для обеспечения специфического эффекта при минимальном побочном раздражающем действии. Разработаны лабораторные образцы суппозиториях, которые проходят исследование при моделированной патологии эк-

спериментальных животных: крыс (экссудативное воспаление), морских свинок (повреждение эпителия) и мышей (токсичность). На куриных эмбрионах *in situ* проводится изучение раздражающего действия, оценивается влияние на сердцебиение, кровоток и состояние сосудов. Экспериментально установлено соотношение доз экстракта стальника и плодов облепихи, проявляющее наименее раздражающее действие на слизистую оболочку прямой кишки при сохранении основного фармакотерапевтического эффекта. Предложена оптимальная концентрация вспомогательных веществ, обеспечивающих высвобождение действующих компонентов.

Литература:

1. Разнообразие фенольных соединений рода *Ononis* (Fabaceae) / А. И. Тулайкин [и др.] // Растительные ресурсы. — 2007. — Т. 43, №3. — С. 140–160.
2. Компоненты некоторых видов растений семейства *Elaeagnaceae* / Н. П. Беккер [и др.] // Химия природных соединений. — 2001, №2. — С. 87–102.
3. Оценка ресурсов и характеристика масла плодов *Hipporhae rhamnoides* (Elaeagnaceae) на Северном Кавказе / В. И. Погорелов и др.] // Растительные ресурсы. — 2006. — Т. 42, №1. — С. 76–81.
4. Диуретическая и анальгезирующая активность извлечений из наземной части *Ononis arvensis* (Fabaceae) / А. И. Тулайкин [и др.] // Растительные ресурсы. — 2006. — Т. 42, №1. — С. 120–127.
5. Геморрой: о чем нужно помнить при подборе препарата / Р. И. Ягодина [и др.] // Рос. аптеки. — 2006. — №7/77. — вкладыш.

ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦЕОЛИТОВ

Голохваст К. С.

Институт нефти и газа Дальневосточного государственного технического университета, Владивосток, Россия

Введение. На данный момент, у цеолитов определены некоторые биологические свойства — выведение тяжелых металлов, подавление роста бактерий, иммуностимуляция и некоторые другие. Эффекты, проявляемые цеолитами по отношению к биологическим объектам многогранны, но к сожалению, фармакологические механизмы данных явлений изучены недостаточно.

Цель. Целью настоящего исследования является изучение токсического, иммуномодулирующего и антимикробного действия цеолитов разных месторождения *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Влияние цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей и кожи проводились на крысах *in vivo* при ингаляционном и аппликационном введении. Для оценки цитотоксичности цеолитов и возможного антиопухолевого действия были использованы клеточные линии HT-29 (рак кишечника) и JB6 Cl41 (нормальная кожа мыши) с применением MTS-метода и метода мягкого агара. Исследования проводились при помощи Ермаковой С. П. и Кусайкина М. И. (ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток). Микробиологические исследования на культуре *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* проводились при помощи Федотовой И. Г. с использованием стандартных методик и сред (желточносолевой и мясопептонный агар, среда Эндо) на базе ФГУЗ «Центр эпидемиологии и гигиены» (Владивосток).

Результаты и обсуждения. Нами были получены результаты, свидетельствующие об иммунной активности природных цеолитов по отношению к иммунным клеткам легких — альвеолярных макрофагам, лимфоцитам и кожи — клеткам Лангерганса. Цеолиты защищали иммунные клетки от отрицательного воздействия низких температур и термического ожога, восстанавливая функциональную активность, а в случае с иммунной системой дыхательных путей выступали как иммуномодуляторы. Результаты данного исследования позволяют предположить, что цеолиты могут применяться для коррекции некоторых состояний функционального перенапряжения иммунной системы, которые возникают, например, при общем охлаждении орга-

низма или ожогах. Учитывая тот факт, что человек, как и животные в естественной среде вдыхают с воздухом и контактируют через кожу с минеральными частицами, вполне можно предположить, что контакт с некоторыми природными минералами может являться одним из звеньев в естественной системе поддержания иммунитета (Голохваст, Паничев, 2008). *In vitro* в исследованных концентрациях (0,01, 0,1 и 1 мг/мл) цеолиты Куликовского и Люльинского месторождения достоверно не проявляли токсичности в отношении нормальных клетках кожи мышей JB6 Cl41. Также цеолиты этих месторождений достоверно не ингибировали рост колоний клеток рака кишечника HT-29 в мягком агаре при нетоксичных концентрациях (0,01, 0,1 и 1 мг/мл). На основе имеющихся в литературе данных (Pavelic et al., 2001; 2002), можно выдвинуть гипотезу о возможном антиканцерогенном действии некоторых минералов. Наша гипотеза, базируется на необходимости клеток быть прикрепленными к субстрату (внеклеточному матриксу), которая в многоклеточных организмах является обязательной. Известно, что без прикрепления клеток развивается даже специфический вид апоптоза — аноиксис. С другой стороны, имеется огромное количество сообщений о канцерогенном действии многих минералов, как природного, так и синтетического происхождения — асбеста, морденита, эрионита и многих других. Видимо, различная реакция клеток на разные минералы кроется в отличие кристаллических решеток. В подтверждение нашей гипотезы, стоит указать уже имеющиеся в отечественной и мировой литературе данные о различии в строении нормального внеклеточного матрикса и внеклеточного матрикса, «нарабатываемого» опухолевыми клетками. Можно предположить, что поверхность минералов, вызывающих опухолевое перерождение тканей организма, аналогична опухолевому внеклеточному матриксу и запускает пока неизвестный сигнальный путь, вызывающий блокировку апоптоза и дальнейший неограниченный рост опухоли.

Также нами были исследованы антимикробные свойства цеолитов Дальнего Востока. Цеолиты Вангинского и Лютогского месторождений, в отличие

**ТАБЛИЦА.** Результаты микробиологического исследования влияния Вангинского цеолита на рост *St. aureus 209-P*

Концентрация / Разведение	КОЕ в 1 мл				
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³
Контроль	Роста нет	0,53x10 ²	1,1x10 ³	2x10 ³	3x10 ⁴
10 мг/мл	Роста нет	14	200	250	800
20 мг/мл	Роста нет	5	22	32	41
50 мг/мл	Роста нет	Роста нет	7	17	10

от Куликовского, обладают выраженным антибактериальным эффектом в отношении *St. aureus 209-P* и 906, а также — *E. coli 25922* в концентрации 10, 20 и 50 мг/мл. Также нами впервые получены данные о том, что цеолит, стерилизованный в автоклавном шкафу при температуре 180°C в течение 3 часов, обладает меньшими антибактериальными свойствами, чем не стерильный. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы. Проведенные исследования показали, что цеолиты являются крайне перспективным материалом для разработки средств обладающих разнонаправленной фармакологической активностью.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа У. М. Н. И. К.).

Литература:

1. Голохваст К. С., Паничев А. М. О протекторном действии цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей / Вестник новых медицинских технологий, 2008. — Т. XV, №2. — С. 217-218
2. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy // Pavelic K., Hadzija M., Bedrica L., Pavelic J., Djikic I., Katic M. et al. // J. Mol. Med. — 2001. — № 78. — P. 708—720
3. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic activity // Pavelic K., Katic M., Sverko V., mArotti T., Bosnjak B., Balog T., Stojkovic R., Radacic M., Colic M., Poljak-Blazi M. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2002. — № 128. — P. 37-44.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЯ ТРАВЫ ШАЛФЕЯ МУСКАТНОГО

Губанова Е. А., Лысенко Т. А., Попова О. И., Ивашев М. Н.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск, Россия

Введение. Шалфей мускатный (*Salvia sclarea L.*, сем. *Lamiaceae*) еще со средневековья и по настоящее время является популярным, актуальным, широко востребованным лекарственным растением, обладающим разносторонней биологической активностью. В народной медицине настоем из наземной части шалфея мускатного известен своим противовоспалительным, мочегонным, вяжущим и противомикробным действием, который делает эффективным лечение воспалительных заболеваний полости рта, гнойных ран, мочевого пузыря, трофических язв и язвы желудка. Химический состав травы шалфея мускатного разнообразен и представлен флавоноидами, дубильными веществами, терпеновыми и стероидными соединениями [2].

Цель работы — изучение противовоспалительной активности настоя травы шалфея мускатного и определение острой токсичности исследуемого объекта.

Материалы и методы. Противовоспалительную активность настоя травы шалфея мускатного определяли методом ватной гранулемы на крысах обоего пола массой 210—250 г, полученных из питомника лабораторных животных ПятГФА [3]. В качестве препарата сравнения использовали настой листьев шалфея лекарственного. Настои из лекарственного сырья готовили по методике ГФ XI [1] и вводили животным в количестве по 12 мл/кг в течение 7 дней. Объем 12 мл/кг — разовая доза на 1 кг массы тела человека, увеличенная в 5,9 раз. Острую токсичность определяли по методу Кербера на белых мышах

обоего пола массой 20,0—25,0 г [4]. Настой травы шалфея мускатного вводили перорально, методом принудительного зондирования, дробно в количестве 40 мл/кг. Объем 40 мл/кг является максимальным допустимым количеством жидкости, которое можно однократно ввести внутривентрикулярно белым мышам. Препарат вводили 6 раз через каждый час. Таким образом, общий объем, полученный животными, составил 240 мл/кг. Критериями оценки острой токсичности служила картина интоксикации и выживаемость животных.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения противовоспалительной активности, обработанные методом вариационной статистики, представлены в таблице ниже.

По результатам эксперимента, изучаемый настой травы шалфея мускатного достоверно уменьшал фазу экссудации на 20,5 % и фазу пролиферации на 37,6 % относительно контроля и соответственно на 9 % и 14,4 % относительно препарата сравнения.

В ходе определения острой токсичности установлено, что изучаемый объект по классификации Сидорова К. К. относится к 4 классу токсичности, являясь малоопасным лекарственным средством ($LD_{50} > 240$ мл/кг).

Выводы. Настой травы шалфея мускатного проявляет противовоспалительное действие, более выраженное, чем настой листьев шалфея лекарственного. Изучаемый объект по классификации К. К. Сидорова относится к 4 классу токсичности, являясь малоопасным лекарственным средством.

ТАБЛИЦА. Характеристика противовоспалительной активности настоя травы шалфея мускатного

Исследуемые растворы	Число животных	Экссудация, мг M ± m	Достоверность, P	Пролиферация, мг M ± m	Достоверность, P
Настой травы шалфея мускатного	6	239,6 ± 5,1*#	< 0,05	47,2 ± 1,26*#	< 0,05
Настой листьев шалфея лекарственного	6	263,1 ± 2,9*	< 0,05	55,1 ± 1,28*	< 0,05
Контроль — 0,9 % р-р натрия хлорида	6	301,5 ± 3,0	< 0,05	75,7 ± 2,50	< 0,05

Примечание: * — измерения достоверны относительно контрольной группы,

— измерения достоверны относительно препарата сравнения — настой листьев шалфея лекарственного,



Литература:

1. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — Вып. 2. — 397 с.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae — Lobeliaceae. — СПб.: Наука, 1991. — С. 72 — 83.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под. ред. В. П. Фисенко. — М.: ИИА Ремедиум, 2000. — С. 234 — 241.
4. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. — М., 2000. — 352 с.

ВЛИЯНИЕ ОВОЛЕЦИТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И МОЗГОВОЙ КРОВОТОК ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Гусейнов А. К., Каркищенко Н. Н., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия,

ГУ Научный Центр Биомедицинских технологий, Москва, Россия

Введение: Высококачественный лецитин представляет собой смесь фосфолипидов, состоящую из холина, инозитола и фосфатидов. Эти компоненты относятся к группе важнейших нутриентов питания, дефицит которых является серьезной проблемой для здоровья абсолютного числа населения. Продукты питания, содержащие в достаточном количестве лецитин, такие как гречиха, бобы сои, свежие куриные желтки, зачастую отсутствуют в ежедневных рационах большинства граждан. Особую опасность представляет недостаток лецитина в диете у детей раннего возраста, что особенно сказывается при искусственном вскармливании ребенка, ведь грудное молоко матери является единственным источником лецитина для младенца. Лецитин как эмульгатор липидов необходим для синтеза эйкозапентаеновой, арахидоновой кислот, снабжающих мембраны клеток энергией, в конечном счете, определяет синтез медиаторов липидной природы, необходимых для функционирования нервной системы. Длительное время добавление липидов в парентеральном питании рассматривалось исключительно как средство обеспечения энергии, а также предупреждения или коррекции дефицита незаменимых жирных кислот. Такое одностороннее использование лецитина позволило сделать предположение о том, что недооценены фармакологические свойства ценного метаболитического корректора и средства заместительной терапии. Необходимо эмпирическое обоснование и научное подтверждение с помощью экспериментального моделирования патологического состояния

лабораторных животных возможность применения лецитина как средства комплексной нейропротекторной и кардиопротекторной терапии в условиях экспериментальной нормы и при моделированной патологии. В доступной литературе (Россия, США) данных о влиянии лецитина на показатели церебральной гемодинамики не описано. В этой связи, изучение и экспериментальное обоснование целесообразности применения лецитина животного происхождения — оволецитина при патологии сосудов головного мозга представляется востребованным, актуальным и перспективным.

Проведена сравнительная оценка фармакологической активности лецитина различного происхождения. Установлено более выраженное фармакологическое действие у лецитина биотехнологического — оволецитина.

Методы: Эксперимент начали с изучения влияния оволецитина на кардиогемодинамику лабораторных животных: на артериальное давление и работу сердца нормотензивных бодрствующих крыс. Затем изучали воздействие оволецитина на церебральную гемодинамику крыс в условиях экспериментальной нормы и с моделированием ишемических инсультов: при профилактическом и терапевтическом введении. Для определения фармакодинамических параметров оволецитина изучали его с биологическими анализаторами: атропин, адреналин, дофамин, метопролол, доксазозин, добутамин. Изучали психоневрологический статус животных на фоне оволецитина: на познаватель-

ную, двигательную и эмоциональную активность крыс, на процессы памяти и обучения, на координацию движений. Изучали психоневрологический статус перенесших инсульт животных на фоне оволецитина: на познавательную, двигательную и эмоциональную активность крыс, на процессы памяти и обучения, на координацию движений. Параллельно изучали антигипоксическое и антистрессовое действие лецитина на моделях гипобарической и нормобарической гипоксии с киперкапнией. Изучали стресс-протекторное и адаптогенное действие оволецитина с регистрацией показателей иммунокомпетентных органов. Исследования проводили согласно «Руководству по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией Р. У. Хабриева). В эксперименте использовали наркотизированных и бодрствующих белых крыс возрастом 5–7 недель, массой 230–260 г.

Результаты и обсуждение: установлено, что оволецитин у бодрствующих животных оказывает кардиопротективное действие при внутриартериальной нагрузке объемом, достоверно уменьшая индекс энергетических затрат сердца. Оволецитин достоверно снижает максимальное левожелудочковое и конечное диастолическое давление у бодрствующих крыс в условиях экспериментальных гипервольемической гипертензии и ишемического инсульта. В условиях инсульта, оволецитин нормализует сократимость миокарда, снижение которой отмечается в контроле. Получены оригинальные данные о влиянии оволецитина на сердечно-сосудистую систему при физиологической норме, а именно на показатели центральной гемодинамики. Установлено и экспериментально доказано антигипоксическое действие лецитина. Оволецитин стимулирует мышечный тонус без увеличения судорожной готовности. Эти данные позволяют говорить об оптимизации деятельности сердечно-сосудистой системы при введении оволецитина. Оволецитин оказывает выраженное адаптогенное и антистрессовое влияние на нервную систему. Вероятно, это связано с особенностями механизма действия: метаболическим и мембраностабилизирующим действием лецитина. Для обеспечения фармакологического эффекта необходима кумуляция препарата и создание так называемого депо. Результате этого, улучшаются энергетические процессы, что приводит к повышению устойчивости тканей мозга при патологии, что нами и было определено на экспериментальных животных.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изученного объекта — биотехнологического оволецитина, о возможности

расширения показаний к применению медицинской практике и о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении. Проведенные исследования расширяют фармакодинамические данные о влиянии оволецитина на кардиогемодинамику и мозговой кровотоки у бодрствующих крыс в условиях нормы и при патологических состояниях.

Литература:

1. Каркищенко Н. Н. Альтернативы биомедицины Том 1. Основы биомедицины и фармако моделирования. — М.: Изд-во ВПК, 2007, 320 с.
2. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. Методические рекомендации Министерства Здравоохранения и СР РФ, 2006.
3. Pluess T., Hayoz D., Berger M. Intravenous fish oil the physiological response to endotoxin in healthy subjects. *Intensive Care Med* 2007; 33: 789 — 797.
4. A novel procedure for daily measurements of hemodynamical, hematological, and biochemical parameters in conscious unrestrained rat / Blouin A., Molez S., Pham D. et. al. // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* — 2000. — N. 3.-P. 489-505.
5. Руднов, В. А. Клинические перспективы использования омега — 3 жирных кислот в интенсивной терапии критических состояний, осложнённых синдромом системного воспаления В. А. Руднов *Инфекции в хирургии* №4-2007



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КОЖИ НЕИНФЕКЦИОННОЙ И ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гусоева О. В., Каркищенко Н. Н., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия,

ГУ Научный Центр Биомедицинских технологий, Москва, Россия

Введение: Поиск эффективных дерматотропных средств из ассортимента известных и хорошо изученных лекарственных препаратов является актуальной проблемой современной фармакологии. Существует большой арсенал быстродействующих и эффективных антибактериальных химиотерапевтических препаратов при анаэробной инфекции и смешанных ранах. При осложненных инфекциях рекомендуются препараты группы нитроимидазола. Родоначальником, не потерявшим свою значимость, и по сей день является метронидазол — один из высокоактивных лекарственных препаратов с выраженным влиянием на смешанные инфекции. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, однократный прием 2,0 г этого препарата приводит к излечению у 88 % больных.

Целью работы явилось фармакологическое обоснование применения наружных лекарственных форм метронидазола с микробиологическим в-каротином: геля и тканевых аппретов при моделированном воспалении.

Методы: использовался комплекс современных и модифицированных методик, что позволило исследовать наружные лекарственные формы метронидазола на экспериментальное воспаление кожи различного генеза, получить количественные и динамические характеристики. Острое экссудативное воспаление моделировали введением 1 % раствора каррагинина в количестве 0,1 мл субплантарно дорсовентрально в правую заднюю конечность крыс. Острое пролиферативное воспаление моделировали имплантацией инородного тела под кожу крыс — ватной гранулемы. Ранозаживляющая активность геля и тканевых аппретов оценивалась по следующим параметрам: тензиометрия линейной раны кожи крыс, саногенез ожогового повреждения, моделированный контактным способом. Антибактериальная активность геля и аппретов оценивалась *in vitro* методом диффузии в агар (для оценки активности геля применяли метод колодцев, для оценки

аппретов применяли метод тканевых дисков); серийных разведений и *in vivo* моделированием гнойных ран кроликов с использованием госпитальных штаммов микроорганизмов. Токсикологическая оценка геля метронидазола проводилась изучением раздражающей активности на куриных эмбрионах, на переднем сегменте глаза морских свинок и аппретов скарификацией кожи кроликов, определением острой токсичности и ЦНС-токсичности геля метронидазола на мышах. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, в пакете программы Microsoft Excel Ver 9 2000.

Результаты и обсуждение: По результатам предпочтений клинических дерматологов, полученных на основании опроса врачей, изучения медицинского документооборота установлено, что спрос на метронидазол остается стабильно высоким, при этом отмечены положительные фармакоэкономические характеристики препарата. Метронидазол был комплексирован с микробиологически в-каротином в рациональный комплекс, который заключен в комфортные перспективные лекарственные формы — гель и тканевые аппреты, что и стало объектом для дальнейших экспериментальных исследований. Исследуемый гель метронидазола проявил антиэкссудативное действие через 3 часа, и через сутки после индукции воспаления каррагенином. Через 3 часа эксперимента наблюдали выраженное достоверное угнетение экссудативной фазы воспаления на 26,9 %. А через сутки этот показатель был меньше показателя контрольной группы (нелеченные животные) на 80,5 % ($p < 0,001$). Такая разница объясняется кинетическими параметрами геля, и объясняет, что для высвобождения действующего вещества необходимо время. Наблюдалась положительная динамика всех симптомов воспалительной реакции: снижение отека, гиперемии и нормализация температуры воспаленной конечности крыс. Эффект обеспечивали действующие фармакологические вещества, пос-

кольку гель-плацебо такой активности не проявлял. При моделировании субхронического воспаления нанесение на кожу геля метронидазола и в-каротина степень экссудации понижалась на 21,2%, а интенсивность пролиферативного процесса уменьшалась на 24,7% по сравнению с животными, не получавшими лекарственную форму и этот результат существенно не отличался от показателей препарата сравнения (мазь индометациновая). У животных, получивших основу геля, также наблюдалось некоторое понижение экссудации, интенсивность пролиферативного процесса, напротив, недостоверно увеличивалась по сравнению с нелечеными животными. Была изучена способность геля, стимулировать репаративные процессы, которые изучались на 2-х моделях: линейной кожной раны и ожогового повреждения кожи контактным способом. При ранотензиометрическом исследовании действия геля метронидазола была установлена большая его активность по сравнению с облепиховым маслом, что выразилось в увеличении прочности рубца по отношению к контролю, и этот результат в 1,2 раза превосходил таковой в случае препарата сравнения. При изучении ранозаживляющей активности тканевых аппретов с метронидазолом и в-каротином на модели термического повреждения кожи кроликов было установлено, что тканевые аппреты обладают выраженным влиянием на саногенез ожогового повреждения кожи и этот эффект превосходил действие ранозаживляющего препарата мази метилурациловой в ранние и более поздние сроки. Согласно табуляции классов токсичности исследуемый гель метронидазола является практически нетоксичным лекарственным средством и безопасен при наружном применении. В течение первых суток и последующих 14 дней гибели животных не наблюдали, $LD_{50} > 5 \text{ г/кг}$. Поведенческие реакции не выходили за пределы животных группы сравнения. Нетоксичность геля и аппретов обеспечивает возможность длительного применения в комплексном лечении воспалительных процессов в коже. Гель и аппреты наряду с противовоспалительным и противоожоговым действием обладали антимикробной активностью в отношении таких патогенных микроорганизмов, как стафилококк, клостридии и бактерии, причем в более выраженной степени, чем препарат сравнения импортного производства, содержащий только метронидазол.

Выводы: Результаты, полученные экспериментально позволяют предложить гель метронидазола и тканевые аппреты метронидазола в качестве вспомогательного лекарственного средства при раневой и комбустиозной патологии кожи и воспалитель-

ных процессах в ней. При этом удачно сочетаются противовоспалительный эффект, антимикробное действие и стимуляция регенеративных процессов. Учитывая портативность, стабильность и технологичность таких лекарственных форм метронидазола, можно предположить комфортность и перспективность их применения.

Литература:

1. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины Том 1. Основы биомедицины и фармако моделирования. — М.: Изд-во ВПК, 2007, 320 с.
2. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., А.А. Степанов Пути и технологии поиска инновационных лекарств // Ведомости научного центра экспертизы ср-в мед. применения, № 2, 2007, с. 11-26.
3. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 41-54
4. Борисова О.К., Павлова М.В. Характеристика микрофлоры гнойных очагов при раневой инфекции мягких тканей с участием неспорогенных анаэробов. Анаэробная неклостридиальная инфекция в гнойной хирургии: Тез докл Всесоюз симп. Тернополь 1989; 9-11.
5. Сергиенко А.В. Метронидазол имеет оптимальное включение в очаг неспецифического воспаления/ Сергиенко А.В., Сергиенко В.Б., Ивашев М.Н. Рос. нац. конгр. аллергологов и иммунологов. VI съезд аллергологов и иммунологов СНГ. (3;11-14 сент. 2006; Москва): тез. докл.... // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7. — №3. — С. 439-440.



ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АМПИЦИЛИНА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА У КРЫС СД МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ — МАСС СПЕКТРОМЕТРИИ ПО МАРКЕРНЫМ ВЕЩЕСТВАМ В КРОВИ

Дьяченко И. А., Осипов Г. А., Мурашев А. Н.

Учреждение Филиал Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова,
Пушино, Россия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия

Общеизвестно и общепринято суждение о снижении популяции нормальной микробиоты кишечника под действием антибиотиков [1]. Однако это нельзя считать корректным и доказанным, так как на самом деле основанием для такого вывода послужили анализы фекалий, а не пристеночной микробиоты. Материал фекалий является отходом собственно микробного обмена веществ на кишечной стенке. В фекалиях продолжается продукция микроорганизмов, но уже в иных условиях по сравнению с верхними отделами кишечника [3]. Для контроля и управления микробиотой кишечника необходим количественный метод анализа ее состава, и он недавно получен в виде опосредованного определения ее состава по данным масс-спектрометрии жирных кислот [2]. При использовании этого метода накоплена информация по пристеночной микрофлоре тощей, подвздошной и ободочной кишок путем ГХ-МС анализа микробных маркеров в биоптатах, получаемых в отделении патологии тонкого кишечника ЦНИИГ, возглавляемом зам директора института профессором Парфеновым А. И., при исследованиях здоровых добровольцев и больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и антибиотико-ассоциированной диареей (ААД). Эти исследования впервые позволили установить характер распределения микроорганизмов по отделам кишечника. Их сопоставление с анализом фекалий у тех же пациентов показали, что адекватно динамике заболевания и лечения пробиотиками меняется только пристеночная микробиота. Основной тенденцией ААД является уменьшение численности большинства микроорганизмов, — 22 из 50 контролируемых более чем в 50% случаев и в сумме вплоть до семикратного снижения уровня колонизации кишечной стенки. В то же время было отмечено существенное (более чем в два раза) увеличение численности 13 из 50 контролируемых микроорганизмов. Однако отнесение экспериментально

обнаруженного дисбактериоза только к влиянию антибиотиков было бы не корректным, поскольку очень похожие дисбиотические нарушения найдены и при СРК. Обе группы пациентов имели сочетанные патологии, им назначали антибиотики с целью лечения интеркуррентных инфекций. Поэтому, для получения достоверного изучения изменений кишечной микробиоты необходимы опыты на близких по физиологическому статусу животных.

В цитированной выше работе при параллельном анализе крови тех же пациентов установлены адекватные кишечным биоптатам изменения состава микробных маркеров. С тех пор метод постоянно используется в качестве неинвазивного способа оценки изменений пристеночной, функциональной, микробиоты кишечника в норме и патологии. Он применен нами в настоящем исследовании для определения изменений кишечной микробиоты крыс при воздействии больших доз ампициллина, а также попытки компенсации индуцированных антибиотиком ее изменений при одновременном введении лактулозы. Ампициллин вводили зондом в желудок животных в дозе 500 мг/кг три раза в сутки в течение трех недель. Часть животных получала ампициллин вместе с лактулозой в дозе 70 мл/кг. На 14 и 21 день у животных забирали кровь для определения концентрации микробных маркеров в крови методом газовой хроматографией в сочетании с масс-спектрометрией.

Проведено две серии исследований, в одной из них (табл.) отмечено достоверное снижение лактобацилл у животных при введении только ампициллина до 2729 ± 204 кл/г $\times 10^5$ и 2760 ± 633 кл/г $\times 10^5$ на 14 и 21 день соответственно относительно 3653 ± 217 кл/г $\times 10^5$ у интактных животных. Изначальное введение композиции ампициллин — лактулоза (70 мл/кг) способствовало достоверному увеличению численности лактоба-

ТАБЛИЦА. Клинический осмотр животных

Группа	Признаки%								
	Аллопеция разной локализации			Ослабленный (мышечный) тонус и вялость			Мягкие, маслянистые фекалии		
	7 день осмотра	14 день осмотра	21 день осмотра	7 день осмотра	14 день осмотра	21 день осмотра	7 день осмотра	14 день осмотра	21 день осмотра
Растворитель (n= 24)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ампициллин 500 мг/кг 14 день (n= 24)	50	58,33	63,5	66,67	91,67	100	66,67	100	100
Ампициллин 500 мг/кг + Лактусан 70 мг/кг (n= 36)	12,5	—	—	18,75	6,25	6,25	18,75	12,5	18,3

цилл относительно контрольных животных как на 14 день (4348 ± 233 кл./г $\times 10^5$) так и на 21 день (4046 ± 345 кл./г $\times 10^5$). Численность бифидобактерий в процессе эксперимента не изменялась.

Концентрация маркеров остальных микроорганизмов доминантной группы кишечника — родов *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, сем *Enterobacteriaceae*, а также актинобактерий, бактериоидов, микроскопические грибов и других — всего 55 таксономических единиц — не претерпели существенных изменений в пределах биологической воспроизводимости анализа, которая составляет 20% относительно измеряемой величины. Это означает, что ампициллин не привел к снижению численности микробиоты кишечника, в том числе по сумме микроорганизмов.

Это означает, что кишечная микробиота крыс чрезвычайно устойчива к действию этого антибиотика. Соответственно и эффект лактулозы остался не выявленным в достаточной мере. Введение ампициллина имело свои клинические проявления (см. табл.), но не через посредство индуцированного дисбактериоза, а по иному механизму интоксикации организма животного. Мониторинг лечения воспалительных процессов у людей при использовании масс-спектрометрии дает основание полагать, что микробиота человека тоже не просто поддается действию антибиотиков. Их применение в пределах доз и времени, рекомендуемых в аннотации, не приводит к изменению количества основных функциональных групп микроорганизмов. При обследовании и лечении угревой болезни было найдено, что метронидазол, напротив, стимулирует их рост. Приведенные здесь данные в опыте на животных, вне зависимости от сопутствующей терапии и сочетанных

патологий, дает серьезный повод для дальнейших количественных исследований влияния антибиотиков на гомеостатическую микробиоту пристеночного слоя кишечника, реально отвечающую за обмен веществ макроорганизма.

Литература:

1. Бельмер С. В. Антибиотик — ассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // Русский медицинский журнал. — 1999. — С. 56-92
2. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин — микрофлора / В. Н. Бабин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — №6. — С. 76-82
3. Максимов В. И., Лактулоаз и микроэкология толстой кишки / В. И. Максимов, В. Е. Родоман, В. М. Бондаренко // Микробиол. — 1998. — №5. — С. 101-107



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ШТАММА *BACILLUS* НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ

Забокрицкий Н. А.^{1*}, Ларионов Л. П., Кащенко Е. В.

ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития, кафедра фармакологии, Екатеринбург, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Многочисленные экспериментальные микробиологические и фармакологические исследования подтверждают использование бактерий рода *Bacillus*, как наиболее значимых микроорганизмов для конструирования современных пробиотических препаратов. Это определяется такими факторами, как: бактерии сенной палочки относятся к непатогенным аэробным бациллам, характеризуются рядом значимых, практически полезных свойств — высокой антагонистической активностью в отношении различных видов патогенных и условно-патогенных бактерий, выраженными иммуномодулирующей, антиаллергической и антитоксической активностями, которые обуславливают их несомненное преимущество перед другими микроорганизмами, используемыми в качестве основы для создания новых пробиотиков.

Цель работы — выявить и определить степень выраженности гепатопротекторных свойств у различных штаммов бактерий рода *Bacillus*, при доклиническом моделировании острого токсического поражения печени на лабораторных животных.

Материалы и методы. В работе использовали аэробные спорообразующие бактерии *B. subtilis* (ВКПМ № В-9906), *B. subtilis* (ВКПМ № В-9907), *B. subtilis* (ВКПМ № В-9908) и *B. subtilis* (ВКПМ № В-9909).

Исследования проводили на 80 беспородных белых мышах массой 18,0–22,0 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Воспроизведение острого токсического гепатита у подопытных животных (100 белых мышей) осуществляли путем однократного внутрибрюшинного введения четыреххлористого углерода в дозе, соответствующей LD_{50} (0,02 мг·см³).

После формирования экспериментального острого гепатита (через 3 суток после введения четыреххлористого углерода), микробные культуры исследуемых штаммов в виде бактериальных су-

спензий с концентрацией 10^6 КОЕ в объеме 0,3 см³ (одна разовая доза для человека, в перерасчете на вес животного) вводили белым мышам (группы I–IV) внутрижелудочно с помощью металлического зонда ежедневно в течение 14 суток. Контрольную группу (V) составляли животные, которым аналогичным способом вводили физиологический раствор.

Результаты и обсуждение. Полученные экспериментальные данные показали, что выживаемость животных во всех подопытных группах животных была выше, чем в контрольной группе. Так, в I группе подопытных животных введение бактериальной культуры штамма *B. subtilis* (В — 9906) обусловило наиболее высокую выживаемость белых мышей — $77,3 \pm 1,2\%$, что выше данного показателя в контрольной группе на 33,4%. Выживаемость белых мышей в группах II–IV была сравнительно ниже и не превышала 12,4–18,5% при сравнении с контрольной группой подопытных животных.

Выводы. Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований был выбран штамм пробиотических спорообразующих бацилл — *B. subtilis* (ВКПМ № В-9906), обеспечивающий наибольшую выживаемость белых мышей, и, следовательно, обладающий наибольшей гепатопротекторной эффективностью при моделировании острого токсического поражения печени, что определяет предпосылки к перспективному его применению в клинической практике.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ КОНЦЕТРАТА ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА

Е. Е. Зацепина

ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, Пятигорск, Россия

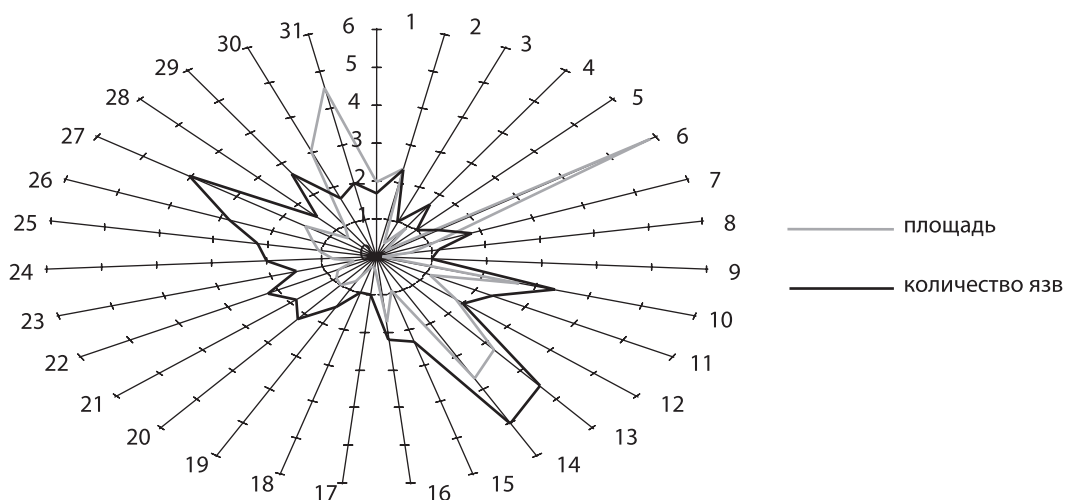
Введение. В комплексную терапию язвенной болезни прочно вошли антигеликобактерные средства. Современная антигеликобактерная терапия уменьшает число рецидивов, способствует возникновению реальных предпосылок для полного излечения, резко сокращает процент осложнений. Так же большое значение придаётся повышению сопротивляемости гастродуоденальных слизистых оболочек. До сих пор нет универсального противоязвенного средства, способного воздействовать на все звенья язвообразования и быть эффективным во всех случаях заболевания; ни одно лекарство не может считаться препаратом выбора. В этом отношении перспективными являются препараты природного происхождения, обладающие широким спектром фармакологического действия и влияющие на различные стороны патогенеза язвенной болезни.

Цель исследования. Изучали комбинированные лекарственные средства растительного происхождения на основе масла облепихового с добавлением витаминов, микроэлементов, антацидов,

стимуляторов метаболизма. Проведено специфическое изучение 30 комбинированных лекарственных форм на этой основе (31 — контроль), но с разной дозировкой действующих начал и различным комбинированием составляющих компонентов. Противоязвенное действие оценивали по общему количеству язв и их средней площади, отношению язвенного поражения к массе желудка. Проводили макро- и микроригистоморфологические исследования с использованием компьютерного цифрового микрофото. Полученные результаты показали перспективность комбинированных лекарственных форм на основе масла облепихового для повышения резистентности слизистой оболочки желудка. Выявлены наиболее эффективные комбинированные лекарственные формы по степени выраженности гастропротекторного эффекта.

Заключение. По данным эксперимента, проведенного на куриных эмбрионах комбинированная лекарственная форма проявила умеренную раздражающую активность (в разведениях 1:1) на 53%.

РИСУНОК. Влияние комбинированной лекарственной формы на основе масла облепихового на площадь и количество язв





В разведении 1:2 отсутствие раздражающего действия на 90%. В разведении 1:4 комбинированная лекарственная форма показала полное отсутствие раздражающей активности на 100%. По данным эксперимента, проведенного на конъюнктиве морских свинок отек наблюдался на 33,3%. Результаты по определению острой токсичности, проведенной на мышцах методом Кербера, показали 100% выживаемость животных при введении комбинированной лекарственной формы в дозах 100, 500, 1000, 2000, 5000 мг/кг; $LD_{50} > 5000$ мг/кг. Изучено защитное действие комбинированных лекарственных форм на основе масла облепихового на слизистую оболочку желудка животных и 12-перстной кишки крыс на модели стероидно-этаноловой, аспириновой, адельфановой язвы; Фармакологический эффект исследуемых комбинированных лекарственных форм на основе масла облепихового по регенеративному компоненту превосходит показатель средства растительного происхождения — облепихового масла в среднем на 43% (стероидный улцерогенез), на 69% (аспириновый улцерогенез), на 71% (адельфановый улцерогенез), на 73% (лигирование привратника). Определена наиболее активная комбинированная лекарственная форма на основе масла облепихового по выраженности биологического действия; Наиболее выраженный эффект по степени угнетения площади язвы проявила комбинированная лекарственная форма на основе масла облепихового № 18 на 99,35% (стероидный улцерогенез), на 100% (аспириновый улцерогенез), на 99,12% (адельфановый улцерогенез), на 99,29% (лигирование привратника). Наиболее выраженный эффект по снижению количества язвы проявила комбинированная лекарственная форма на основе масла

облепихового № 18 на 96,43% (стероидный улцерогенез), на 100% (аспириновый улцерогенез), на 93,44% (адельфановый улцерогенез), на 93,75% (лигирование привратника).

Наиболее мягкий вид коррекции иммунной дисфункции могут обеспечить препараты с поливалентным механизмом действия. Этим требованиям отвечает многокомпонентный комплекс средств натурального и синтетического происхождения, содержащий: концентрат облепихового масла, раниитидин, магния оксид, метронидазол и метилметионина сульфоний. Так как этот комплекс повышает резистентность к факторам агрессии и регенеративную способность слизистой оболочки желудка и кишечника. Восстановление поврежденной ткани обеспечивают каротиноиды, которые нивелируют недостаток пролиферации и эпителизации. Концентрат облепихового масла — новая форма давно и хорошо изученного растительного препарата, удобная для получения капсул.

Литература:

1. Гацура, В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. — М.: Медицина, 1974. — 141с.
2. Елисеева, А. Г. Язвенная болезнь, что делать? / А. Г. Елисеева. — М.: РИПОЛ классик, 2007. — 64с.
3. Круглов, В. И. Язвенная болезнь: Как определить, как предупредить, как вылечить / В. И. Круглов. — М.: Феникс, 2005. — 127с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В. П. Фисенко [и др.]. — М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. — 220–221 с.
5. Хомерики, Н. М. Маастрихт-2 и Маастрихт-3, что нужно знать практическому врачу / Н. М. Хомерики // Фарматека.-2007. — №6. — С. 35–38.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОПИРИМИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Лысенко Т. А.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск, Россия

Введение. Известно, что N-гетероциклические производные 4-оксопиримидинов обладают выраженной гипотензивной активностью, которая обеспечивается ядром гетероцикла пиримидина, что и позволило предположить влияние новых синтези-

рованных сульфопроизводных 4-оксопиримидина на артериальное давление.

Цель работы. Изучить влияние нового синтезированного сульфопроизводного 4-оксопиримидина с лабораторным шифром PDESN на артериальное давление.

ТАБЛИЦА. Влияние нового сульфопроизводного 4-оксопиримидина на артериальное давление у крыс в условиях наркоза (хлоралгидрат 300 мг/кг) в процентном отношении ($M \pm m$; $n = 6$)

Вещество	Исходный уровень АД мм.рт.ст.	Через 15 мин	Через 30 мин	Через 45 мин	Через 60 мин
PDESN	103,3 ± 2,4	— 10,5 ± 2,4*	-12,9 ± 1,8*	-15,8 ± 1,9*	-7,1 ± 1,4*
Папаверина гидрохлорид	125,0 ± 5,2	— 10,4 ± 2,1*	— 10,5 ± 2,6*	-10,4 ± 3,1*	-10,8 ± 3,2*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными

Материалы и методы. Исследование гипотензивной активности проводилось на наркотизированных белых крысах-самцах линии Вистар массой 230–250 гр. Животные содержались на стандартном режиме вивария ПятГФА.

Крысам под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг, внутривенно) имплантировали катетер в правую сонную артерию. Регистрацию артериального давления проводили прямым методом, с помощью мембранного манометра.

Для исследования использовали вещество с лабораторным шифром PDESN, препаратом сравнения служил официальный препарат — папаверина гидрохлорид в виде 1 % раствора. Исследуемое вещество и препарат сравнения вводили однократно внутривенно в дозе 10 мг/кг. Длительность регистрации показателей артериального давления составила 60 минут.

Результаты и их обсуждение.

Изуемое вещество достоверно снижает САД относительно исходных показателей. Наиболее выраженное действие наблюдается на 45 минуте регистрации, артериальное давление снижается на 15,8 %.

Вывод. Сульфопроизводное 4 -оксопиримидина с лабораторным шифром PDESN обладает выраженной гипотензивной активностью, сравнимой с 1 % раствором папаверина гидрохлоридом.

Литература:

1. Каркищенко, Н.Н. Основы клинической фармакологии: Пиримидины: Учеб. пособие /Каркищенко Н.Н.; Страдомский Б. В, Хайтин М.И. — Ростов нД., 1985. — 217 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией В.П. Фисенко. — Москва. — 2000. — С. 18-22.

ВЛИЯНИЕ ФРАКЦИЙ ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА НА СКОРОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА КРЫС

Ляхова Н.С.

ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. В последние десятилетия проблема цереброваскулярных заболеваний (ишемический инсульт, острые и хронические формы недостаточности мозгового кровообращения) приобрели не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Применение препаратов на растительной основе, обладающих церебропротекторным действием, в профилактических целях позволяет снизить первичную заболеваемость и улучшить состояние хронических больных. К таким средствам можно отнести отходы переработки плодов боярышника, в которых после получения настойки остаются в значительных количествах ценные биологические вещества.

Цель исследования. Изучение влияния двух фракций из шрота настойки боярышника, получен-

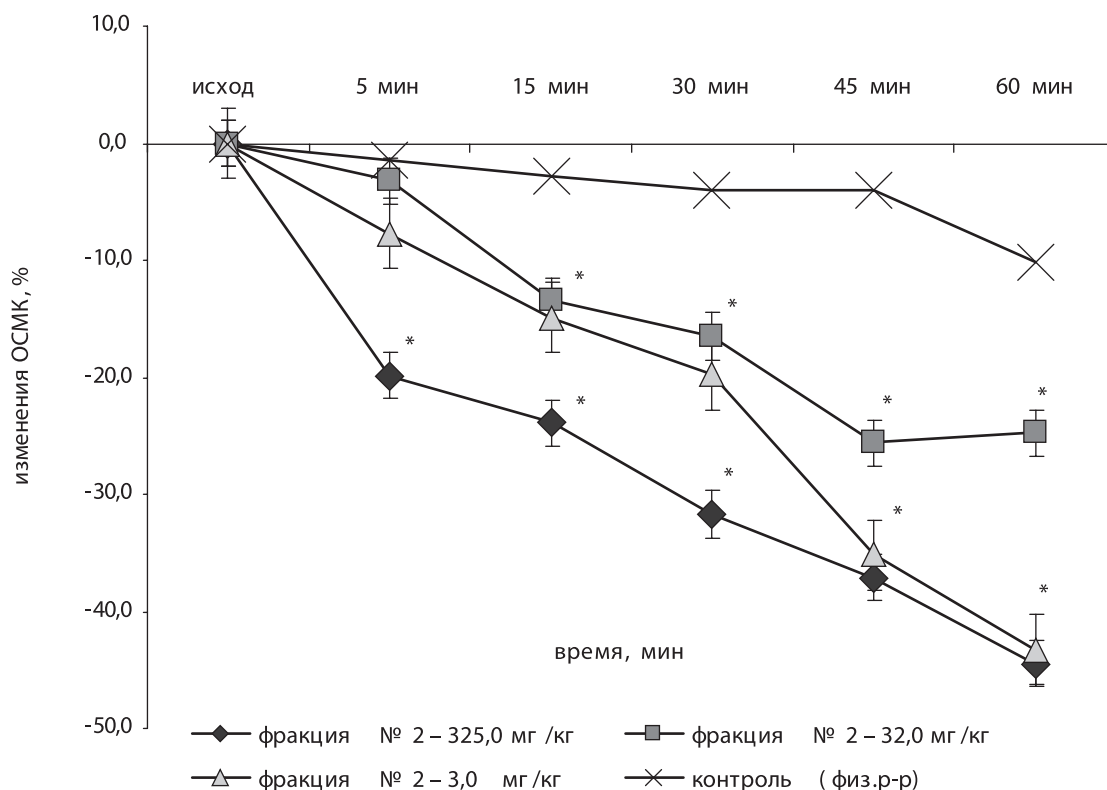
ных на основе 40 % спирта на церебральную гемодинамику у лабораторных крыс и выявление эффективной дозы.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 72 наркотизированных белых беспородных крысах массой 200,0-250,0 г.

Объемную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали методом водородного клиренса. Исследуемые фракции (лабораторные шифры) № 2 и № 5 (из шрота плодов боярышника) вводились внутривенно в виде водного раствора. Фракция № 2 в дозах 325,0 мг/кг, 32,0 мг/кг и 3,0 мг/кг и фракция №5 в дозах 240,0 мг/кг, 24,0 и 2,5, мг/кг вводились после записи исходных значений эксперимента. Указанные дозы рассчитывали, учитывая $LD_{50} = 1/10$,



РИСУНОК 1. Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении фракции №2 в дозах 325,0 мг/кг, 32,0 мг/кг, 3,0 мг/кг



1/100 и 1/1000. Изучаемые фракции предоставлены кафедрой органической химии. В составе изучаемых фракций обнаружены флавоноиды (кратезид), сапонины, тритерпеновые кислоты (олеановая, урсоловая), каротиноиды, полисахариды, витамин С, фруктоза, пектины, дубильные вещества, сорбит, холин и жирное масло.

Контролем являлось влияние введения 0,9% физиологического раствора, вводимого в эквивалентном объеме на указанные параметры — ОСМК. Стандартизацию настойки боярышника проводили согласно фармакопейной статье ГФХ1.

Результаты и их обсуждение. В контрольных опытах исходные значения ОСМК равны: $106,9 \pm 5,7$ мл/100г/мин. В контрольных опытах ОСМК незначительно снижалась к 60 минуте эксперимента (изменения недостоверны).

Фракция №2 в дозе 32,0 мг/кг оказывала мягкое снижение объёмной скорости мозгового кровотока (в среднем на 20,0–25%). Данные достоверны на 30–60 мин записи экспериментов. Фракция № 2 в дозах 3,0 и 325,0 мг/кг вызывала значительное угнетение функций сердечно-сосудистой системы. Результа-

ты экспериментов представлены на рис. 1. Исходные данные приведены в виде абсолютных значений, изменения представлены в процентном отношении к исходному. Объёмная скорость мозгового кровотока под влиянием фракции № 2 в дозе 325,0 мг/кг у наркотизированных животных снижалась с 5 по 60 мин регистрации параметров (на 44,5%) относительно исходных и контрольных значений. Достоверные отличия наблюдали на 15, 30, 45 и 60 мин. регистрации. Объёмная скорость мозгового кровотока при однократном внутрибрюшинном введении фракции № 2 в дозе 32,0 мг/кг достоверно снижалась (на 17,8–24,8%) относительно исходных данных с 15 до 60 минуты.

При однократном введении фракции № 5 в дозе 240,0 мг/кг у наркотизированных крыс наблюдалось существенное снижение ОСМК с 5 по 60 мин эксперимента (от 30,6 до 52,5%) относительно исходных и контрольных значений. При введении фракции №5 в дозе 24,0 мг/кг наблюдали достоверное значительное снижение ОСМК (на 31,2–62,6%) относительно исходных данных и контрольных опытов. При введении фракции №5 в дозе 3,0 мг/кг наблюдали до-

стоверное значительное снижение объёмной скорости МК (на 10,2—40,3%) относительно исходных и контрольных данных.

Заключение. Изучение дозозависимого однократного влияния фракции боярышника № 2 в дозах 325,0; 32,0; и 3,0 мг/кг на динамику ОСМК наркотизированных нормотензивных животных показало, что наименьшее влияние на скорость мозгового кровотока оказала доза 32,0 мг/кг, достоверное снижение скорости МК (на 9,0—20,6%) с 15 по 60 мин экспериментов относительно исходных и контрольных данных. Фракция №5, при введении во всех изученных дозах, оказывала достоверное снижение уровня ОСМК. Эффект снижения уровня мозгового кровотока при введении экстрактов из шрота настойки боярышника может быть полезным при поиске лекарственных средств, обладающими терапевтическими свойствами при отеке мозговой ткани. Выражаем благодарность за предоставленные соединения профессору Оганесяну Э. Т.

Литература:

1. Гацура, В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. — М.: Медицина, 1974. — 48 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В. П. Фисенко [и др]. — М.: Изд-во «Ремедиум», 2000. — 399 с.
3. Демченко, И. Т. Непрерывная количественная регистрация локального мозгового кровотока с помощью водородного клиренса и ЭПГ / И. Т. Демченко, С. В. Буров // Физиол. журн. СССР. — 1971. — Т. 57, №10. — С. 1553-1555.
4. Макарова, Н. В. / Н. В. Макарова, В. Я. Трофимец // Статистика в Excel: Учеб. пособие. — М.: Финансы и статистика, 2002. — 368 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАТРИЯ СЕЛЕНИТА И ВИТАМИНА Е ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА, ВЫЗВАННОЙ ГРАВИТАЦИОННЫМИ ПЕРЕГРУЗКАМИ

Масликова Г. В., Буй Тхи Минь Тху, Арльт А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. В последние годы проведено множество крупных эпидемиологических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности профилактического применения антиоксидантов, в том числе селена и витамина Е. Было доказано, что дефицит селена в организме значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инсульта. При изучении противовоспалительных свойств натрия селенита, токоферола ацетата и их комбинации нами было установлено, что комбинированное применение антиоксидантов оказывает более выраженное нейропротекторное действие в условиях острой сосудистой патологии мозга, чем монотерапия каждым компонентом в отдельности (Масликова Г. В. и соавт., 2007). Поскольку в последние десятилетия наблюдается интенсивное освоение человеком воздушного и космического пространства, изучение лекарственных средств, повышающих переносимость экстремальных воздействий, имеет

большое практическое значение. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния натрия селенита, токоферола ацетата и их совместного введения на двигательную активность и эмоциональные реакции крыс в условиях тотальной ишемии мозга, вызванной критическими гравитационными перегрузками.

Материалы и методы исследования: эксперименты проведены на 80 крысах массой 200—230 г обоего пола. Изучали эффекты водного раствора натрия селенита («Люминофор», Россия) в дозе 50 мкг/кг и 5% масляного раствора токоферола ацетата (витамин Е, «ICN», Россия) в дозе 50 мг/кг. При комбинированном применении вещества вводились в аналогичных дозах. Оценку влияния исследуемых соединений на ориентировочно-исследовательскую, двигательную и эмоциональную активность животных проводили в тесте «открытое поле» (Буреш Я. и соавт., 1991). Глобальную ишемию



ТАБЛИЦА. Показатели устойчивости белых крыс к гравитационным перегрузкам в кранио-каудальном направлении при профилактическом введении натрия селенита, токоферола ацетата и их комбинации.

Вещество	Количество животных	Доза	Количество выживших животных	% выживших животных
Контроль	12	-	5	41,7%
Натрия селенит	12	50 мкг/кг	8	66,7%*
Токоферола ацетат	12	50 мг/кг	6	50%
Комбинация (натрия селенит + токоферола ацетат)	12	50 мкг/кг + 50 мг/кг	12	100%*

Примечание — * достоверно относительно контроля; $p \leq 0,05$

мозга создавали критическими гравитационными перегрузками в кранио-каудальном положении животных. Известно, что продольные гравитационные перегрузки, создаваемые центрифугой, вызывают нарушения кровоснабжения головного мозга, степень и характер которых зависит от величины и вектора ускорения. Крысы помещались в отдельные продольные ячейки, объём ячеек соответствовал размеру животных и не давал возможности самопроизвольно отклоняться от заданного вектора ускорения (Гаевый М. Д., 1986, 2000).

Результаты и их обсуждение на первом этапе исследования изучали ориентировочно-исследовательскую, двигательную и эмоциональную активность у интактных крыс. Животные были разделены на четыре исследуемые группы. Контрольную группу составили 8 крыс, получавших изотонический раствор, вторую группу — крысы, которым до тестирования вводили натрия селенит в дозе 50 мкг/кг (8 животных). Третьей группе животных (8 крыс) вводили токоферола ацетат в дозе 50 мг/кг. Четвертая группа животных получала комбинацию соединений из расчета натрия селенита 50 мкг/кг + токоферола ацетата 50 мг/кг ($n=8$). Исследование проводили на 2, 4 и затем на 7 сутки после первой инъекции исследуемых веществ. Результаты проведенных исследований не выявили существенных достоверных отличий между данными контрольной серии опытов и в тестах с предварительным введением натрия селенита, токоферола ацетата и их комбинации. Во всех экспериментальных группах отмечалась тенденция к снижению уровня эмоциональной тревожности, при этом уровень двигательной и познавательной активности варьировал незначительно, однако также несколько снижался. Данный эффект, по-видимому, связан с привыканием животных к обстановке эксперимента.

На втором этапе исследования центрифугой создавались продольные гравитационные перегруз-

ки. В эксперименте использовались белые крысы, выжившие после перегрузок.

Тестирование проводили на второй, четвертый и седьмой день после перенесённых перегрузок. Это позволило следить за динамикой изменений психоневрологического статуса животных в посттравматическом периоде. В контрольных опытах у всех животных снижалась двигательная активность, о чём свидетельствует уменьшение числа пересечённых секторов, уменьшалась познавательная активность (уменьшение числа вертикальных стоек), а также отмечалось снижение эмоциональной тревожности (уменьшение актов груминга и числа дефекаций), наблюдалась утрата крысами осторожности. Животные со сниженной осторожностью в природных условиях обречены на быструю гибель. Эти нарушения наиболее ярко проявлялись в течение первых дней после ишемии, а в последующие сутки несколько ослабевали.

Профилактическое введение натрия селенита и токоферола ацетата до гравитационных перегрузок повышало горизонтальную двигательную активность крыс в посттравматическом периоде. Изучение ориентировочно-исследовательского поведения в условиях методики «открытого поля» показало, что на 7-й день после нагрузки на фоне натрия селенита и особенно витамина Е заметно увеличивалось число вертикальных стоек, а также число стереотипных движений, что свидетельствует о некотором повышении исследовательской и эмоциональной активности. Совместное введение натрия селенита и витамина Е несколько снижало акты груминга у крыс в посттравматическом периоде. Лучшим выражением уменьшения страха у животных является посещение ими центрального сектора, которое в опытах с профилактическим введением комбинации исследуемых соединений постепенно становилось более интенсивным от опыта к опыту.

Выводы:

1) в условиях тотальной ишемии мозга натрия селенит и токоферола ацетат повышают двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных.

2) комбинированное применение натрия селенита и витамина Е значительно повышает устойчивость белых крыс к критическим гравитационным перегрузкам: снижает смертность животных в 2 раза по сравнению с контролем, уменьшает уровень эмоционального напряжения.

Литература:

1. Масликова, Г.В. Нейропротекторное действие соединений селена / Г.В. Масликова, Буй Тхи Минь Тху, С.В. Матершов и др. // Бюллетень эксперим биол. и медицины. — 2007. — Приложение 3. — С. 146-148.
2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. — М.: Высш. шк., 1991. — 398 с.
3. Гаевый, М.Д. Использование гравитационных перегрузок в качестве скрининговой методики исследования новых биологически активных веществ / М.Д. Гаевый // Фармакология и токсикология. — 1986. — №3. — С. 101 — 102.

ВЛИЯНИЕ АДАПТОГЕНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИ ЭСТРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Окуневич И. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. С.

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Известно, что нарушения адекватного протекания полового цикла в менопаузе сопровождается дислиппротеинемией (ДЛП), являющейся важным фактором развития осложнений ишемической болезни сердца, и может способствовать нарушению высшей нервной деятельности. Для фармакологической коррекции ДЛП помимо средств специфического гипополипидемического действия применяют адаптогены — препараты, неспецифически повышающие устойчивость организма к действию многих повреждающих факторов, оказывающих оптимизирующее действие на нормальные и патологические изменения в организме и улучшающие метаболические процессы.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение природного адаптогена — эликсира Клиофит и синтетического гормона синэстрола на условно-рефлекторную деятельность и восстановление показателей липидного обмена в условиях эстрогенной недостаточности.

Для моделирования ДЛП предварительно овариоэктомированные под эфирным наркозом самки крыс (массой 210-240г) содержались на гиперхолестериновой диете, включающей 5% холестерина, 0,12% мегилтиоурацила, смесь жиров. Одной группе животных за 30 мин до диеты вводили перорально по 2 мл эликсира Клиофит, а другой — препарат сравнения синэстрол (100 мкг в масляном растворе) на крысу.

Условно-рефлекторную деятельность оценивали с использованием моделей условной реакции активного и пассивного избегания (УРАИ и УРПИ).

В сыворотке крови унифицированными методами на автоанализаторе АА-II (США) определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Липиды печени (ХС и ТГ) экстрагировали и определяли в выпаренном остатке колориметрически по методу Бреддона, Нери и Фрингс соответственно

Установлено, что у овариоэктомированных животных значительно ухудшается выработка условного рефлекса активного избегания, а в группе оперированных крыс, отягощенных дислиппротеинемией, этот процесс усугубляется, и способность сохранять навык обучения утрачивается полностью. При терапии овариоэктомированных животных с ДЛП эликсиром Клиофит в отличие от животных, не получавших лечения, процесс обучения УРАИ и навыки запоминания улучшались. Терапия синэстролом также восстанавливала способность к приобретению и сохранению выработанных рефлексов активного и пассивного избегания.

При изучении влияния эликсира Клиофит на показатели липидного обмена было выявлено гипополипидемическое действие этого адаптогена, проявляющееся в угнетении степени развития ДЛП, уменьшении инфильтрации печени липидами. Особого внимания заслуживают результаты о снижении



уровня ТГ и увеличении концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови овариоэктомированных самок при терапии растительным адаптогеном эликсиром Клиофит. В группе крыс, которым перорально вводили препарат сравнения синэстрол, подобного эффекта не отмечалось.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эликсир Клиофит оказывает

нормализующее влияние на условно-рефлекторную деятельность, нарушенную после овариоэктомии, отягощенной ДЛП, увеличивает сниженное содержание ХС антиатерогенных ЛПВП, что позволяет рекомендовать применение этого природного адаптогена в комплексной терапии женщин в менопаузе с проявлениями ДЛП.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА ПОЧЕЧНУЮ ТКАНЬ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Осешнюк Р. А

ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в литературе имеется большое количество статей, посвященных токсическому действию лекарств. Сведения, посвященные токсическому действию рентгеноконтрастных средств (РКС) также нередки. Представляет особый интерес изучение нефротоксичности РКС с целью изучения возможности её предотвращения.

Мы изучали нефропротективное действие некоторых антагонистов кальция — диуманкала (анкардина) и верапамила. Эксперимент был проведен на белых беспородных крысах — самцах массой 220–240 грамм. Для создания токсического повреждения почечной ткани крысам внутривенно вводился 76% урографин в дозе 1 мл/100 грамм массы тела крысы. Первой группе вводился только урографин, второй группе вводился урографин и диуманкал (анкардин) в дозе 1 мг/кг массы тела

крысы, третьей группе животных вводился верапамил в дозе 10 мг/кг массы тела крысы и урографин. Исследуемые препараты вводились внутривенно. Через сутки после введения препаратов животные были декапитированы, почки всех животных отправлены на гистологическое исследование. Были приготовлены «парафиновые срезы» и проведена окраска гематоксилин-эозином.

При морфологическом исследовании выявлены дистрофические и некротические изменения в эпителии канальцев почек. В группах животных, которым также вводились антагонисты кальция, токсическое повреждение выражено слабее.

Целесообразно дальнейшее изучение нефропротективного действия антагонистов кальция с целью возможного расширения показаний для их применения в практике.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ НА ПОЧЕЧНУЮ ТКАНЬ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Осешнюк Р. А.

ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в литературе имеется большое количество статей, посвященных токсическому действию лекарств. Сведения, посвященные токсическому действию рентгеноконтрастных средств (РКС) также нередки. Представляет особый интерес изучение нефротоксичности РКС с целью изучения возможности её предотвращения.

Мы изучали нефропротективное действие некоторых антагонистов кальция — диуманкала (анкардина) и верапамила. Эксперимент был проведен на белых беспородных крысах-самцах массой 220–40 грамм. Для создания токсического повреждения почечной ткани крысам внутрибрюшинно вводился 76% урографин в дозе 1 мл/100 грамм массы тела крысы. Первой группе вводился только урографин, второй группе вводился урографин и диуманкал (анкардин) в дозе 1 мг/кг массы тела крысы, третьей группе животных вводился верапамил в дозе 10 мг/кг массы тела крысы и урогра-

фин. Все препараты вводились внутрибрюшинно. Через сутки после введения препаратов животные были декапитированы, почки всех животных отправлены на гистологическое исследование. Были приготовлены «парафиновые срезы» и проведена окраска гематоксилин-эозином.

При морфологическом исследовании выявлены дистрофические и некротические изменения в эпителии канальцев почек. В группах животных, которым также вводились антагонисты кальция, токсическое повреждение выражено слабее. При ультраструктурном анализе были выявлены признаки активации апоптоза, причем активность программируемой клеточной гибели в различных группах была неодинакова.

Целесообразно дальнейшее изучение нефропротективного действия блокаторов медленных кальциевых каналов с целью возможного расширения показаний для их применения в практике.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО БТШ70 ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ С ЭНДОТОКСИНОВЫМ ШОКОМ

Остров В. Ф.^{1*}, Евгеньев М. Б., Мурашев А. Н.

Филиал Учреждения Российской академии наук Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Пущино, Россия,

Учреждение Российской академии наук Институт молекулярной биологии Энгельгардта, Москва, Россия,

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

^{1*} Участник конкурса научных работ молодых ученых

Введение. Сепсис является одной из сложнейших проблем современной медицины. По данным литературы только в США ежегодно регистрируют сепсис примерно у 750,000 пациентов. Хотя такие

пациенты проходят курс лечения в палатах интенсивной терапии, каждый третий случай (215,000) заканчивается летальным исходом [1].



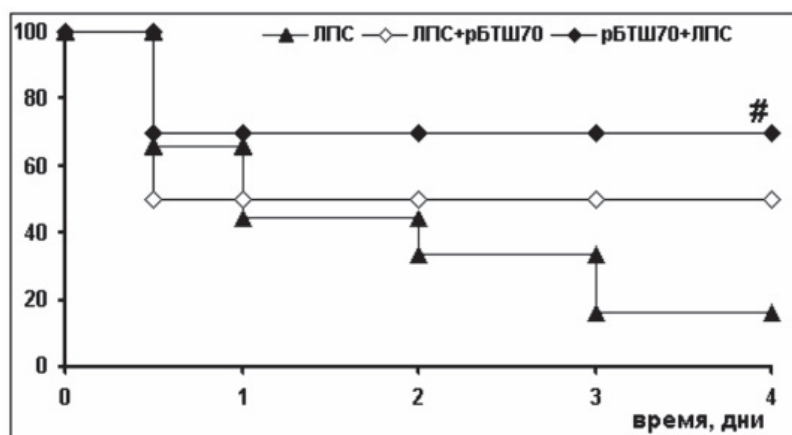
Сепсис развивается при проникновении в системный кровоток организма больших количеств эндотоксинов, которые являются структурными элементами клеточной стенки грамотрицательных бактерий и по структуре представляют собой липополисахариды (ЛПС). Молекулы ЛПС способны вызывать системный воспалительный ответ. В кровотоке ЛПС связывается с рецепторами (CD14, TLR4, MD2) на поверхности моноцитов и запускают синтез и секрецию в кровь воспалительных цитокинов. Биологические эффекты цитокинов, нарушение агрегации тромбоцитов, а также прямое повреждение молекулами ЛПС эндотелия сосудов и определяют клиническую картину патологии.

Перспективным направлением поиска средств защиты от сепсиса является изучение препаратов, способных снижать токсические эффекты ЛПС. Известно, что белки теплового шока 70 кДа (БТШ70) являются универсальным средством защиты клетки от стресса. В норме БТШ70 участвуют во многих важных внутриклеточных процессах, но при стрессовом воздействии происходит их сверхэкспрессия. Известно, что при стрессе БТШ70 могут экспортироваться во внеклеточное пространство [2]. Такой экзогенный БТШ70 является сигналом опасности для окружающих клеток и может стимулировать иммунную систему [3]. Обнаружена корреляция между уровнем экспрессии БТШ70 и выживаемостью грызунов в условиях эндотоксического шока [4]. В нашей лаборатории проведены эксперименты по моделированию эндотоксического шока у крыс и изучению с помощью этой модели эффективности БТШ70, выделенного из мышцы быка [5]. А также по изучению профилактического действия рекомбинантного человеческого БТШ70 (рБТШ70) [неопубликованные данные]. В настоящее время в клинической медицине все большее значение приобретает применение рекомбинантных человеческих белков. Они имеют преимущества перед аналогами из природных источников, особенно в масштабе биотехнологического производства.

Цель. Целью данной работы является изучение терапевтического эффекта рБТШ70 при внутривенном введении крысам с ЛПС-индуцированным эндотоксическим шоком.

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на бодрствующих самцах крыс *Sprague-*

РИСУНОК. Выживаемость животных в эксперименте



Dawley массой тела 300–350 г. Животные содержались в стандартных условиях и получали корм и воду *ad libitum*. Все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с протоколом, утвержденным институтомской комиссией по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных. Крысам под наркозом имплантировали полиэтиленовые катетеры в яремную вену (для введения веществ) и сонную артерию (для регистрации параметров гемодинамики). Эксперименты проводились спустя 24 часа после хирургической операции.

Эндотоксический шок моделировали внутривенным введением ЛПС из *E. coli* в дозе 2 мг/кг. рБТШ70 вводили внутривенно в дозе 266 мкг/кг через 10 минут после ЛПС. Все растворы для введений готовили на основе стерильного 0,9% раствора NaCl. Объем введения веществ составлял 1 мл/кг.

Во время эксперимента артериальный катетер соединяли с электроманометром для регистрации гемодинамики. С помощью компьютеризированной установки регистрировали среднее артериальное давление (ср. АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) непрерывно в течение 30 минут в исходном состоянии и в течение 5 часов после введения ЛПС. Забор крови для определения параметров гемостаза осуществляли в трех временных точках: до введения веществ, через 20 минут и через 5 часов после введения ЛПС. Анализ параметров гемостаза проводили с помощью коагулометра «Тромбостат» и стандартных наборов реактивов («Технология-Стандарт»). Определяли активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и время фибринолиза. Кроме этого, регистрировали выживаемость животных в течение 72 часов после введения ЛПС.

Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA». Для статистической оценки межгрупповых различий использовали тест Манна–Уитни. При сравнении выживаемости животных применяли тест Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Выживаемость животных является одним из важнейших показателей защитного действия БТШ70. Внутривенное введение рБТШ70 через 10 минут после ЛПС из *E. coli* статистически не отличается от контрольной группы с эндотоксиновым шоком. В то время как предварительное введение увеличивает выживаемость животных. Также терапевтическое введение рБТШ70 не приводит к достоверным отличиям от группы с ЛПС, где наблюдается нарастающая тахикардия, артериальной гипотензия, нарушения свертывающей и фибринолитической систем.

Выводы и заключение. Таким образом, препарат рБТШ70 при внутривенном введении крысам

с эндотоксиновым шоком обладает слабым защитным действием. По-видимому, это связано со способностью рБТШ70 наиболее эффективно блокировать токсические эффекты ЛПС только до начала их системного воздействия на организм, когда происходит мощный выброс цитокинов и генерализованный воспалительный ответ. Несмотря на повышенный интерес к экзогенным белкам теплового шока механизм их защитного действия остается мало изученным.

Литература:

1. Angus D. C., Wax R. C. // *Critical Care Medicine*. 2001. V. 29. P. 109—116.
2. Lancaster G. I., Febbraio M. A. // *Journal of Biological Chemistry*. 2005. V. 280(24). P. 23349—23355
3. Min-Fu Tsan, Baochong Gao // *Cellular & Molecular Immunology*. 2004. V. 1. P. 274—279
4. Lappas G. D., Karl I. E., Hotchkiss R. S. // *Shock*. 1994. V. 2(1). P. 34-39. Discussion 40.
5. Kustanova G. A. et al. // *Cell Stress & Chaperones*. 2006. V. 11(3). P. 276—286.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Петров А. Ю., Гришин Б. С., Мягих В. И.

ГОУ ВПО УГМА, МУ ЦГКБ №23, Екатеринбург, Россия

Введение. Основопологающий принцип клинической фармакологии — безопасность и эффективность любого вида и/или варианта фармакотерапии базируется на адекватном выборе препаратов и их рациональном применении с учетом индивидуальных особенностей больного. Как правило, в большинстве случаев проводится комбинированная фармакотерапия, при которой необходимо знать и учитывать все виды взаимодействия лекарств. Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия проявляют себя после введения лекарств в организм больных и могут обусловить развитие как ожидаемых лечебных эффектов, так и нежелательных побочных реакций. Поэтому врач должен избегать полипрагмазии, хорошо ориентироваться в проблеме интеракции лекарств, стремиться к прогнозируемой и управляемой фармакотерапии. Подобная задача всегда также актуальна и при одновременном использовании двух и более лекарств в одном шприце (когда растворы набираются последовательно) и/или при подготовке лекарственной системы для внутривенного введения. В подобных ситуациях необходимо знать и учитывать фарма-

цевтическое взаимодействие лекарств. В противном случае процесс медикаментозного лечения может стать еще менее управляемым, менее прогнозируемым, но более опасным в плане развития нежелательных побочных реакций, в том числе, тяжелых угрожающих жизни больного лекарственных осложнений или приводить к существенному ослаблению ожидаемых лечебных эффектов, а иногда характер лечения может приобретать мнимую эффективность (врач думает, что лекарство действует и поэтому состояние больного улучшается), а в действительности, например, при проведении антибактериальной терапии больной начинает выздоравливать за счет активации механизма саногенеза, так как концентрация противомикробного препарата в следствии фармацевтического и фармакокинетического взаимодействий антибиотика с другим лекарственным препаратом может стать субтерапевтической то есть, меньше МПК. Аскорбиновая кислота способствует разложению малоустойчивых антибиотиков с бета-лактамной группой и пиридоксина. Классическим примером химической (фармацевтической) несовместимости является разрушение тиамин при



введении в одном растворе с пиридоксином. Не рекомендуется вводить эти два витаминных препарата не только в одном шприце, но даже в один день.

Цель: Обеспечение безопасности и эффективности совместного применения различных лекарственных препаратов как с точки зрения фармакологии, так и возможности химического взаимодействия действующих веществ.

Материалы и методы: Для оценки вероятного фармакологического взаимодействия применялись стандартные методы сравнения эффективности препаратов в эксперименте, возможность химического взаимодействия с применением ТСХ и ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение: Особенно важно учитывать данный фактор при приготовлении растворов для парентерального введения возможные взаимодействия могут происходить с лекарственными веществами, имеющие как химическую, так и физико-химическую природу. Посему, тщательное изучение фармацевтического взаимодействия лекарственных препаратов, особенно используемых для капельного поликомпонентного внутривенного введения является актуальной проблемой современной медицины. Нами поставлена задача изучения возможности и целесообразности использования различных лекарственных сочетаний, применяемых как в условиях многопрофильных стационаров, так и на догоспитальном этапе оказания неотложной помощи больным при постановке систем для парентерального введения. Собрана необходимая информация для проведения систем-

ного анализа лекарственных растворов, назначаемых в различных подразделениях ЛПУ, включая РАО. Первичный анализ ряда часто используемых композитных смесей, особенно для лечения сосудистых заболеваний, показал, что применяемые новые препараты или новые лекформы препаратов могут оказывать различное влияние на полученные системы для внутривенного введения как на уровне химического взаимодействия, так и приводящих к изменениям ряда физико-химических показателей (выявлено изменение такого показателя как осмотическое давление при использовании олигомерных ЛС). Первичные фармацевтические и физико-химические исследования показали неидентифицированные пока изменения при смешении в физрастворе таких компонентов как церебролизин и липоевая кислота, а также их смешении с пирасетамом или кавинтоном.

Выводы: Представленные предварительные результаты пока свидетельствуют только о необходимости проведения более тщательных химических и физико-химических исследований и не свидетельствуют о неэффективности их применения.

Литература:

1. Бурбелло А. Т., Шабров А. В., Денисенко П. П.. Современные лекарственные средства. Новейший фармакологический справочник. Москва, 2006г.
2. Гаевый М. Д., Галенко П. А., Петров В. И., Гаевая Л. М.. Фармакология с рецептурой. Ростов-на-Дону, 2002г.
3. Максимович Я. Б., Гайдено А. И.. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Киев, 1988г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ)

Погоня И. Н.

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану Республики Молдова, Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Кишинев, Молдова

Насекомые издавна известны как источник средств с благоприятным влиянием на организм человека. Они, как составляющее окружающего мира, давно заинтересовали ученых благодаря своей численностью и превосходно организованным системами сосуществования. Но если более знакома проблема борьбы с вредностью насекомых, то в последнее десятилетия они привлекли внимание особенностями выживания в сложном мире, многооб-

разием и высокой степенью организации защитных систем. Изучении биохимии насекомых позволило выяснить, что они вырабатывают многочисленные пептиды, гормоны, феромоны и другие биологически активные вещества в ничтожных количествах, но которые обеспечивают стадийность своего развития и защиту от вредных факторов. Поиск путей и источников для создания новых лекарств находится в центре внимания исследователей.

В последние годы получен ряд некоторые активные вещества из тканей различных этапов развития насекомых с разнообразными положительными эффектами.

Целью исследования явилось изучение гепатопротекторных, иммуотропных и противовоспалительных свойств имупурина, энтогептина, аденопросина и имугептина — препаратов энтомологической природы, полученные из тканей насекомых рода *Lepidoptera* разных стадиях их развития.

Материалы и методы. Опыты были проведены на белых мышах и крысах в соответствии с методическими рекомендациями по изучению свойств препаратов. При изучении иммуотропных свойств (неспецифическую резистентность, фагоцитоз в частности (число фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, количество фагоцитированных стафилококков, фагоцитирующего число и индекс) препараты применялись в дозах 100 и 1000 мкг для мышки). Противовоспалительное действие оценивали по степени выраженности отека задней лапки мышки при введении формалина. Гепатопротекторный эффект изучали на моделях острого токсического поражения печени, вызванной парацетамолом и четыреххлористым углеродом. При этом протекторные свойства препаратов оценивали по изменению активности аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АІАТ, АsАТ), щелочной фосфатазы и содержания глюкозы, общего белка и общего холестерина в крови.

Результаты и их обсуждение. При исследовании влияния на неспецифическую резистентность было установлено, что имупурин способствовал выживанию 70-80 % мышей, имугептин — 60 %, а энтогептин — 50 % животных.

При применении имупурина значительно увеличивалось (в 3–3,5 раза) число фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, а также количество фагоцитированных стафилококков (в 3,5–3,7 раза). Одновременно отмечалось достоверное повышение фагоцитарного индекса (в 3–3,4 раза) и тенденция к возрастанию фагоцитарного числа. Полученные данные позволили заключить, что имупурин обладает выраженным иммуотропным действием.

На моделях формалинового отека на мышцах (3 г/л) энтогептин значительно уменьшал отек уже через 24 часа с нормализацией состояния через 48 часов. Имупурин проявлял слабый противовоспалительный эффект. Аденопросин и диклофенак занимали промежуточное положение. Таким образом, энтомологические препараты энтогептин и аденопросин не уступали, а даже превосходили нестероидных противовоспалительных средств.

При введении энтомологических средств в течение недели до воспроизведения острого токсического гепатита четыреххлористым углеродом и парацетамолом было установлено защитное действие энтогептина, имупурина и имугептина, которое выражалось в предупреждении повышения активности трансаминаз (АЛТ) лактатдегидрогеназы и модуляции уровня глюкозы, общего белка, мочевины и креатинина. При этом в печени сохранялась нормальная структура печени, т. е. морфологические изменения были незначительными.

При использовании исследуемых препаратов с лечебной целью установили что энтогептин, имугептин и имупурин проявляли более выраженную способность нормализовать активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в сыворотке и в печени после двух недельного применения. В эти же сроки практически возвращалось к норме содержание глюкоза, общего белка и общего холестерина.

Выводы. Таким образом, полученные результаты показали, что имупурин проявлял наиболее выраженные иммуномодулирующие, а энтогептин и аденопросин противовоспалительные свойства.

Гепатопротекторное действие, которое выражалось как в предупреждении возникновения, так и в течении острого токсического поражения печени было характерно в основном для энтогептина, имупурина и имугептина.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *IN VITRO* ТАБЛЕТОК ИНДАПАМИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Раменская Г. В., Шлыков В. С., Деханова О. А.

ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

ЦХЛС – ВНИХФИ, Москва, Россия

Введение. Для твердых дозированных лекарственных форм (ЛФ) тест «Растворение» является одним из важнейших критериев качества. Кроме того, показана возможность использования его для выявления фальсифицированных лекарственных средств (ЛС) [1] и для оценки биоэквивалентности ЛС. Известно, что для пролонгированных ЛС данные по кинетике высвобождения действующих веществ являются наиболее информативными, чем для препаратов с обычным высвобождением, и позволяют значительно легче выявить корреляцию *in vitro*–*in vivo* (IVIVC) [2]. Установлено, что на скорость высвобождения могут оказывать влияние самые различные факторы: физико-химические свойства лекарственной субстанции, условия проведения теста «Растворение» (среда, аппарат и пр.), а также технология производства ЛС, состав и качество вспомогательных веществ [3]. В настоящее время в зарубежных фармакопеях и в рекомендациях по проведению исследований биоэквивалентности ЛС описаны общие условия проведения испытаний *in vitro* и методы математической обработки результатов, позволяющие проводить сопоставление профилей растворения [4].

Цель. Целью настоящей работы являлось проведение сравнительной оценки высвобождения действующего вещества одного наименования из таблеток пролонгированного действия различных производителей.

Материалы и методы. Объекты исследования, применяемые реагенты и оборудование.

В настоящей работе были использованы таблетки индапамида, антигипертензивного ЛС из группы производных сульфонамидов, пролонгированного действия:

- 1) Индапамид МВ 1,5 мг ЗАО МАКИЗ-ФАРМА
- 2) Равел СР 1,5 мг ООО «КРКА-РУС»
- 3) Акрипамид ретард 1,5 мг ОАО «ХФК «Акрихин»
- 4) Ионик® ретард 1,5 мг
ЗАО «Фармпредприятие «Оболenskое»
- 5) Арифон ретард 1,5 мг Сервье, Франция (препарат сравнения).

Тест «Растворение» проводили на приборе Sotax AT 7 smart (Швейцария) Измерение оптической плотности растворов — на спектрофотометре Lambda25 Perkin Elmer (США). Контрольные пробы фильтровали через мембранные пластины «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм.

В качестве стандартного образца индапамида использовался образец фирмы «Laboratori Alchemia S. R. L.», Италия, с. 3ND0504.

Условия проведения эксперимента и методика контроля содержания индапамида в растворе.

Условия теста «Растворение»

Аппарат типа «Лопастная мешалка»

Среды растворения:

- 1) 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной;
- 2) фосфатный буферный раствор с pH 6,8;
- 3) ацетатный буферный раствор с pH 4,3.

Объем среды растворения — 500 мл

Скорость вращения — 50 об/мин.

Объем пробы — 20 мл (с восполнением объема средой растворения).

Контрольные точки — 1, 2, 3, 4, 6 час.

В каждый сосуд помещали по 2 таблетки исследуемого препарата.

Результаты и их обсуждение.

1. При изучении кинетики высвобождения Индапамида из ЛС пролонгированного действия различных производителей были выявлены интересные различия в характере профилей растворения в различных средах. Не смотря на то, что эффект пролонгации индапамида в различных препаратах обеспечивался по одному и тому же технологическому принципу (гидрофильная матрица), несомненное влияние на динамику высвобождения оказывают не только некоторые различия в композиции матрицы, но и качество используемых вспомогательных веществ.

Для препарата сравнения Арифон ретард в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и фосфатном буферном растворе наблюдается практически линейное увеличение концентрации индапамида во времени. В ацетатном буферном растворе

ТАБЛИЦА. Значения факторов различия и подобия для индапамида в препаратах различных производителей.

Испытуемый препарат	Среда растворения	f_1	f_2
Индапамид МВ 1,5 мг ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»	0,01 М раствор кислоты HCl	49,1	52,4
	Фосфатный буферный раствор, pH 6,8	15,8	77,4
	Ацетатный буферный раствор, pH 4,3	30,1	62,4
Акрипамид ретард 1,5 мг ОАО «ХФК «Акрихин»	0,01 М раствор кислоты HCl	48,9	51,0
	Фосфатный буферный раствор, pH 6,8	55,6	52,9
	Ацетатный буферный раствор, pH 4,3	62,7	51,2
Ионик® ретард 1,5 мг ЗАО «Фармпредприятие «Оболенское»	0,01 М раствор кислоты HCl	31,7	59,4
	Фосфатный буферный раствор, pH 6,8	21,1	71,0
	Ацетатный буферный раствор, pH 4,3	11,4	84,5
Равел СР 1,5 мг ООО «КРКА-РУС»	0,01 М раствор кислоты HCl	13,5	78,9
	Фосфатный буферный раствор, pH 6,8	61,5	51,4
Рекомендуемые нормы		0-15	50-100

наблюдалось некоторое замедление высвобождения, начиная с 3—4 контрольной точки.

Сходная динамика высвобождения в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной и фосфатном буферном растворе отмечена также для препарата Акрипамид ретард. Но в ацетатном буферном растворе динамика высвобождения принципиально отличается — в третьей контрольной точке, при сохранении общей линейности графика, отмечено незначительное снижение концентрации индапамида.

Для препарата Индапамид МВ практически линейное нарастание концентрации индапамида наблюдается только в фосфатном буферном растворе в течение первых четырех часов. А в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной график высвобождения имеет значительный отрицательный прогиб в третьей контрольной точке. Но именно в ацетатном буферном растворе наблюдаются самые значительные различия — после третьей контрольной точки резко увеличивается скорость высвобождения индапамида, что отражается на графике в виде скачкообразного перегиба.

В препарате Равел СР также отмечены некоторые изменения в динамике высвобождения индапамида в интервале между третьей и четвертой контрольными точками, но они выражены в меньшей степени и общую картину динамики можно соотнести с таковой для препарата сравнения.

Препарат Ионик® ретард имеет сходную с препаратом сравнения динамику высвобождения индапамида только для фосфатного буферного раствора. В 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной наблюдается характерное отличие в интервале от 1 до 4

контрольной точки. В ацетатном буферном растворе увеличение концентрации индапамида линейно увеличивается в шестой контрольной точке при наличии незначительного снижения в третьей контрольной точке.

Сопоставление общего характера профилей растворения для различных сред показывает, что если для 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и фосфатного буферного раствора можно найти некоторые корреляции, то при использовании ацетатного буферного раствора ни один из исследованных препаратов не показал сходную динамику. Таким образом, можно заключить, что данная среда выявляет максимальные различия в динамике высвобождения между оригинальным и дженериковым препаратом. Интересно, что данные, полученные для индапамида, коррелируются с проведенными ранее аналогичными исследованиями для препаратов групп фторхинолонов [9].

2. При анализе вычисленных значений факторов различия и подобия была отмечена одна общая тенденция — фактор различия, как правило, превышал рекомендуемые нормы. Исключением являлись результаты, полученные в ацетатном буферном растворе для препарата Ионик® ретард и в растворе кислоты хлористоводородной для препарата Равел СР. Самое большое значение фактора различия отмечено для препарата Акрипамид ретард, при этом значение фактора различия практически не зависело от среды.

Несколько иная картина наблюдалась при сопоставлении значений факторов подобия. Все полученные значения фактора подобия находились в пределах рекомендуемых норм. Однако для препа-



рата Акрипамид ретард степень подобия была самая низкая. Наиболее эквивалентными препарату сравнения по значению факторов подобия были Индапамид МВ и Ионик® ретард.

Заключение. Как уже было сказано ранее, более приоритетными для сравнительной оценки динамики высвобождения являются значения факторов подобия. При проведении исследований кинетики растворения ЛС *in vitro* в рамках изучения биоэквивалентности, проводится вычисление именно этого критерия.

Таким образом, даже ограничиваясь вычисленными значениями фактора подобия, но, принимая во внимание значения факторов различия, следует признать, что из исследуемой группы препаратов высвобождение индапамида из препарата Акрипамид ретард и Арифон ретард нельзя считать эквивалентным. Это не противоречит обсуждаемому выше графическому сходству профилей растворения препаратов. При внешнем общем сходстве динамики высвобождения в среде 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и фосфатного буферного раствора скорость высвобождения индапамида из препарата Акрипамид ретард выше, чем из препарата сравнения.

Таким образом, проведенные исследования позволяют достоверно выявить различия в динамике высвобождения *in vitro* индапамида из препаратов различных производителей. Для объективной сравнительной оценки необходимо опираться именно на совокупность графических и математических данных.

Проведенные исследования высвобождения *in vitro* могут рассматриваться как предварительные испытания перед проведением исследований *in vivo*, в частности исследований по биоэквивалентности. Данный тест при сравнительно небольших экономических и временных затратах может широко использоваться на стадии разработки состава и технологии воспроизведенного препарата. В случае, когда у ранее выпускавшегося препарата меняется состав вспомогательных веществ или технологическая площадка (место производства) данный тест должен быть обязательным методом контроля для подтверждения сохранения параметров динамики высвобождения.

Литература:

1. А. П. Арзамасцев, В. Л. Дорофеев, А. А. Коновалов и др. Химико-фармацевтический журнал М., 2004, №3, с. 48–50.
2. В. П. Жердев, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин Фарматека, 2003, №3. с. 109–112.
3. US Food and Drug Administration, Rocville, MD, USA (1997) Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
4. US Food and Drug Administration, Rocville, MD, USA (1997) Guidance for Industry, Modified Release Solid Oral Dosage Forms.
5. Tomas O'Hara, Adrian Dunne, Jackie Butler, John Devane et al. Pharmaceutical, science and technology today (1998), № 5, с. 212–223.
6. МУ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» М., (2004), с. 41.

КОРРЕКЦИЯ ЦИРКУЛЯТОРНО-ДИСГЕМИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ПАНКРОНЕКРОЗЕ «СОЕДИНЕНИЕМ L17» КЛАССА ЗАМЕЩЕННЫХ 5R₁, R6₂, 3,4-ТИАДИАЗИН-2-АМИНОВ¹

Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н., Дмитриев А. Н., Медведева С. Ю., Сарапульцев А. П.

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, **Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,

Институт органического синтеза УрО РАН, Екатеринбург, Россия

¹ Работа выполнена в рамках проекта № 07-04-96122 РФФИ-Урал «Экспериментальное изучение принципиально нового подхода к лечению инфаркта миокарда и панкреонекроза с применением препаратов группы тиааминов (соединение «L17»)»

Актуальность: Острый панкреатит (панкреонекроз) — воспалительно-деструктивное заболевание поджелудочной железы с фазным течением — составляет 10 % всех острых хирургических заболеваний и стоит на третьем месте после острого аппендицита и холецистита по распространенности среди больных, поступающих в хирургические стационары в порядке неотложной помощи. Известно также, что летальность при панкреонекрозе даже при применении всего комплекса современной фармакотерапии достигает 30–60 %. Указанные обстоятельства определяют актуальность поиска новых лекарственных средств, которые могли бы, с одной стороны, более эффективно воздействовать на патогенетические звенья этого тяжелого патологического процесса (дисгемические и дисциркуляторные нарушения), а с другой — сочетать в себе лечебные свойства, присущие сразу нескольким лекарственным препаратам, что позволило бы не только уменьшить материальные затраты на лечение, но и избежать полипрагмазии. В значительной степени всем этим требованиям отвечает соединение «L17» класса замещенных 5R₁, R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов, разработанное НИИ органического синтеза УРО РАН¹, которое, как установили авторы, обладает антикоагулянтными, дезагрегантными свойствами и, более того, способно снижать потребность организма в кислороде, что

позволяет уменьшить вероятность гибели клеток и, тем самым, локализовать зону повреждения.

Цель исследования: Разработать новый подход к патогенетическому лечению острого повреждения поджелудочной железы (панкреонекроза) соединением «L17» класса замещенных 5R₁, R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов.

Задача исследования: Изучить особенности структурных и микровазоциркуляторных нарушений при экспериментальном панкреонекрозе и их динамике под влиянием соединения «L17» класса замещенных 5R₁, R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов.

Материал и методы: Модель панкреонекроза с визуализацией зоны инфарктирования была воспроизведена по оригинальной авторской методике на 15 беспородных белых крысах женского пола со средней массой тела 223 ± 15 грамма. Контрольную группу (панкреонекроз без последующего введения соединения «L17») составили животные этого же помета со средней массой тела 220 ± 13 граммов. Аутопсийный материал, забранный для светоптической микроскопии на 1, 5 и 7 сутки острого панкреонекроза фиксировался в нейтральном формалине, микропрепараты из ткани поджелудочной железы окрашивались гематоксилин-эозином.

Результаты исследования: Динамика морфологических изменений поджелудочной железы на фоне введения препарата характеризовалась следующими отличительными особенностями: в первые сутки после операции очаг некроза был представлен меньшими, нежели в контрольной группе, разрушениями ацинарных структур, а повреждение островкового аппарата наблюдалось лишь в отдельных дольках; экссудативная реакция в трабекулах, полнокровие сосудов, диффузная инфильтрация полиморфно-

¹ Чупахин О. Н., Сидорова Л. П., Петрова Н. М., Чарушин В. Н., Русинов В. Л., Муляр А. Г. «Замещенные 5R₁, R6₂, 3,4-тиадиазин-2-амины и содержащие их фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием». — Патент на изобретение № 2259371 (Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 августа 2005 г.)



дерными лейкоцитами были менее выраженными. На пятые сутки после операции зона некроза уже была отграничена демаркационным валом, а по периферии отмечалось формирование грануляционной ткани с пролиферацией клеток фибробластического ряда и миграцией иммунокомпетентных клеток — лимфоцитов, плазматических и тучных клеток; в трабекулярных структурах определялись очаги гемосидероза. На седьмые сутки после операции (фаза организации) имело место замещение зоны некроза рубцовой тканью, представленной функционально активными фибробластами, волокнистыми структурами, определялась выраженная макрофагальная реакция, однако гемокапилляров было значительно меньше, чем в контрольной группе, что свидетельствовало о большей зрелости ткани. У леченных животных была также отмечена не выявлявшаяся у животных контрольной группы

пролиферация протоковых структур.

Заключение. Результаты гистологического исследования поджелудочной железы свидетельствуют о том, что в ответ на повреждение органа в раннем послеоперационном периоде у терапевтически «интактных» животных развивается закономерное для панкреонекроза реактивное асептическое воспаление с присущими ему микроциркуляторными нарушениями, в клетчатке сальника формируются стеатонекрозы, а в последующем — очаги гнойного воспаления «L17» оказывает панкреопротективный эффект, способствует более быстрому формированию грануляционной ткани с пролиферацией клеток фибробластического ряда, пролиферации протоковых структур и предупреждению формирования участков гнойного воспаления вокруг очагов некроза.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ NO-СИНТАЗЫ В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОПРИВНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ФУРОСЕМИДОМ

Романченко Е. Ф., Елисева Е. В., Тыртышникова А. В., Дюйзен И. В.

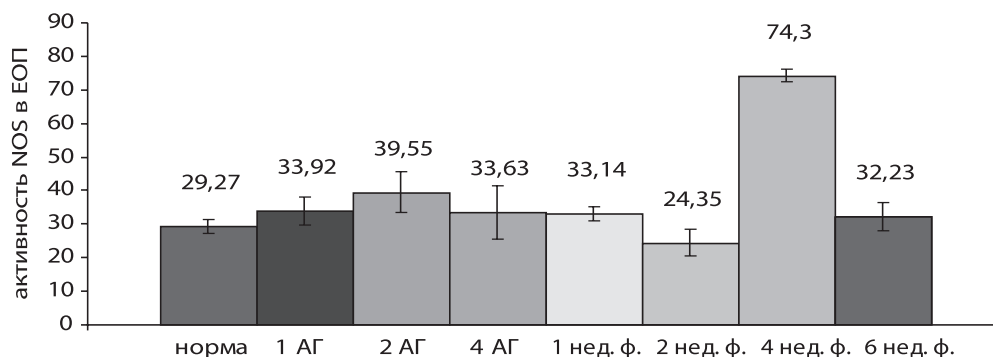
Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия.

Артериальная гипертония (АГ) является величайшей в истории человечества пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Согласно современной классификации под нефрогенной гипертонией понимают АГ, патогенетически связанную с заболеванием почек. Возникновение АГ на любом этапе почечного заболевания резко ухудшает прогноз болезни, ускоряя прогрессирование нефросклероза и почечной недостаточности [3, 2]. В настоящее время активно изучается значение NO в реализации сосудистого тонуса и патогенезе АГ. В то же время значение NO-зависимого механизма в реализации фармакологического действия гипотензивных препаратов, в частности диуретиков, остается недо конца изученным.

Цель: изучить влияние фуросемида на нитрооксидгическую активность в эпителиоцитах проксимальных канальцев почки при экспериментальной ренопривной гипертонии.

Материалы и методы: исследование выполнено на 20 нелинейных крысах-самцах. У 15 крыс создана модель экспериментальной нефрогенной гипертонии путем введения 10% раствора формалина в передний полюс правой и левой почки [О. В. Тищенко, Е. В. Елисева, П. А. Мотавкин 2002 г]. Преимуществами модели являются: простота выполнения (не требует тяжелой полостной операции, как предусматривается при удалении почки или перевязке аорты или почечных артерий); модель вызывает постепенное повышение АД, приводящее к ремоделированию органов мишеней. Животных выводили из эксперимента по три особи на 7, 14, 28 и 42 сутки. В качестве контроля использовались 5 интактных крыс. Изучение состояния фермента проводилось на серийных продольных срезах почки. Для изучения нитрооксидгической активности использовали метод на NADPH-диафорузу (NADPH-d), предложенный Норе, Vincent (1989), который основан на образовании нерастворимого осадка диформаза в

РИСУНОК. Динамика активности NOS в проксимальных канальцах почки при экспериментальной гипертензии и введении фуросемида



присутствии экзогенного субстрата — нитросинего тетразолия (НСТ) и косубстрата — NADPH.

Исследуемый материал сразу после забора в течение 4 часов фиксировали в охлажденный, приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) 4% параформальдегид, который из всего класса диафораз сохраняет активность только NADPH — диафоразы; при температуре 4°C, затем сутки промывали при той же температуре в 30% забуферном растворе сахарозы для криостатных срезов. Из замороженных в криостате образцов изготавливали срезы почек толщиной 25 мкм, которые монтировали на предметные стекла. Высушенные срезы помещали в среду, состав и конечная концентрация которой были следующими: 50Мм трис — буфер (рН 8,0), 1 мМ NADPH («Sigma», США), 0,5 мМ нитросинего тетразолия («Sigma», США), и 0,2% тритон X — 100 («ISN», США). Инкубацию проводили в течение 1 час 30 мин при температуре 37°C, после чего срезы ополаскивали в дистиллированной воде, обезживали медицинским антисептическим раствором и заключали в бальзам. Количественную оценку плотности преципитата проводили с использованием видео-компьютерной системы, смонтированной на микроденситометре Vickers M-85. Цифровую обработку изображения проводили с помощью программ Adobe Photoshop 7,0 и Microsoft Excel 97. Активность фермента выражали в единицах оптической плотности (ЕОП).

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (y), ошибки средних арифме-

тических и относительных величин (m), критерии существенности различий (t). На основе доверительного коэффициента t, используя число наблюдений или число степеней свободы, по таблицам Стьюдента-Фишера определяли коэффициент вероятности ошибки (p).

Результаты: установлено, что на первой неделе нефрогенной гипертензии у крыс исследуемой группы наблюдается повышение активности NADPH — диафоразы в эпителиоцитах проксимальных канальцев почки до $33,92 \pm 3,5$ ЕОП по сравнению с крысами контрольной группы ($29,27 \pm 2,3$ ЕОП). В дальнейшем, к исходу 3-й недели эксперимента активность NADPH-d в проксимальных канальцах продолжала нарастать по сравнению с контрольными показателями. К концу 6-й недели мы наблюдали последовательный спад показателей активности фермента NOS, которые составили $16,41 \pm 5,4$ ЕОП ($p < 0,05$), что было ниже контрольных показателей в 1,8 раза. При коррекции фуросемидом на протяжении 2-х недель эксперимента активность NOS-синтазы в среднем составила $28,74 \pm 2,5$ ЕОП, в дальнейшем к концу 4-ой недели эксперимента наблюдалось резкое увеличение активности фермента до $74,3 \pm 2,2$ ЕОП ($p < 0,001$). На 6-ой неделе активность фермента снизилась до $32,23 \pm 3,6$ ЕОП. (см. рис.).

Выводы. Изоферменты NOS выявляются в клетках большинства органов и тканей и, независимо от их происхождения, имеют идентичную ультраструктурную локализацию, но синтезируемый ими NO выполняет разные функции. Наличие индуцибельной NOS (iNOS) установлено в клетках эпителия проксимальных канальцев почки. Также показана солокализация NADPH-d, отражающая каталитическую активность NOS. Результаты на-



шего исследования свидетельствуют о значении NOS — зависимого механизма в реализации фармакологических эффектов фуросемида. Возможно, что гипотензивный эффект фуросемида связан с повышенной выработкой NO и его вазодилатирующим действием. Увеличение синтеза NO может происходить за счет активации iNOS. Увеличение активности фермента способствует натрийурезу и увеличению диуреза.

Литература:

1. Алмазов В. А., Арабидзе Г. П., Белоусов Ю. Б. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению Артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. Т. 3. № 9. — С. 5-30.
2. Зенков Н. К. NO — синтаза в норме и при патологии различного генеза /Н. К. Зенков, Е. Б. Менщикова, В. П. Реутов// Вестн. РАМН.-2000. — № 4. — С. 30-34.
3. Кутырина И. М., Михайлов А. А. Почки и артериальная гипертензия // Нефрология (руководство для врачей) /Под редакцией И. Е. Тареевой — М.: Медицина, 2000. — С. 164-187.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ПРЕПАРАТОВ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПРИ МОДЕЛИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Сампиева К. Т., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. Многолетние исследования и практическое применение органотропных препаратов позволяют считать, что эти лекарственные средства наиболее полно отвечают требованиям, предъявляемым к нейропротекторам в экстремальных условиях. На уровне метаболизма они оказывают антигипоксическое и эрготропное действие (активизация энергетического обмена), с чем связаны их ноотропный (улучшение интеллектуально-мнестических функций), актопротекторный (повышение выносливости к физическим нагрузкам) и детоксицирующий эффекты. На нейрональном уровне реализуются стимулирующее, депримирующее или нейростабилизирующее действия, что проявляется психостимулирующим, транквилизирующим, противосудорожным, противоукачивающим, эугипнотическим и другими эффектами.

Кортексин — полипептидный биорегулятор, получаемый из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней, обладает тканеспецифическим многофункциональным влиянием на головной мозг, что проявляется в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности. Он активизирует кору головного мозга, способствует восстанов-

лению нейронов коры, улучшает процессы нервного управления и адаптации к резко переменам условий среды, обладает антиоксидантным и антиоксическим действием в отношении нейротропных веществ и аминов воспаления. Препарат оказывает ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы запоминания и извлечения из памяти, стимулирует процессы репарации ДНК в головном мозге и ускоряет восстановление функций мозга после стрессорных воздействий и ишемии, черепно-мозговой травмы; нарушения мозгового кровообращения. Кортексин регулирует соотношение аминокислот и процессы торможения и возбуждения в мозге; восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга.

Активное вещество препарата когитум — ацетиламиноянтарная кислота — эндогенное биоспецифичное соединение, содержащееся в головном мозге. Препарат способствует стабилизации процессов нервной регуляции, оказывает психостимулирующее действие. Ноотропное средство, энтеральный субстратный антигипоксикант.

Цель. Изучение фармакологического действия препаратов кортексин и когитум при экспериментальной патологии лабораторных животных.

Материалы и методы. Экспериментальные животные — крысы. Моделировались геморрагический инсульт (интрацеребральная посттравматическая гематома) и ишемический инфаркт, индуцированный введением аутокромба в сосуды головного мозга. На модели геморрагического инсульта на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после операции оценивали:

- неврологический статус а) методом оценки неврологического дефицита по шкале инсульта (Stroke-index) McGow в модификации И. В. Ганнушкиной (тяжесть состояния оценивалась по сумме соответствующих баллов), б) методом регистрации мышечного тонуса и в) методом регистрации координации движений;
- когнитивные функции с помощью условного рефлекса пассивного избегания в темной, светлой камере (установка Lafayette Instrument Co., США);
- ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытое поле»;
- влияние препаратов на выживаемость экспериментальных животных путем регистрации гибели подопытных крыс в течение 14 дней после операции.

Кроме того, изучали действие препаратов на мозговой кровоток и центральную гемодинамику у нормотонзивных животных с помощью компьютерной программы «Bioshell».

Результаты и обсуждение. Недельное введение кортексина и когитума оказали положительное влияние на поведение крыс и на нарушения, вызванные интрацеребральной посттравматической гематомой. Отмечены снижение показателей неврологического дефицита. У 85,3% крыс отмечалась легкая симптоматика (до 2,5 баллов по шкале Stroke-index) — вялость движений, слабость конечностей, односторонний полуптоз, тремор, манежные движения; у 14,7% крыс имелись тяжелые проявления неврологических нарушений (от 3 до 10 баллов) — парезы и параличи конечностей, а также боковое положение.

При регистрации мышечного тонуса в тесте подтягивания на горизонтальной перекладине отмечена актопротекторная активность изучаемых препаратов. При регистрации координации движений на вращающемся стержне у контрольных животных (получивших физиологический раствор) выявлен неврологический дефицит, выражающегося в неспособности удерживать равновесие в течение 2 мин. При исследовании условного рефлекса пассивного избегания с применением болевого раздражения электрическим током (0,45 мА) отмечена стимуляция когнитивных функций используемыми препара-

татами. При тесте на воспроизведение УРПИ отмечалось также сохранение памятного следа через 24 ч после обучения, а кроме того через 3, 7 и 14 суток после операции. Ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытое поле» свидетельствует о стимуляции кортексином и когитумом эмоциональной и двигательной активности. При регистрации показателей центральной гемодинамики (через 24 часа после интракардиальной имплантации катетера и окончания действия наркоза) на бодрствующих крысах отмечена оптимизация сердечной деятельности: под влиянием применявшихся препаратов наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений при увеличении ударного объема крови.

Заключение. Установлено выраженное нейропротекторное, актопротекторное, кардиопротекторное и стресс-протекторное действие кортексина и когитума, а также их положительное влияние на центральную гемодинамику бодрствующих крыс с ишемическим и геморрагическим инсультами.

Литература:

1. Авеписова А. С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. //Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 22. С. 1290-1292.
2. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы //Эксперим. и клин. фармакология. 1998. Т. 61. № 4. С. 3—9. 5.
3. Герасимова М. М., Чичановская Л. В., Слезкина Л. А.. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта. Ж. Неврологии и Психиатрии. 2005. Т. 5. С. 63-64.
4. Парфенов В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. //Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 25. С. 819-823.
5. Яхно Н. Н., Виленский В. С. Инсульт как медико-социальная проблема. //Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 12. С. 807-815.



ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ЭТАЦИЗИНА

Саркисян К. Х., Ивашев М. Н.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. По официальным данным производное фенотиазина — этацизин относится к антиаритмическим препаратам IC класса. Препарат уменьшает быстрый входящий натриевый ток. Удлиняет время проведения возбуждения и продолжительность рефрактерных периодов предсердий, предсердно—желудочкового узла, атриовентрикулярного узла и системы Гиса—Пуркинье. Этацизин оказывает отрицательное инотропное действие, обладает местноанестезирующей и спазмолитической активностью [2]. В доступной литературе данных по токсичности этацизина не представлено.

Цель исследования. Изучение токсичности уже применяемого в клинической практике препарата этацизин.

Материалы и методы исследования. Определение острой токсичности проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией В. П. Фисенко) с определением LD₅₀ [4].

Острую токсичность изучали на белых мышах массой 20—21 г. При сортировке животных, учитывали отсутствие статистически достоверного отклонения по массе. Каждая группа содержала по 12 животных. Раствор исследуемого соединения, предварительно суспендированный с твином — 80 вводили внутривентриально.

За животными вели наблюдение в течение 2 недель, фиксируя поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетной мускулатуры, реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние волосяного и кожного покрова, окраску видимых слизистых оболочек, потребление воды и пищи, изменение массы тела.

Рассчитывали острую токсичность, соблюдая рекомендации государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [3].

Результаты и обсуждение. При внутривентриальном введении этацизина в диапазоне доз 3000—60 мг/кг наблюдалась гибель всех опытных животных. Характерными признаками отравления были:

ТАБЛИЦА. Определение острой токсичности таблеток этацизина по 0,05 г (50 мг)

Результат	Доза, мг/кг				
	60	55	50	45	40
Количество животных	12	12	12	12	12
Выжило	0	6	8	11	12
Погибло	12	6	4	1	0
D	-	5	5	5	5
Z	-	6	2	3	1
DZ	-	30	10	15	5

Примечание:

D — показатель разницы между количеством двух соседних доз;

Z — показатель разницы между количеством погибших животных при использовании двух соседних доз.

n=12

ограничение подвижности, угнетение дыхания (изменение ритмичности и глубины), снижение болевой и тактильной чувствительности, вплоть до полной обездвиженности. Непосредственно гибели животных предшествовали явления катаlepsии, глубокая седация, боковое положение с редкими тоническими судорогами.

При изучении острой токсичности этацизина при внутривентриальном введении с интервалом доз в 5 мг/кг получили следующие результаты. Препарат в дозе 60 мг/кг — погибли все животные; в дозе 55 мг/кг из 12 животных выжило 6 мышей; в дозе 50 мг/кг — 8; 45 мг/кг — 11 и в дозе 40 мг/кг выжили все животные.

Во всех опытных группах сразу же после введения исследуемой субстанции, включая контрольную, отмечено незначительное снижение двигательной активности в первые 30 минут, судороги не наблюдались, координация движений не изменялась, ответные реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители сохранялись, дыхание животных было ровным и глубоким.

В течение всего периода наблюдения кожные покровы лабораторных животных были в норме, слизистые не изменили свою окраску. В ходе эксперимента не было отмечено снижения или увеличения потребления воды и пищи. На протяжении всего

исследования по выявлению токсических эффектов исследуемого соединения животные равномерно прибавляли в весе. В результатах опыта достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных выявлено не было.

Результаты исследований острой токсичности этацизина приведены в таблице ниже.

$$\sum(DZ) = 60$$

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(DZ)}{n}$$

$$LD_{50} = 55 \text{ мг/кг}$$

Таким образом, LD₅₀ таблеток этацизина по 0,05 г (50 мг) составило 55 мг/кг. Этацизин по классификации К. К. Сидорова может быть отнесён к III классу токсичности и является умеренно токсичным [1, 5].

Выводы. LD₅₀ таблеток этацизина по 0,05 г (50 мг) составило 55 мг/кг. Класс токсичности — III — уме-

ренно токсичные.

Литература:

1. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. — М.: Медицина, 1977. — С. 197.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. — 15-е изд., перераб., исп. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. — С. 356–367.
3. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. Утв. 25,12,97 / Вестн. фармакоп. комитета. — 1998. — № 1. — С. 27-32.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко и др. — М.: ИАА «Ремедиум», 2000. — С. 220–224.
5. Сидоров К.К. Методы определения острой токсичности и опасности химических веществ. (Токсикология). — М.: Медицина, 1970. — С. 171.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И РАЗДРАЖАЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СУХОЙ СМЕСИ ГУСЕНИЦ ТУТОВОГО ШЕЛКОПРЯДА

Сергиенко А. В., Евлагина Е. Г., Савенко И. А., Арлыт А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия,

ГОУ ВПО «Пятигорский государственный технологический университет», Пятигорск, Россия

Введение. Гусеница тутового шелкопряда (*Bombyx mori*) или шелковичный червь является источником белков, считается деликатесом и используется в питании Китая, Кореи, Индонезии и др. стран Азии. Пищевая масса из тутового шелкопряда и куколок, содержащая 23,1% углеводов, 14,2% белков и 1,25% жиров, имеет калорийность 206 кКал.

Присутствие богатого протеинового комплекса и соединений экдистероидной структуры, обнаруженные в личинках тутового шелкопряда, послужило основой для разработки напитка с высоким содержанием белка для использования в спортивной и реабилитационной фармакологии и фармакологическому исследованию сухой смеси гусениц *Bombyx mori*. В восточной медицине гусениц тутового шелкопряда используют при лечении эпилепсии, простудных и некоторых женских заболеваний, средство для улучшения сна, аппетита и общего

состояния. Анаболические, актопротекторные, антиоксидантные свойства соединений, содержащих циклопентан-пергидрофенантеновую структуру, было известно, но экспериментально обоснованного рандомизированного фармакологического исследования извлечения из сухой смеси гусениц тутового шелкопряда не проводилось. В этом заключается теоретическая и практическая значимость проведенного исследования.

Цель работы: определение острой токсичности, раздражающего действия, выбор оптимальной концентрации сухой смеси гусениц с водой, оценка анаболической и актопротекторной активности лиофилизата личинок тутового шелкопряда.

Методы: острая токсичность на мышах с дефиницией LD₅₀, изучение раздражающей активности *in situ* на хориоантлантоисной оболочке куриных эмбрионов и *in vivo* на переднем сегменте глаза морских



свинок. Полученные результаты стали основой для проведения дальнейших экспериментов на наличие специфической активности сухой смеси гусениц тутового шелкопряда. Исследование на крысах анаболического действия, актопротекторной активности (индукция психической и физической работоспособности). Анаболическая активность оценивалась интегрально по динамике массы тела крыс (взвешивание 1 раз в сутки), потреблению суточного количества воды. Для регистрации мышечного тонуса крыс использовали тест подтягивания на горизонтальной перекладине. Для регистрации координации движений крыс применяли вращающийся стержень ($d=4$ см, 3 оборота в минуту). Оценивали ориентировочно-исследовательское поведение тестом открытого поля. Проводили изучение биохимических показателей крови крыс на количество белка, определение индексов внутренних органов, массы *m. tibialis anterior*. Суточная доза составила 1 грамм в 3 мл воды на крысу. Исследования проведены *in vivo* на крысах линии Wistar $m220 \pm 10g$, белых неимбредных мышцах $m22 \pm 2,0g$, морских свинках $m380 \pm 30g$. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, в пакете компьютерной программы Microsoft Excel Ver 9, 2000.

Объект исследования: субстанция личинок тутового шелкопряда, которая в настоящее время не считается лекарственным средством.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило выявить влияние суспензии протеинового комплекса личинок тутового шелкопряда на общее состояние организма, функциональное состояние основных физиологических систем, биохимические и морфологические показатели крови. Раздражающее действие водной суспензии протеинового комплекса из личинок тутового шелкопряда сравнивали с контрольной группой тканей и животных, получавших воду водопроводную (растворитель). При нанесении на хорионалантоисную оболочку куриных эмбрионов суспензии протеинового экстракта личинок тутового шелкопряда в разведении 1:10 в 80% случаях наблюдалось сужение сосудов с временной остановкой кровообращения в отдельных капиллярах. Это позволило согласно классификации веществ по степени раздражения отнести данные разведения суспензии протеинового экстракта личинок тутового шелкопряда к 3-му классу соединений. В разведении 1:20 раздражающее действие не превышало 2 порядка. Дальнейшее исследование проведено на слизистых оболочках млекопитающих по схеме Spielmann и соавт (1996)..

Изучали острую токсичность по Керберу. Ввиду плохой растворимости субстанции в воде, смесь

личинок вводили в два приема в объеме воды 0,5 мл на 1 мышшь с интервалом в 1 час. В течение первых 2 часов в дозировке 5000 мг/кг наблюдалось угнетенное состояние животных, снижение двигательной активности и потребления воды и пищи. К окончанию первых суток все описанные явления прошли, и животные не отличались по внешнему виду и характеру поведения от животных контрольной группы (вода водопроводная). Проведенные в течение последующих двух недель наблюдения за двигательной активностью; наличием судорог; координацией движений, реакцией на раздражители; тонусом скелетной мускулатуры; дыханием; состоянием кожного покрова, шерсти и окраской видимых слизистых оболочек; потреблением воды и пищи; массой тела не выявили заметных отклонений по сравнению с контрольной группой животных. Исследования продемонстрировали, что суспензия протеинового комплекса личинок тутового шелкопряда по Hodge и Sterner и классификации К. К. Сидорова может быть отнесена к практически нетоксичным препаратам. $LD_{50} > 5000$ мл/кг.

Проведены предварительные экспериментальные исследования в условиях экспериментальной нормы на наличие актопротекторной, анаболической активности, получены положительные результаты. Среднее потребление воды опытной группы животных в 3,87 раз превышало показатель животных, находящихся на стандартном рационе, тогда как использование корма сократилось на 22,1%. Это свидетельствует об активации гидролаз, участвующих в метаболизме белков. Масса тела опытных животных, получавших смесь гусениц, показатели индексов органов на 34,8% превосходили показатели группы сравнения, получавших эквивалентно воду водопроводную. При этом наблюдалась стимуляция физической и психической активности опытных крыс.

Установлено, что применяемое в народной медицине Китая, Кореи, Индонезии такое питательное средство, как личинки тутового шелкопряда, оказывают выраженное анаболическое и актопротекторное действие. Установлена оптимальная концентрация субстанции, полученной из личинок тутового шелкопряда, не оказывающая раздражающего действия: 1:20 водный раствор.

Выводы. В результате проведенного эксперимента получено фармакологическое подтверждение эффективности использования личинок тутового шелкопряда как анаболического и актопротекторного средства, что открывает перспективы использования смеси гусениц для лечебного и спортивного питания.

Литература:

1. Воронина Т.А., Середин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 126–130.
2. Ганнушкина И.В. // Журн. невропатол. и психиатр. 1996. N2 1. С. 14.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 153–158.
4. Маркель, А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытое поле» / А.Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятельности. — 1981.-Т. 31, вып. 2. — С. 433–443.

ВЛИЯНИЕ АНИЛОКАИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ

Скоробогатова Т. А., Панцуркин В. И., Ивашев М. Н.

Пятигорская Государственная Фармацевтическая Академия, Пятигорск, Россия

Введение. Спектр лекарственных препаратов, относящихся к местным анестетикам, за последние годы значительно расширился. Широко используются препараты группы амидов (лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, артикаин), обладающие более выраженным анестезирующим действием, небольшой токсичностью, редко вызывающие аллергические реакции. Однако не все пациенты могут их приобрести из-за высокой стоимости (Е. В. Зорян, 1997; А. Ж. Петрикас, 1997).

В Пермской государственной фармацевтической академии совместно с ИТХ УрО РАН (Пермь) создан новый отечественный местный анестетик анилокаин. Приказом Минздрава РФ № 292 от 03.10.97 препарат включен в Государственный реестр лекарственных средств России. Постановлением Правительства РФ №546 от 20.05.99 анилокаин внесен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [1].

Цель. Изучение кардиотропного действия анилокаина в условиях экспериментальной нормы и патологии.

Материалы и методы исследования. Параметры центральной гемодинамики миокарда регистрировались с помощью компьютерной программы «Bioshell» на бодрствующих животных (крысы-самцы линии Wistar весом 230 ± 10 г). Предварительно за 24–48 часов до начала эксперимента крысам под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривентриально) имплантировался полиэтиленовый катетер в левый желудочек сердца для регистрации левожелудочкового артериального давления, частоты сердечных сокращений, скорости нарастания систолы, скорости расслабления миокарда, конечного диастолического давления в левом желудочке, немодифицированного индекса Верагута, модифици-

рованного индекса Верагута [2]. Регистрацию данных производили с использованием одноразовых датчиков СП-01 (США) и компьютерной программы «Bioshell» в реальном масштабе времени на базе персонального компьютера IBM AT 486. Длительность регистрации показателей составляла 15 минут до введения исследуемого вещества и 75 минут с момента введения исследуемого вещества.

Результаты обработаны с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000. Исследования показали, что под влиянием внутривентриально введенного анилокаина (10 мг/кг) происходит замедление частоты сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), уменьшение давления в левом желудочке (снижение конечно-диастолического давления), понижение скорости расслабления миокарда.

Заключение. Впервые выявлено действие анилокаина на параметры центральной гемодинамики на нормотензивных экспериментальных животных. Выполнение исследования по изучению кардиотропного действия анилокаина может явиться обоснованием целесообразности проведения дальнейшего углубленного фармакологического и фармацевтического исследования.

Литература:

1. Панцуркин В.И. Анилокаин. Опыт применения инъекционных форм в медицинской практике. // Фармация. — 2003. — №3. — С. 42–45.
2. «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией В.П. Фисенко).



ВЛИЯНИЕ КЕТОРОЛАКА НА АКТИВНОСТЬ СЕНСИТИЗИРОВАННЫХ НЕЙРОНОВ СПИНАЛЬНОГО ЯДРА ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Соколов А. Ю., Любашина О. А., Пантелеев С. С., Амелин А. В., Игнатов Ю. Д.

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Известно, что кеторолак является эффективным средством для купирования головной боли, в том числе и приступа мигрени с симптомами кожной аллодинии, резистентного к терапии триптанами. При этом, в отличие от триптанов, эффективность которых тем ниже, чем больше прошло времени с момента начала приступа, кеторолак сохраняет свою активность в любой момент применения (Burstein R., Jakubowski M., 2004). Предполагается, что данная особенность препарата может быть связана с его способностью угнетать явления центральной сенситизации на сегментарном уровне ЦНС.

Цель исследования. Основной целью настоящей работы являлось экспериментальное обоснование клинической эффективности кеторолака в abortивной терапии мигрени с симптомами экстракраниальной тактильной аллодинии на основе изучения его нейрофизиологического механизма действия на модели краниоваскулярной боли в условиях сенситизации. Для этого изучались эффекты кеторолака на динамику фоновой и вызванной активности сенситизированных нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН).

Методы исследования. Исследование проводилось на 12 наркотизированных уретаном (0,8 г/кг, в/б) и α -хлоралозой (0,06 г/кг, в/б) крысах-самцах линии Вистар. Операционная подготовка животного обеспечивала доступ к твердой мозговой оболочке (ТМО) и первому сегменту шейного отдела спинного мозга и завершалась установкой стимулирующего и регистрирующего электродов. После курарезации ардуаном (1,2 мг/кг, в/в) и перевода животного на искусственную вентиляцию легких, с помощью микропогружателя электродов осуществлялся поиск конвергентных нейронов СЯТН, отвечающих и на электрическую стимуляцию ТМО (0,5–1,0 мА; 500–800 мкс; 0,3 Гц), и на механическое тактильное раздражение кожных рецептивных полей в ипсилатеральной лобно-глазнично-височной области (волоски фон Фрея 3–60 г). Отводимая микроэлектродом нейрональная активность после

усиления и оцифровки вводилась в компьютер. Визуализация нейрональной активности, построение перистимульных гистограмм, управление стимуляцией осуществлялось в режиме реального времени с помощью специальной авторской программы. Сенситизация нейронов производилась нанесением на поверхность ТМО т.н. «воспалительного супа» (смесь 0,5% раствора гистамина, 0,3% серотонина, 0,03% простагландина — E₂, 0,3% брадикинина, 0,5% капсаицина при pH 5,5). После 5-минутной экспозиции «супа» ТМО отмывалась и в течение 1 часа осуществлялся мониторинг фоновой и вызванной нейрональной активности. Если нейрон демонстрировал признаки сенситизации, животному вводили кеторолак (2 мг/кг, в/в, n=6, основная группа) или физиологический раствор (в/в, n=6, контроль). После введения препарата в течение последующего часа опять осуществлялся мониторинг нейрональной активности. Эвтаназия производилась введением уретана (3 г/кг, в/в). Статистическая обработка данных производилась с применением программного пакета Origin 7. Для определения значимости полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), апостериорный критерий Тьюки и Т-тест.

Результаты исследования и их обсуждение.

Исходная фоновая активность нейронов в основной и контрольной группах животных значимо не различалась и составляла $3,8 \pm 1,4$ имп/сек и $2,2 \pm 1,3$ имп/сек, соответственно. После индукции сенситизации в течение последующего часа она достоверно ($p < 0,01$) возрастала в среднем до $10,1 \pm 0,8$ имп/сек в основной группе и до $8,1 \pm 0,8$ имп/сек в контроле. Введение кеторолака, но не физраствора, восстанавливало исходный уровень фоновой активности в течение 60 мин ($3,6 \pm 0,4$ имп/сек), что значимо ($p < 0,01$) отличалось от контрольных значений ($10,2 \pm 0,9$ имп/сек). Аналогично изменялась и вызванная электростимуляцией ТМО нейрональная активность. Ее исходные значения были $20,6 \pm 3,0$ имп/сек (основная группа) и $17,6 \pm 1,6$ имп/сек (конт-

роль); после экспозиции «супа» они достоверно ($p < 0,05$) возрастали в течение 60 мин в среднем до $32,8 \pm 0,7$ имп/сек и $31,7 \pm 2,3$ имп/сек, соответственно. Кеторолак достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,01$) реверсировал развитие сенситизации, снижая ответы нейронов до $22,1 \pm 0,9$ имп/сек, в то время как введение физраствора не останавливало этот процесс и вызванная активность продолжала нарастать (в среднем за 60 мин до $39,1 \pm 2,9$ имп/сек). После нанесения «супа» также происходило постепенное снижение порогов чувствительности нейронов СЯТН к механическому раздражению их кожных рецептивных полей, достигающее достоверных ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем значений к 60 мин эксперимента в обеих группах животных. Введение физраствора не изменяло тенденцию снижения порогов, в то время как кеторолак восстанавливал исходную чувствительность к концу эксперимента.

В проведенном исследовании кратковременная аппликация смеси провоспалительных веществ сопровождалась выраженным увеличением фоновой и вызванной разномодальным раздражением активности нейронов СЯТН, что, учитывая стойкость этих изменений и автономное их существование длительное время после прекращения действия периферического раздражителя, свидетельствует о развитии сенситизации указанных нейронов. Известно, что центральная сенситизация на уровне ядер тройничного нерва является

одним из ключевых звеньев патогенеза мигрени — она определяет некоторые особенности ее клинической картины, например, развитие экстракраниальной аллодинии и является патофизиологической основой механизма хронизации этого заболевания (Goadsby P.J., 2005). Нами показано, что введение кеторолака приводит к угнетению нейрофизиологических признаков сенситизации нейронов тройничного комплекса и восстановлению нейрональной активности до значений, сопоставимых с исходным, т.е. «досенситизационным» уровнем. На практике это проявляется облегчением болевых ощущений и уменьшением признаков кожной аллодинии у пациентов с мигренью после назначения им кеторолака.

Заключение. Таким образом, в основе нейрофизиологического механизма действия кеторолака при мигрени лежит угнетение сенситизации нейронов тройничного комплекса, что, по-видимому, сопровождается торможением восходящего ноцицептивного потока в вышележащие структуры ЦНС и восстановлением (нормализацией) периферической чувствительности.

Литература:

1. Burstein R., Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization // *Ann. Neurol.* — 2004. — Vol. 55, № 1. — P. 27-36.
2. Goadsby P.J. Migraine, Allodynia, Sensitisation and All of That...// *Eur. Neurol.* — 2005. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. 10-16.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФИТОКОМПЛЕКСОВ АИРА, ДЕВЯСИЛА, РОМАШКИ, КАЛЕНДУЛЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖОГЕ КОЖИ КРЫС

Струговщик Ю. С., Каркищенко Н. Н., Сергиенко А. В.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия,

ГУ Научный Центр Биомедицинских технологий, г. Москва, Россия

Введение: Проблема сохранения здоровья населения крайне обострилась в условиях кризиса: возросли заболеваемость и смертность, снизилась рождаемость. Поможет снизить показатель заболеваемости и смертности оптимизация фармакотерапии, организация отпуска лекарственных средств из аптек, в первую очередь, препаратов безрецептурного отпуска. Такими в большинстве своем являются препараты, пригото-

ленные на основе растительных комплексов. Одной из особенностей в России является быстро растущая реализация лекарственных средств без назначения врача, т.е. безрецептурная реализация. В настоящее время она регламентируется приказом министерства здравоохранения РФ от 13 сентября 2005 г. N 578, который определил ассортимент лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача.



При назначении врачом схемы лечения, включающей комбинации препаратов, стоимость курса терапии варьирует в широких пределах. В имеющихся социально-экономических условиях, учитывая некоторую консервативность, врачи и пациенты, предпочитают минимизировать затраты на лечение за счет дешевых, но менее эффективных препаратов. Однако, наиболее выгодным является лечение дорогостоящими препаратами с одновременным снижением длительности курса лечения и выраженности побочных эффектов, и как следствие, приемлемость общей стоимости фармакотерапии. За последние годы отмечается важное расширение доли препаратов на основе растительного сырья. Это определено тем, что большинство из них не имеет противопоказаний и их применение дает хорошие итоги в сочетании с медикаментозным лечением. Фитопрепараты часто используются для восстанавливающей терапии и профилактики обострения ряда хронических заболеваний.

В связи с новым этапом в развитии технологии получения из сырья биологически активных комплексов, многие известные лекарственные растения, вновь приковали внимание фармакологов. Такими растениями являются в частности девясил, календула, аир, ромашка. Предлагаемый фитокомплекс составлен из растений, биологически активные вещества, которых направлены на купирование болей, снижение воспаления, стимуляцию заживления ран и язв.

Аир обыкновенный (*Acorus calamus L.*) — многолетнее травянистое растение. Как целебное средство использовался с VII века до нашей эры как средство против нарушений в системе пищеварения в целом, тонизирующее и противоглистное при метеоризме, ревматизме. Наружно отвар использовался против воспаления, кожных сыпей и перхоти, при выпадении волос, при диатезе. Порошком из корневища аира присыпали гноящиеся, раны и язвы.

Травянистое растение вида Девясил (*Hnula L.*) насчитывает около 90 видов, в России произрастает 30. Применяется в народной медицине при бронхите, пневмонии, туберкулезе, при гастритах, энтероколитах, заболеваниях печени. Наружно при трудно заживающих ранах, при экземе и зуде кожи.

Цветки ромашки (*Matricaria chamomilla L.*) произрастают практически повсеместно. Отвары и настои из ромашки оказывают атропиноподобное действие, ослабляют гладкую мускулатуру, устраняют спазмы органов брюшной полости. Настой и отвар из ромашки обладает противовоспалительным, дезинфицирующим, седативным обезболивающим действием.

Календула лекарственная (*Calendula officinalis L.*) оказывает противовоспалительные, ранозаживляющие, бактерицидные, спазмолитические и желчегонные свойства. В немецкой народной медицине используется при ранах, ушибах, язвах, фурункулезе, расширении вен.

Методы: Изучали фитокомплексы аира, девясила, ромашки и календулы на модели экспериментальной раны. Изучение ранозаживляющего действия на модели ожога проводили на белых крысах обоего пола весом 180–220г. Модель ожога воспроизводили контактным способом: животным на выстриженном участке кожи спины площадью 4 см², вызывали термический ожог с помощью плоскодонной пробирки (площадь дна 3 см²) с водой, нагретой до 100°C. Данный способ позволяет получить стандартные по площади и глубине ожоги всей площади кожи. Время экспозиции составляло 20 сек. Площадь ожоговой раны оценивали в весовых единицах ежедневно в течение 21 дня. Контуры раневой поверхности переносили на бумагу. Затем обрисованный участок бумаги вырезали и взвешивали на торсионных весах.

Результаты и обсуждение: В опытных группах животных животным сразу после нанесения термического ожога наносили исследуемые фитокомплексы календулы, девясила, ромашки, аира и препарат сравнения — бальзам «Спасатель», не втирая. Контрольная группа оставалась нелеченной. Ежедневно следили за динамикой площади ожога, оценивали состояние очага повреждения кожи и общего состояния животного. Исследуемые субстанции наносили ежедневно в течение 21 дня. Для проведения экспериментальных расчётов использовали пакет программы «MS Excel ver. 9,0» (2000). Во второй-третий дни наблюдений отмечалось некоторое угнетение в общем состоянии животных всех групп. В последующие дни состояние животных во всех группах было нормальным. Раневые поверхности в течение опыта на фоне всех исследуемых средств были чистыми, в то время как у некоторых животных контрольной группы отмечали гнойное воспаление ожоговых ран. На фоне лечения фитокомплексами календулы, ромашки, девясила заживление наступало достоверно быстрее в сравнении с контрольными животными. С действием препарата сравнения бальзама «Спасатель» наиболее сопоставим эффект фитокомплекса девясила.

Выводы: Таким образом, фитокомплексы девясила и календулы как показавшие наиболее высокую биологическую активность, перспективны для дальнейшего изучения в качестве лекарственных средств, нормализующих дефекты эпителия на моделях экспериментальной патологии лабораторных крыс.

Литература:

1. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. — М.: Изд-во ВПК, 2007, 320 с.
2. Лекарственные растения / Авторы-сост. И.Н. Пустырский, В.Н. Прохоров. — Мн.: Книжный дом, 2005. — 704 с.
3. Михайлин С.И. Садово-огородный травник-лечебник: Справочник Москва: Оникс Издательство ООО 2007. 319с
4. Стогова Н. Осторожно!: Растения-целители: Противопоказания к применению С-Пб, изд «Питер» — 2007 — 128с.
5. Технология масляных экстрактов и создание на их основе лекарственных препаратов / В.И. Погорелов [и др.] // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (58;2003; Пятигорск): материалы... - Пятигорск, 2003 — С. 147.

НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Тыртышников А. В., Елисеева Е. В., Дюйзен И. В., Романченко Е. Ф.

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ППС, Владивосток, Россия

Введение. Симпатическая нервная система является важным регулятором сердечно-сосудистой деятельности. Ее активность определяется психологическими, нервными и гуморальными факторами [1, 4]. Активация нейрогуморальных систем, также как и нарушение локальных механизмов регуляции, играет важную роль в развитии и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии артериальной гипертензии (АГ) и формировании осложнений (включая структурное remodelирование сердечно-сосудистой системы), является увеличение тонуса симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [2, 3].

Цель нашей работы заключалась в изучении NO-ергической активности паравентрикулярного ядра гипоталамуса при экспериментальной ренопривной гипертензии.

Материалы и методы: работа выполнена на 20 белых нелинейных крысах-самцах со средним весом 250г. Для формирования экспериментальной ренопривной гипертензии всем крысам в передний полюс правой и левой почки вводили 0,1мл 10% раствора формалина [О. В. Тищенко, Е. В. Елисеева, П. А. Мотавкин 2002 г]. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 28 и 42 сутки. Контролем служили крысы, которым вместо формалина в почки вводилось аналогичное количество физиологического раствора. Измерение АД у экспериментальных животных проводили ежедневно в утренние часы с помощью устройства для неинвазивного монито-

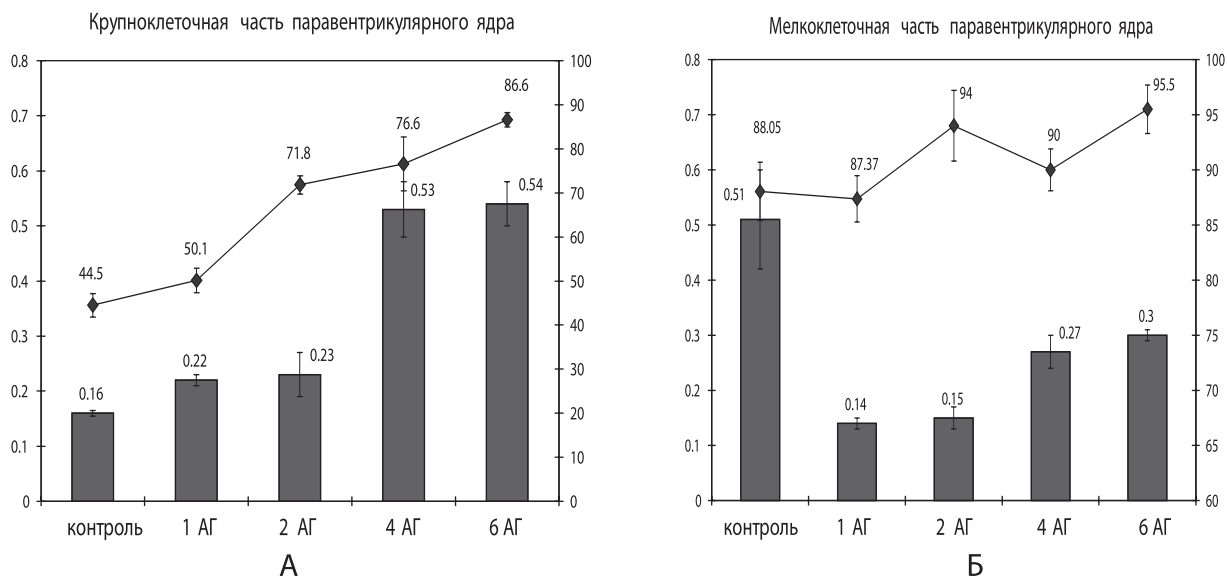
ринга АД Medlab-U/4с 501. В нашем эксперименте, согласно методики автора, систолическое артериальное давление у крыс контрольной группы до операции составило $120 \pm 3,7$ мм.рт.ст., у крыс экспериментальной группы через 2 недели до $156 \pm 2,7$ мм.рт.ст., через 4 недели до $181 \pm 5,2$ мм.рт.ст., которое сохранялось на высоком уровне до 8 недели эксперимента. Изучение состояния фермента NO-синтазы проводилось на серийных продольных срезах толщиной 50 мкм гипоталамуса с помощью гистохимического метода, предложенного Норе, Vencent.

Результаты и обсуждение: установлено, что у крыс в паравентрикулярном ядре NADPH-d-позитивные нейроны располагались как в мелкоклеточной, так и в крупноклеточной зонах, причем все диафораза-позитивные клетки гипоталамуса экспрессировали NO-синтазу (Bhat et al., 1995, Dufoumi, Skinner, 2002). В контрольной группе крыс в плоскости среза площадью 100мкм, проходящего через среднюю порцию крупноклеточной части паравентрикулярного ядра, абсолютное количество NO-позитивных нейронов составляли $0,16 \pm 0,005$, активность NOS составляла $44,5 \pm 2,7$ единиц оптической плотности (ЕОП), а мелкоклеточной части количество NO-позитивных нейронов составляло $0,51 \pm 0,09$, активность NOS $88,05 \pm 2,6$ (ЕОП).

При развитии экспериментальной ренопривной гипертензии нитроксидаергическая активность паравентрикулярного ядра гипоталамуса изменялась по-разному. В крупноклеточной зоне



РИСУНОК 1. Изменение числа и активности NADPH-d позитивных нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса при экспериментальной ренопривной гипертензии. По оси абсцисс — длительность АГ; по оси ординат: в столбцах — среднее число NADPH-d позитивных нейронов в средней порции ядра; в линиях — средняя активность NOS в ЕОП



паравентрикулярного ядра изменения касались как количества, так и активности NO-ергических нейронов. Их число возрастало по сравнению с контролем в 4 раза, параллельно с увеличением числа, нарастали и показатели их гистохимической активности до $89,66 \pm 1,6$ ЕОП. Нитроксидергические эндокриноциты в крупноклеточной зоне паравентрикулярного ядра солокализуют гормоны окситоцин и вазопрессин (Agevalo et al., 1992, Sanchez et al., 1994). Вазопрессин и окситоцин, вырабатываемые крупноклеточными ядрами гипоталамуса участвуют в водно-солевом гомеостазе и регуляции уровня кровяного давления (рис. 1 А).

В мелкоклеточной зоне паравентрикулярного ядра количество NO-ергических нейронов снижалось в 4 раза по сравнению с контрольной группой, показатели их гистохимической активности сохранялись на протяжении 6 недель развития гипертензии на высоком уровне и составляли $95,5 \pm 2,2$ ЕОП. Кортикотропин-релизинг-фактор (КРФ) — синтезирующие клетки встречались в любом отделе гипоталамуса, но максимальное их скопление располагалось вдоль стенок III желудочка. Здесь они входили в состав паравентрикулярного ядра в мелкоклеточную часть. В нейронах гипоталамуса NO и КФК солокализуются (Yamada et al., 1996) и активность местных NO-ергических механизмов регулирует уровень продукции релизинг-гормона (Uribe et al., 1999) (рис. 1 Б).

Вывод: изменение NO-ергической активности паравентрикулярного ядра гипоталамуса при экспериментальной ренопривной гипертензии свидетельствует об участии NO-зависимого механизма в формировании экспериментальной ренопривной гипертензии.

Литература:

1. Венцель Р.Р. Антигипертензивные препараты и симпатическая нервная система / Р.Р. Венцель, Ю.В. Фурменкова 2001.
2. Шляхто В.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии/В. В. Шляхто, А.О. Конради// Consilium medicum. — 2003. — Т. 09, №3. — С. 464-468.
3. Paul. L Huang. Mouse Models of Nitric Oxide Synthase Deficiency/ Paul. L Huang // American Society of Nephrology. — 2000 — P. 120-123.
4. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. /A. Nishiyama, D.M. Seth, G. Navar. // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. P. 129-134.

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ КОМПОЗИЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ ПЛЕНОК (ЛЖП) С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЭКСТРАКТОВ АДАПТОГЕНОВ

Фатихов И. М., Ларионов Л. П., Еремина П. А., Новиков Ю. Т., Фурина Е. А., Фурин В. А.

Кафедра фармакологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава» Екатеринбург, Тюмень, Россия

Введение. Эффективность лекарственной терапии во многом зависит не только от природы и дозы лекарственного вещества, но и от вида лекарственной формы [3, 5]. Достижения современной фармакологии, химии, технологии и других наук способствуют совершенствованию существующих и созданию новых лекарственных форм, в которых действие лекарственных веществ проявляется в оптимальном режиме. Основными задачами при этом является создание стабильных лекарственных препаратов с регулируемым (контролируемым) высвобождением и направленной доставкой лекарственных веществ к органу (ткани) — мишени [2, 4]. Такие препараты позволяют значительно сократить дозы лекарственных веществ без уменьшения терапевтического эффекта [5]. При этом снижается токсичность лекарственных веществ, уменьшается вероятность или интенсивность проявления побочного действия, а также не нарушается или нарушается в меньшей степени работа естественных защитных или компенсаторных механизмов макроорганизма. Малые дозы, кроме того, обеспечивают разумную экономичность расходования лекарственных веществ, тем более что по имеющимся данным [1], около 90% дозы применяемых в настоящее время лекарственных средств не достигают цели, т.е. зоны патологии. Пролонгированность действия таких препаратов способствует уменьшению частоты приемов, что упрощает процедуру лечения, как для больного, так и для медицинского персонала. Стабильность лекарственных веществ в таких системах значительно возрастает, т.е. сроки годности препаратов удлиняются.

Цель исследования — разработать и создать опытные образцы композиций желатиновых пленок, содержащих адаптогены (элеутерококк колючий, аралию маньчжурскую, левзею сафлоровидную, родиолу розовую) и аналоги других видов растений (экстракт коры осины).

Материалы и методы исследования. В процессе выполнения научных исследований в качестве основы (матрицы) для лекарственных желатиновых

пленок нами был выбран медицинский желатин. Желатин как возможная основа для лекарственных пленок заинтересовал нас такими свойствами, как натуральность, отсутствие видовой специфичности, вследствие высокой степени гидролиза, гемостатическое действие, доступность, дешевизна, хорошие технологические свойства, т.е. желатиновый гель легко формируется, хорошо воспринимает и высвобождает лекарственные вещества, имеющие различное агрегатное состояние и растворимость.

Лекарственные желатиновые пленки (ЛЖП) относятся к иммобилизованным системам, полученным путем включения действующих веществ в гель желатина. Благодаря свойствам желатина как основы, ЛЖП могут обеспечивать большую часть требований к системам доставки лекарственных веществ: отсутствие токсичности и аллергенности; высокая емкость по отношению к различным лекарственным веществам; обеспечение стабильности действующего вещества в процессе хранения; аккумулярование и высвобождение лекарственного вещества в месте действия; доступный способ введения в организм; простота изготовления. Установлено, что сухие пленки не имеют запаха и не окрашивают контактирующие с ними поверхности, даже если в состав их входят пахучие или красящие вещества — так проявляется иммобилизующее действие желатина. При размачивании они становятся мягкими; вкус и запах лекарственных веществ восстанавливаются.

В процессе выполнения данных исследований нами разработана рецептура желатиновых пленок, установлена их стабильность, проанализированы растворимость и способность высвобождения из них биологически активных веществ. Стандартизация адаптогенов: элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, левзеи сафлоровидной и родиолы розовой проводилась на основании ФС 42-2725-90, ФС 42-1490-80, ФС 42-2707-90 и ФС 42-0071-01 соответственно. Стандартизация экстракта коры осины не проводилась.



ЛЖП, предназначенные для аппликации на слизистые оболочки полости рта представляют собой пластинки овальной или прямоугольной формы. Средние размеры ЛЖП составляют $11 \times 8 \times 3$ (мм). Средняя масса — 0,2 г. Цвет пленок определяется цветом желатина (желтый или коричневато-желтый) и цветом лекарственных веществ. При контакте с гидрофильными жидкостями ЛЖП становятся мягкими и приобретают свойство адгезии, что придает пленкам способность прочно фиксироваться на слизистых. А благодаря высокой вязкости желатинового геля, лекарственные вещества из ЛЖП высвобождаются длительно и оказывают дюрантное действие (в сравнении с обычными лекарственными формами для местного воздействия на слизистые — растворами, гелями, таблетками для рассасывания).

Предварительные исследования ЛЖП проводили по следующим параметрам: растворимость ЛЖП и высвобождаемость лекарственных веществ (элеутерококк колючий, аралию маньчжурскую, левзею сафлоровидную, родиолу розовую, экстракт коры осины) из них *in vitro* и *in vivo*, время растворения ЛЖП в ротовой полости крыс и человека; микробиологическую чистоту ЛЖП и их стабильность при хранении.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате проведенных исследований по возможности создания ЛЖП нам удалось получить опытные образцы данной лекарственной формы, содержащие фармакологически активные вещества — элеутерококк колючий, аралию маньчжурскую, левзею сафлоровидную, родиолу розовую, экстракт коры осины, и проанализировать их растворимость *in vitro* и *in vivo*, а также удалось установить их стабильность при двухгодичном хранении. Кроме того, проведенное исследование показало, что испытуемые лекарственные вещества высвобождаются из ЛЖП полностью через 3 часа. Эти результаты согласуются с данными литературных источников о высокой биологической доступности лекарственных веществ из лекарственных форм, содержащих желатин в качестве матрицы.

Выводы. В процессе проведенных исследований установлено:

- высокая емкость ЛЖП по отношению к различным лекарственным веществам;
- обеспечение стабильности действующего вещества в процессе хранения в течение 2 лет;
- аккумуляция лекарственного вещества в месте действия и высвобождения;
- простота и экономичность изготовления системы доставки;
- безболезненность и удобство применения ЛЖП;

- возможность приостановить дальнейшее воздействие невсосавшихся лекарственных препаратов в случае возникновения нежелательных побочных эффектов

Литература:

1. Алюшин М. Т. /Под ред. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ [Текст] / М. Т. Алюшин// Обзорная информация «Медицина и здравоохранение», серия «Фармакология и фармация». М.: — ВНИИМИ, 1987. — № 1. — 68 с.
2. Арзамасцев А. П. Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств [Текст] / А. П. Арзамасцев// Вопр. биол., мед. и фарм. химии. — 2001. — № 4. — С. 3–5.
3. Васильев А. Е. Лекарственные формы нового поколения — системы доставки лекарственных веществ [Текст] / А. Ю. Васильев// Новая аптека. — 2002. — № 7. — С. 67–70.
4. Ефременко В. И., Таран Т. В., Кузякова Л. М. и др. Направленный транспорт лекарств с помощью липосом. — Ставроп. противочумн. НИИ. — Ставрополь, 1998. — 76 с. Деп. в ВИНТИ 11,12,98. № 3637 — В 98.
5. Тенцова А. И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств [Текст] / А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин. — М.: Медицина, 1974. — 380 с.

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И «HEALTH CLAIMS» С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Ходжагелдиев Т., Акыева Г., Ярджанов Ш., Абдуллаев Б.

Туркменский государственный медицинский институт — кафедра фармакологии, Ашгабат, Туркменистан

Введение. В настоящее время уделяется большое внимание растительным продуктам с низкими токсическими свойствами. К веществам с антиоксидантными свойствами относятся витамины С, А, Е, жирные кислоты омега-3, омега-6, полифенолы, селен — содержащие вещества и др. Туркменистан очень богат растениями с вышеуказанными свойствами. Поэтому мы решили выбрать растение с наилучшим антиоксидантным действием и при этом не обладающее токсическими свойствами.

Цель. Изучить научные основы изготовления сиропа и йогурта с антиоксидантными свойствами и приготовить лекарственные средства на их основе. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Основываясь на научных данных, выбрать растения, продукты которых обладают минимальными побочными эффектами и при этом содержат комплекс антиоксидантных веществ.

2. Изучить токсикологические свойства продуктов выбранных растений.

3. Изучить антиоксидантные свойства продуктов выбранных растений.

4. Найти оптимальные комбинации выбранных продуктов и изучить их антиоксидантные и токсикологические свойства.

Материалы и методы. Токсикологические свойства растений изучались на трех видах животных (мыши, крысы, кролики) с применением различных методов введения их продуктов (пероральное, внутривенное, внутривенное, внутривенное) с использованием методов расчета LD_{50} , ED_{50} . Для измерения и оценки антиоксидантного действия определяли количество малонового диальдегида в различных органах методом Yagi K. (1976г.).

Результаты и их обсуждение. Выбрали продукты 3-х видов растений: масло семян тыквы, отвар семян мимозки и плоды лоха. Определили отсутствие токсикологических и наличие антиоксидантных свойств у этих продуктов. Выявили, что отвар семян мимозки и плоды лоха обладают более выраженным антиоксидантным действием по сравнению с маслом семян тыквы.

Заключение. Приготовили сироп и йогурт из масла семян тыквы, отвара семян мимозки и плодов лоха. В настоящее время изучаются фармако-токсикологические свойства приготовленных сиропа и йогурта.

ВЛИЯНИЕ КОФЕЙНОЙ КИСЛОТЫ НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ

Чуклин Р.Е., Ивашев М.Н.

ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пятигорск, Россия

Введение. В природе широко распространена кофейная кислота и ее производные (хлорогеновая и ее изомеры). Кофейная кислота в больших количествах присутствует в зернах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной, ромаш-

ки лекарственной и др. Оксикоричные кислоты, в том числе кофейная, содержатся также в эхинацее, корнях лопуха, в боярышнике, ревене. Для комплекса кофейной, хлорогеновой и других кофейных кислот в литературе описан широкий



спектр биологической активности. Это комплексное средство:

1. Оказывает гипоазотемический эффект.
2. Усиливает диуретическую функцию почек.
3. Стимулирует антиоксидантную функцию печени.
4. Обладает противовоспалительным действием.
5. Вызывает желчегонный эффект.
6. Влияет на уровень объемной скорости мозгового кровотока.

Несмотря на большое количество информации по кофейной кислоте в интернете (более 6 тысяч источников), сведений о влиянии чистой кофейной кислоты на показатели системной гемодинамики (системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений) в доступной нам литературе не представлено.

Цель исследования. Изучение влияния кофейной кислоты на уровень системного артериального давления и частоту сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих животных (белые крысы).

Материалы и методы исследования. Параметры системной гемодинамики миокарда регистрировали с помощью компьютерной программы «Bioshell» на бодрствующих животных (крысы-самцы линии Wistar весом 230 ± 10 г). Предварительно за 24–48 часов до начала эксперимента крысам под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривентриально) имплантировался полиэтиленовый катетер в левый желудочек сердца для регистрации артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Регистрацию данных производили

с использованием одноразовых датчиков СП-01 (США) и компьютерной программы «Bioshell» в реальном масштабе времени на базе персонального компьютера IBM AT 486. Длительность регистрации показателей составляла 5 минут до введения исследуемого вещества и 90 минут с момента введения исследуемого вещества.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования обработаны с использованием критерия Стьюдента для независимых рядов в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000. Исследования показали, что под влиянием внутривентриально введенного вещества — кофейной кислоты происходит в первые 30 минут повышение АД и урежение ЧСС, однако с 30 по 60 минуты регистрации параметров происходило понижение АД и существенное повышение ЧСС. К концу опытов показатели системной гемодинамики существенно не отличались от исходного уровня.

Выводы. Впервые выявлено достоверное двухфазное изменение параметров системной гемодинамики после введения кофейной кислоты у нормотензивных экспериментальных животных.

Литература:

1. Дьяков, А. А. Кардиопротекторные свойства феруловой кислоты: дис. канд. биол. наук. / Алексей Альбертович Дьяков. — Пятигорск, 2002. — 141 с.
2. Ляхова, Н. С. Фармакологическое изучение суммарных извлечений из плодов боярышника: дис. канд. фармацевт. наук. / Наталья Сергеевна Ляхова. — Пятигорск, 2008. — 139 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ: рук-во / под ред. Р. У. Хабриева — М: Медицина, 2005. — 832 с.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА

Шестаков К. А., Кочетов А. Н., Коцур О. И.

Испытательный лабораторный центр Московского городского центра дезинфекции, Москва, Россия

Для профилактики инфекционных заболеваний в настоящее время широко применяются кожные антисептики. Одним из действующих веществ кожных антисептиков является полигексаметиленгуанидин (ПГМГ), обладающий антибактериальным и фунгицидным действием. В России имеют государственную регистрацию такие средства, как «Saniderm», «Sanitelle PX», «Sanitelle PX гель», «Соната-Септ», «ТефлексА», содержащие полигексаметиленгуанидина гидрохло-

рид в массовой доле от 0,1 до 0,4%. Для определения содержания ПГМГ в антисептических средствах применяется спектрофотометрическая методика, основанная на образовании ассоциатов ПГМГ с эозином, сопровождающимся изменением цвета полученного раствора [1]. Данные ассоциаты нестабильны, обладают низкой растворимостью в условиях анализа, что приводит к возникновению ошибок при проведении контрольных исследований.

С целью повышения точности контроля качества антисептических форм, разработан титриметрический метод анализа содержания ПГМГ.

Для проведения анализа к аликвоте средства, содержащего ПГМГ, прибавляли смесь хлороформа и карбонатно-сульфатного буфера (рН 11,2). Полученную двухфазную систему титровали аттестованным раствором додецилсульфата натрия в присутствии индикатора бромфенолового синего. После добавления очередной порции титранта смесь в колбе встряхивали. Изменение окраски водного (верхнего) слоя контролировали, наблюдая в проходящем свете. В конце титрования развивалась фиолетовая окраска водного слоя. Расчет содержания ПГМГ вели по израсходованному объему титранта.

Для оценки метода применяли метод добавок и титрование контрольных проб. Результаты исследований показали высокую воспроизводимость и точность предложенного способа. Допускаемая относи-

тельная суммарная погрешность результата анализа составила $\pm 5,0\%$ при доверительной вероятности 0,95. Входящие в состав антисептических средств дополнительные компоненты — неионогенные поверхностно-активные вещества, пероксид водорода, спирты — не мешают определению. Минимальный предел обнаружения данного метода составил 0,048 мг ПГМГ в пробе.

Разработанный метод определения содержания ПГМГ в антисептических препаратах не требует сложной подготовки, специального оборудования. Время анализа оставляет 10-15 мин. Метод может применяться при проведении контроля качества антисептических средств.

Литература:

1. Разработка метода количественного определения солей полигексаметиленгуанидина на основе явления «гашения» флуоресценции // Матюшина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И. и др. Хим.-фарм. ж. — 2005. — т. 39. — № 1. — с. 48-50.

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ АТЕНОЛОЛА

Шохин И. Е.

ММА имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Введение. Для обоснованного заключения о качестве генерических лекарственных средств в Российской Федерации в настоящее время проводят исследования биоэквивалентности в соответствии с Методическими указаниями МЗиСР (2004 г., 2008 г.) Для предварительной оценки биоэквивалентности лекарственных средств проводится изучение сравнительной кинетики растворения. Согласно современной нормативной документации ВОЗ и FDA некоторые генерические лекарственные средства могут быть зарегистрированы на основании данных *in vitro* (тест «растворение») без проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*. Для подобной упрощенной схемы регистрации разработана процедура «биоэвейвер», в основу которой положена биофармацевтическая классификационная система. Применение подобной процедуры позволяет упростить процедуру регистрации генерических лекарственных средств.

Цель.

1. Изучить современную международную нормативную документацию, регулиующую процедуру упрощенной регистрации генерических лекар-

ственных средств (процедура «биоэвейвер»), оценить возможность ее использования в России.

2. Изучить на основании литературных данных биофармацевтические свойства атенолола.

3. Провести изучение сравнительной кинетики растворения генерических препаратов атенолола в соответствии с требованиями вышеизученной документации.

4. На основании результатов исследования сделать заключение о возможности или невозможности рекомендации использования упрощенной процедуры регистрации (процедура «биоэвейвер») генериков атенолола.

Материалы и методы. В работе проводилось изучение двух препаратов атенолола — «Атенолол-Акри®», таб. 50 мг (Акрихин) и Атенолол (Пранафарм), таб. 50 мг. Изучение сравнительной кинетики растворения проводилось на аппарате Egweka «Вращающаяся лопасть». Скорость вращения лопасти — 75 об/мин, объем среды растворения — 900 мл, температура — 37°C. В качестве среды растворения использовались буферные растворы с рН 1,2 (раствор кислоты хлористоводородной); 4,5 (ацетатный буфер); 6,8 (фосфатный буфер). Отбор проб прово-



дился спустя 10, 15, 20, 30, 45 минут после начала теста. Количественное определение атенолола проводилось на спектрофотометре Agilent 8453 при длине волны 274 нм. Для получения статистически достоверных данных испытание проводилось 12 раз.

Результаты и их обсуждение. Эквивалентность кинетики растворения рассчитывалась в соответствии с требованиями Методических указаний «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств». Во всех средах растворения в течение 15 минут в раствор переходило более 85% атенолола, поэтому кинетика растворения препаратов «Атенолол-Акри®» 50 мг и «Атенолол» 50 мг считается эквивалентной без математической оценки.

Выводы.

1. Требования ВОЗ к регистрации ЛС по процедуре «биоэвейвер» более широкие, чем требования FDA. Нормативные документы ВОЗ были составлены с учетом требований FDA и их критическим анализом, который имеется во вводной части документа. В связи с этим при создании российских ме-

тодических указаний по использованию процедуры «биоэвейвер» для регистрации генерических лекарственных средств на основании испытаний *in vitro* стоит брать за основу последние документы ВОЗ.

2. Атенолол согласно литературным данным относится к III классу БКС (в соответствии с требованиями ВОЗ), причем данные о проницаемости можно считать достоверными.

3. Проведено исследование сравнительной кинетики растворения генерических препаратов атенолола («Атенолол-Акри®» и «Атенолол» (Пранафарм) в соответствии с требованиями ВОЗ. По результатам исследования сделан вывод о том, что данные лекарственные средства относятся к «очень быстрорастворимым» (высвобождается более 85% субстанции через 15 мин) по требованиям ВОЗ. Сделано заключение об эквивалентности кинетики растворения препаратов во всех средах растворения.

4. Сделано заключение о возможности рекомендации использования упрощенной процедуры регистрации (процедура «биоэвейвер») генериков атенолола.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ДИЛЕПТА НА ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ D_2/D_3 РЕЦЕПТОРЫ ДОФАМИНА

Шубенина Е. В., Кудрин В. С., Клодт П. М., Наркевич В. Б., Островская Р. У.

ГУ НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия

Введение. Известно, что используемые в клинической практике классические нейролептики эффективны преимущественно в отношении продуктивных симптомов шизофрении, а их систематическое применение приводит к развитию неврологических нарушений экстрапирамидного типа и усугублению дефицитарной симптоматики заболевания. Терапия атипичными нейролептиками не всегда сопровождается достаточным антипсихотическим эффектом. Кроме того, эти препараты проявляют побочные эффекты, связанные с явлениями гиперпролактинемии: ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, половые дисфункции. К тому же до 25–30% больных полностью резистентны к действию всех известных нейролептиков. Эти обстоятельства, также как и разнообразие индивидуальных проявлений шизофрении у различных людей, диктуют необходимость поиска принципиально новых стратегий создания высокоэффективных антипсихотических средств, лишенных побоч-

ных эффектов. На сегодняшний день не существует однозначного объяснения механизмов фармакологического действия атипичных нейролептиков. Полагают, что антипсихотические свойства атипичных нейролептиков связаны с их предпочтительной активностью в лимбической системе, в частности, их способностью блокировать дофаминовые рецепторы D_3 подтипа в прилежащем ядре, где отмечается высокая плотность этих рецепторов. Высказывается предположение, что субпопуляция D_3 рецепторов функционально связана с дофаминергическим контролем когнитивных и эмоциональных функций. В то же время, действие атипичных нейролептиков в структурах нигростриарной системы, в которых локализовано небольшое количество D_3 рецепторов дофамина (ДА) и преобладают D_2 рецепторы, лежит в основе развития побочных эффектов, таких как экстрапирамидные расстройства [4].

При разработке стратегий поиска нейролептиков внимание исследователей привлечено нейротен-

зин — нейропептид, рассматриваемый в качестве эндогенного антипсихотика. В институте Фармакологии РАМН, был разработан дипептидный аналог нейротензина Дилепт (ГЗР-123), N-капроил-L-пролил-L-тирозина метиловый эфир. Исследования показали, что Дилепт лишен таких побочных эффектов как катаlepsия, седация, миорелаксация даже при введении в дозах, превышающих эффективные в ДА зависимых тестах в 500 раз. Было обнаружено, что Дилепт изменяет скорость оборота ДА в прилежащем ядре, но не оказывает эффектов на этот показатель в стриатуме.

На основе полученных ранее данных нами было высказано предположение о том, что в механизмах действия Дилепта участвуют пресинаптические D_3 рецепторы прилежащего ядра и возможно других структур мозга.

Целью данной работы было изучение эффектов дилепта на пресинаптические D_2/D_3 рецепторы ДА в различных структурах мозга с использованием гаммабутирлактоновой модели. GBL-гаммабутирлактон прерывает нейротрансдукцию в нигронеостриарном дофаминергическом пути [2], ингибируя высвобождение ДА из дофаминергических нейронов неостриатума. При этом происходит увеличение чувствительности пресинаптических рецепторов ДА, повышается способность их связывания с предполагаемыми агонистами и антагонистами этих рецепторов. Для оценки функциональной завершенности тирозингидроксилазы, активность которой регулируется через пресинаптические рецепторы ДА используется ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот — NSD 1015 [5]. Таким образом, гаммабутирлактоновая модель позволяет изучать эффекты агонистов и антагонистов на пресинаптические рецепторы ДА путем определения содержания уровня ДОРА.

Материалы и методы. Опыты проводили на крысах самцах линии Вистар весом 250–300 г. Дилепт в дозе 0,8 мг/кг вводили за 60 минут, квинпирил (0,3 мг/кг) за 45 минут до декапитации животного. GBL (750 мг/кг) и NSD — 1015 (100 мг/кг) вводили за 35 и 20 минут до декапитации животного. После декапитации структуры мозга (прилежащее ядро и стриатум) извлекались на лед, замораживались и сохранялись в жидком азоте для дальнейших нейрорхимических экспериментов. Содержание катехоламинов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД).

Результаты и их обсуждение. Проведенные опыты показали, что Дилепт не влияет на уровень ДОРА в стриатуме, но снижает его уровень в при-

лежащем ядре на 30 % по сравнению с контролем. При одновременном введении неселективного агониста D_2/D_3 рецепторов квинпирила и Дилепта наблюдалось снижение ДОРА на 60 % указанной структуре.

Известно, что при введении агонистов рецепторов D_2/D_3 , в частности квинпирила наблюдается снижение уровня ДОРА в стриатуме и прилежащем ядре [3]. Полученные нами результаты показали, что в стриатуме, где количество D_3 рецепторов мало, Дилепт не оказывал эффектов на уровень ДОРА. Так как в прилежащем ядре плотность D_3 рецепторов высока, обнаруженная нами способность Дилепта снижать уровень ДОРА и потенцировать эффекты квинпирила в этой структуре, а не в стриатуме может рассматриваться как агонистический эффект этого препарата на D_3 рецепторы.

Обнаруженное нами действие Дилепта как агониста D_3 подтипа ДА рецепторов и известные ранее его антипсихотические эффекты согласуются с данными исследований ряда авторов в которых показано, что агонисты пресинаптических рецепторов D_2/D_3 подтипов, в частности арипипразол, проявляют свойства мягко действующих антипсихотиков, способных нормализовать гипер- или гипоактивный фон дофаминергических систем мозга [1].

Заключение. Совокупность полученных данных позволяет предположить наличие у Дилепта свойств агониста к дофаминовым рецепторам D_3 подтипа.

Литература:

1. Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism. Strange PG. Trends Pharmacol Sci. 2008 Jun; 29(6): 314–21. Epub 2008 May 28. Review.
2. Effect of gamma-hydroxybutyrate on dopamine and dopamine metabolites in the rat striatum. Walters JR, Roth RH. Biochem Pharmacol. 1972 Aug 1;21(15):2111–21. No abstract available
3. Effects of the dopamine D3 antagonist PD 58491 and its interaction with the dopamine D3 agonist PD 128907 on brain dopamine synthesis in rat. Whetzel SZ, Shih YH, Georgic LM, Akunne HC, Pugsley TA. J Neurochem. 1997 Dec; 69(6): 2363–8.
4. Monoaminergic drugs: general pharmacology. Haefely W, Bartholini G, Pletscher A. Pharmacol Ther [B]. 1976;2(1): 185–218.
5. Studies on tyrosine hydroxylase system in rat brain slices using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Hirata Y, Togari A, Nagatsu T. J Neurochem. 1983 Jun; 40(6): 1585–9.



ИССЛЕДОВАНИЕ РАЦЕМАТОВ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ИЗОМЕРОВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА

Чеча О. А., Пахомов В. П.

ГУ НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия

В построении большинства известных в настоящее время белков участвуют α -аминокислоты, принадлежащие к L-стереохимическому ряду. Вопрос о том, почему жизнь основана на белках, состоящих из остатков L-аминокислот, до сих пор остается не выясненной до конца проблемой. Использование только одного вида стереоизомеров аминокислот для создания основы «живой материи» имеет очень важное значение для пространственной организации хиральных макромолекул белковой природы и обеспечения стереоспецифичности большинства биохимических процессов в организме. Однако стереоспецифичность характерна для реакций, протекающих только в живом организме.

В связи с тем, что α -аминокислоты имеют один или два центра хиральности, они способны существовать в виде конфигурационных стереоизомеров. Наличие одного асимметрического атома углерода обуславливает существование α -аминокислот в виде двух оптически активных энантиомеров и оптически неактивного рацемата. Так как в построении большинства известных в настоящее время белков участвуют α -аминокислоты, принадлежащие к L-стереохимическому ряду, то поэтому в качестве субстанций лекарственных средств чаще всего используются именно L-аминокислоты, а напротив D-форма не усваивается живым организмом и в ряде случаев вызывает нежелательные побочные явления.

Стремление оптимизировать фармакотерапию, сделать ее безопасной и эффективной заставляет вести поиск более безопасных и эффективных препаратов, в том числе производить лекарственные препараты, содержащие единственную изомерную форму.

Поэтому для стандартизации данных лекарственных средств важное значение имеет доказательство оптической чистоты субстанций.

Без современных высокочувствительных и селективных методов контроля оптически активных лекарственных средств не может быть отечественных высокоэффективных и нетоксичных лекарственных препаратов. А получение необходимого количества оптически активной субстанции лекарственных препаратов возможно при применении препаратив-

ной тонкослойной хроматографии, используя уникальные возможности этого метода. Поэтому целью данной работы являлось хроматографическое разделение рацематов аминокислот на отдельные изомеры методом тонкослойной хроматографии и изучение хроматографического поведения на пластинках с хиральным селектором.



ЮБИЛЕЙ

Владимиру Григорьевичу Кукесу 75!

8 сентября 2009г. исполняется 75 лет со дня рождения заведующего кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, директора Института клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, директора филиала «Клиническая фармакология» ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН, заслуженного деятеля науки РФ Владимира Григорьевича Кукеса. Биография и заслуги Владимира Григорьевича хорошо известны, поэтому мы решили, что никто не расскажет лучше о разных гранях Владимира Григорьевича, чем его ученики, соратники, друзья.

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Воронежского государственного медицинского университета, Чернов Ю. Н.:

«Впервые я встретился с Владимиром Григорьевичем Кукесом в июне 1973 года. В тот период Владимир Григорьевич возглавлял отдел клинической фармакологии в ЦНИЛ академии им. И. М. Сеченова. Познакомила меня с ним жена моего институтского друга профессор Овчаренко Светлана Ивановна, которая в это время была заместителем секретаря парткома академии. Прибыв в отдел, я встретил юного, энергичного, подвижного и эмоционального заведующего, который рассказал мне, чем занимается отдел. Это было в преддверии Олимпиады. В отделе сновали молодые, активные люди, среди которых в памяти остались двое — Эдуард Буриан и Алла Цой. Владимир Григорьевич рассказывал, что они работают со спортсменами и проводят фармакологическую коррекцию изменений, возникающих при интенсивных физических нагрузках. Внимание сотрудников отдела в данный момент приковывали спортсмены — конькобежцы и гребцы. Владимир Григорьевич подробно познакомил меня с технической стороной обследования спортсменов, включая методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы и гистохимические исследования. Новым и необычным в комплексном обследовании спортсменов было проведение гистохимических методик, включающих микробиопсию тканей икроножной мышцы специальной шведской иглой с оценкой уровня метаболических процессов для выяснения резервов организма. Оригинальность данного подхода и полный цикл исследований оказали сильное впечатление. Данные, полученные у спортсменов — разрядников при однотипных тренировках, затем экстраполировались на мастеров высшего класса и предлагались различные варианты фармакологической коррекции для восстановления организма после интенсивных тренировок. Работа в отделе кипела. Владимир Григорьевич объединял всех и предлагал новые и новые идеи. Он буквально «влетал» в лабораторию, где проходили исследования и мог неожиданно предложить мне, стажеру, поездку на Медео в Казахстан или на озеро Менгичаури в Армении. Я понял, что с таким заведующим не соскучишься. Исследования имели большой успех. Курируемые виды спорта отличились высокими достижениями, а Владимир Григорьевич стал лауреатом Государственной премии.

После первой встречи произошло еще несколько встреч, где раскрывались новые черты характера Владимира Григорьевича, как стратега, способного видеть дальние горизонты развития клинической фармакологии. Мы подружились. Понимая, что без юридической основы становление клинической фармакологии в России зашло в тупик,



Коллектив кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова (2008). Первый ряд, слева-направо: доц. Лазарева Н. Б., проф. Сычев Д. А., проф. Маринин В. Ф., проф. Стародубцев А. К., академик РАМН Кукес В. Г., проф. Цой А. Н., проф. Ших Е. В., проф. Игонин А. А., проф. Раменская Г. В. Второй ряд, слева – направо: доц. Бердникова Н. Г., асп. Демченкова Е. Ю., доц. Перков А. В., асс. Еременко Н. В., доц. Павлова Л. И., доц. Максимов М. Л., доц. Абросимов А. Г., асс. Смолярчук Е. А., доц. Савельева М. И., доц. Левчук В. П., доц. Сивков А. С., докторант Сереброва С. Ю., инженер Александров А. А., доц. Демченков Ю. Я., доц. Сивков С. И., асс. Рязанцева О. В., доц. Сокова Е. А.

в 1997 году Владимир Григорьевич организовал в Москве в Московской медицинской академии встречу заведующих кафедрами и курсами из региональных вузов, которые представляли группу единомышленников. На совещании Владимир Григорьевич предложил четкую программу внедрения в практическое здравоохранение новой специальности — «врач — клинический фармаколог». Данная поставка вопроса имела актуальность и нашла живой отклик среди участников совещания. При обсуждении мною был предложен критерий расчета лечебной нагрузки врача — клинического фармаколога (1 ставка на 150 койк в стационаре), который был энергично поддержан Владимиром Григорьевичем. Кто-то из присутствующих, кажется В. А. Батулин, предложил в поликлинике ввести 1 ставку врача — клинического фармаколога на 500 посещений, что также было воспринято положительно. В подготовке и реализации первого приказа по развитию службы клинической фармакологии в здравоохранении России заслуга Владимира Григорьевича несомненна. Впервые в лечебные учреждения пришел новый специалист. Важно было определить основные направления работы, разработать необходимый перечень документации, сформировать требования по организации рабочего места, определить условия лицензирования специальности в лечебном учреждении. Работа предстояла большая, и я рад, что в этом большом деле мне посчастливилось трудиться рядом с Владимиром Григорьевичем. Наш опыт подготовки первых врачей-клинических фармакологов нашел свое отражение в небольших по объему методических рекомендациях «Организация службы клинической фармакологии в лечебном учреждении», которые были изданы совместно с Владимиром Григорьевичем в 1999 году. Позже результаты нашей работы мы обобщили в учебном пособии «Служба клинической фармакологии», выпущенном в 2005 году. В свою очередь, аспекты работы врача -клинического фармаколога были представлены в 2009 году уже в «Национальном руководстве по клинической фармакологии». Стратегически важным в развитии клинической фармакологии, по мнению В. Г. Кукеса, было продвижение в практическое здравоохранение новых современных методов прогноза эффективности и безопасности фармакотерапии, включая вопро-



Участники I Всесоюзного Пленума Проблемной комиссии по клинической фармакологии МЗ СССР с международным участием (Барнаул, 1989). Фотография предоставлена Н. Б. Сидоренковой. Слева-направо: доц. А. Е. Кацевман (Барнаул), проф. А. К. Стародубцев (Москва), доц. В. С. Тишкин (Запорожье), проф. А. П. Викторов (Киев), проф. В. И. Гикавый (Кишинев), проф. В. Ф. Крылов (Москва), член-корр. РАМН Ю. Б. Белоусов (Москва), проф. В. К. Пиотровский (Москва), проф. В. А. Гуссель (Санкт-Петербург), проф. Л. С. Страчунский (Смоленск), проф. Т. Ходжагельдыев (Ашхабад), проф. Л. Г. Миллер (Иркутск), проф. В. А. Зимакова (Казань), проф. Н. Б. Сидоренкова (Барнаул), проф. В. Н. Бобырев (Полтава), проф. В. В. Юшков (Пермь), М. К. Кевра (Минск), академик РАМН В. Г. Кукес (Москва), проф. А. А. Демин (Новосибирск), проф. Дон Мак-Кески (Швейцария), проф. Н. Г. Филиппенко (Курск), проф. Е. И. Жаров (Москва).

сы лекарственного взаимодействия. В результате совместных исследований в 2002 году появилось учебное пособие с грифом УМО «Реакции лекарственного взаимодействия в кардиологии», затем аспекты лекарственного взаимодействия были отражены в учебнике по клинической фармакологии для вузов России. В заключение можно отметить, что для всех клинических фармакологов имя В. Г. Кукеса — это имя Учителя, положившего начало новой специальности «клиническая фармакология» в России».

Декан факультета послевузовского профессионального образования врачей, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор Ших Е. В.:

«Моя жизнь в профессии неразрывно связана с именем Владимира Григорьевича Кукеса. Первое знакомство состоялось на заседании студенческого научного кружка кафедры. Меня, студентку 5-ого курса поразила своей влюбленностью в специальность и неподдельной заинтересованностью в каждом студенте этот энергичный профессор. Сейчас я думаю, что не сама клиническая фармакология, а яркая харизматичная личность Владимира Григорьевича стала причиной моего прихода на кафедру. В качестве клинического ординатора кафедры мне представилась возможность узнать Владимира Григорьевича как врача и присутствовать на его обходах. Владимир Григорьевич не просто занимался диагностикой или вопросами выбора фармакотерапии — он решал судьбу сложного пациента. Лично организовывал необходимые консультации, дополнительные исследования, в случае необходимости перевод в специализированное учреждение и, главное, всегда был в курсе результата. Многие пациенты, которых я впервые увидела в те годы, по сегодняшний день наблюдаются на кафедре. За это время они превратились из пациентов в друзей и единомышленников, принимающих участие в решении вопросов, связанных с деятельностью кафедры. Именно Владимир Григорьевич определил тему моей кандидатской и докторской диссертаций. Несмотря на то, что изучение клинической фармакологии витаминно-минеральных комплексов мне не показалось доста-



точно серьезной проблемой, мы приступили к работе. И, как всегда, интуиция В. Г. Кукеса не подвела — коллектив стал признанным лидером в области клинической фармакологии препаратов природного происхождения. У Владимира Григорьевича огромное количество учеников и последователей: некоторые возглавляют кафедры, ВУЗы и другие организации здравоохранения, другие работают в иностранных или отечественных фармацевтических компаниях, кто-то занимается предпринимательством. Владимир Григорьевич радуется их успехам и профессиональному росту. Ученики знают, что в случае необходимости, на кафедре, как в отеческом доме, Владимир Григорьевич всегда найдет для них место.

В день сдачи вступительных экзаменов, Владимир Григорьевич предложил нам, будущим аспирантам подвезти к больнице. Мы уселись в Волгу и поехали. На одной из улиц с односторонним движением в центре Москвы мы видим, что водитель двигающегося навстречу нам огромного КАМАЗа агрессивно жестикулирует и понимаем, что едем по улице с односторонним движением в сторону прямо противоположную разрешенному движению. Наш водитель исключительно доброжелательно, но очень настойчиво продолжает двигаться в заданном направлении. В результате растерявшийся водитель КАМАЗа полностью обезоруженный такой тактикой, вынужден был максимально посторониться и дать нам возможность проехать.

Сейчас, по прошествии более чем 20 лет совместной работы я понимаю, что именно в этом и заключаются основные черты характера Владимира Григорьевича двигаться вперед «несмотря ни на что» и «вопреки всему». Мы взрослые, состоявшиеся в профессии люди, всегда действуем с оглядкой на Владимира Григорьевича и как дети, с восторгом воспринимаем высшую оценку своей деятельности — похвалу Учителя».

Д. м. н., академик РАЕН, главный клинический фармаколог МЗ РФ в ДФО, главный клинический фармаколог МЗ Хабаровского края, ректор Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, заведующий кафедрой клинической фармакологии ИПКСЗ Сулейманов С. Ш.:

«О роли личности в истории написано немало. История клинической фармакологии в России еще не скрыта далью времен и ее надо сохранить усилиями участников процесса организации и становления нашей специальности. В противном случае за нас это сделают другие, желающие представить все по-своему, иначе, чем это было на самом деле, обозначив другие имена на фундаменте российской клинической фармакологии.

Как начиналась клиническая фармакология на Дальнем Востоке, и кто был инициатором этого процесса — об этом мой небольшой рассказ. Вся история клинической фармакологии в Хабаровском крае связана с именем Владимира Григорьевича Кукеса. В начале 80-х годов прошлого столетия, будучи в служебной командировке на Дальнем Востоке Владимир Григорьевич в Хабаровском Государственном медицинском институте (ныне это Дальневосточный государственный медицинский университет) провел рабочее совещание по вопросу преподавания клинической фармакологии, на котором и были приняты те решения, которые привели к открытию в ХГМИ вначале курса клинической фармакологии при кафедре фармакологии, затем реорганизованной в кафедру клинической и экспериментальной фармакологии. Тогда же он и рекомендовал меня на заведование курсом, т. е. по сути благословил на занятие клинической фармакологией. Сразу же после совещания было определено направление научных исследований нового курса — это было изучение состояния системы биотрансформации ксенобиотиков у коренных народов Дальнего Востока и у пришлого населения. Сегодня, по прошествии почти трех десятилетий, я не перестаю удивляться той стремительности, с которой Владимир Григорьевич принимал решения и восхищаюсь его умением убеждать людей. Все мои опасения относительно широты задач и глубины обозначенных для нашего решения проблем были развеяны оптимизмом и уверенностью, исходящими от московского профессора. Но заседанием и беседой после него все не закончилось, это было только начало нашей совместной работы. С присущей Владимиру Григорьевичу широтой души он стал присылать нам методические пособия для преподавателей и студентов, разработанные на его кафедре, приглашения на

научные конференции, на учебу, стажировку, совещания по клинической фармакологии. Еще не раз приезжал в дальнейшем Владимир Григорьевич в Хабаровск. До сих пор вспоминают дальневосточные медики научную конференцию по клинической фармакологии, на которой с основными докладами выступили профессора В. Г. Кукес и Д. А. Харкевич. Так проблемы лекарственной терапии в Хабаровске, как на той конференции, еще не обсуждали.

Готовность Владимира Григорьевича поддержать чьи-то предложения всегда поражала меня. Новым этапом в нашем сотрудничестве было создание в Хабаровске филиала НИИ традиционных методов лечения МЗ РФ, директором которого в то время был профессор В. Г. Кукес. В начале 90-х годов государственные учреждения уже не создавались, а филиал института в Хабаровске был создан, приказ о его организации был подписан министром здравоохранения России, академиком А. И. Воробьевым. От идеи создания филиала до его открытия прошло всего несколько месяцев. За это время профессор В. Г. Кукес со специалистами прилетел в Хабаровск, провел переговоры и получил поддержку ректора Хабаровского медицинского института А. Г. Рослякова, заведующего крайздравотделом А. В. Вялкова, который был одним из активных сторонников развития клинической фармакологии в крае и в дальнейшем, работая в МЗ РФ, готовил в 1997 году приказ о введении специальности «врач клинический фармаколог». Открытие филиала НИИ традиционных методов лечения в Хабаровске позволило расширить, как это ни парадоксально звучит, и исследование по фармакогенетике на Дальнем Востоке. География наших работ — это Чукотка и Магаданская область, где начинал в 50-е годы свою медицинскую карьеру выпускник Первого Московского медицинского института Владимир Кукес, и где его помнят до сих пор. Это и Камчатка, специалисты из областной больницы Петропавловска — Камчатского учились у Владимира Григорьевича в 80-е годы, а в позднее уже мне повезло готовить клинических фармакологов для этой территории, что мы и делаем по сей день. Правильность решений, принятых по предложению Владимира Григорьевича Кукеса по развитию клинической фармакологии на Дальнем Востоке, подтверждается сегодняшним уровнем преподавания, научных исследований, работой врачей клинических фармакологов в этом регионе.

Ежегодно в Хабаровске выступают на научных конференциях, семинарах сотрудники кафедры клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова профессора А. Н. Цой, Д. А. Сычев, В. В. Архипов. Для меня и многих моих коллег кафедра клинической фармакологии ММА стала своей не только по специальности. Та атмосфера, которую создал Владимир Григорьевич и его сотрудники на кафедре, делает ее притягательным местом для всех клинических фармакологов России. Я не могу себе представить посещение Москвы без того, чтобы не зайти к коллегам, не поговорить с Владимир Григорьевичем и не получить от него очередной совет, не пообщаться с Алексеем Константиновичем Стародубцевым, Дмитрием Алексеевичем Сычевым, другими коллегами, чье доброе отношение мы всегда высоко ценим.

Дорогой Владимир Григорьевич, можно еще много написать о том, что Вы значите для клинических фармакологов Дальнего Востока и, я уверен, всей России. Но вряд ли мне удастся передать всю глубину чувств по отношению к Вам. Я благодарен судьбе за то, что она сделала возможным наше знакомство, долгие годы совместной работы и дружеского общения. Надеюсь, что мы вместе сможем сделать еще много интересного и полезного. Я ценю Ваше отношение к нам — живущим на родном и для Вас Дальнем Востоке России. Примите слова признательности за Вашу широту души, человеческую доброту и другие Ваши прекрасные качества, за огромное удовольствие работать с Вами и Вашими учениками».

Д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова Маринин В. Ф.:

«Поражает наблюдательность Владимира Григорьевича как врача и ученого. Привожу один из примеров. Так, в 70-е годы в условиях Магадана, проводя обычный врачебный осмотр и анамнез, без инструментальных ультразвуковых исследований, только по



позе больного он ставит диагноз — шаровидный тромб левого предсердия. Больному в позе — колено-локтевом положении (положение Тренделенбурга) стало легче (на ЭКГ изменений не было). После дообследования в Институте сердечнососудистой хирургии в Москве диагноз подтвердился (было проведено сложное исследование сердца с контрастом). Наблюдательность помогла Владимиру Григорьевичу при диагностике побочных действиях лекарственных средств (особенно тяжелых анафилактических реакций, медикаментозной токсикодермии, первом описании синдрома Стивенсона-Джонсона в России и др.), а также сыграла большую роль в изучении им генетических особенностей коренного населения Севера».

Д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова Сычев Д. А.:

«Всем известно, что Владимир Григорьевич очень хорошо относится к молодежи. Так на нашей кафедре, для тех кто действительно хочет заниматься наукой, Владимиром Григорьевичем «отработан» ускоренный «сценарий» защиты кандидатской диссертации. Все начинается с того, что ординаторы еще на первом году обучения получают тему, по которой они набирают материал, пишут обзор, публикуют первые статьи. В аспирантуре молодые ученые «доделывают» свою диссертацию, в конце первого года аспирантуры апробируются и защищаются. Этот путь прошло много коллег, в т. ч. и я, когда я пришел в ординатуру на кафедру в 1999 г. Мое «научное» общение с Владимиром Григорьевичем началось с вызова в его кабинет всех новых ординаторов. Владимир Григорьевич рассказал, что кафедра активно занимается различными направлениями клинической фармакологии и предложил подумать чем бы мы хотели заниматься. Так же Владимир Григорьевич дал каждому ординатору по статье на английском языке для перевода, который мы должны были сделать через 2 недели. Я очень серьезно отнесся к этому заданию, хотя статья была посвящена молекулярной фармакологии альфа-адренорецепторов и была далека от клинических проблем. Через 2 недели, выяснилось, что перевод статьи сделал я один. Владимир Григорьевич снова вызвал на очередную беседу, похвалив за перевод, Владимир Григорьевич поинтересовался о том, какая наука меня интересует. Я сказал, что интересовался фармакотерапией гиперлипидемий. Однако, Владимир Григорьевич начал рассказывать, что сейчас в мире клинические фармакологи активно изучают клиническое значение изучения системы биотрансформации лекарств, представление о которой в конце XX века значительно изменились. В тот день от Владимира Григорьевича я впервые узнал о том, что существуют изоферменты цитохрома P-450, о том, что их несколько и наибольшую роль в метаболизме лекарств играют изоферменты CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C19. Следует отметить, что на кафедре биотрансформацией занимались в течение многих лет, что отразилось в диссертационных работах А. К. Стародубцева (биотрансформация антиаритмиков), С. Ш. Сулейманова (ацетилирование у коренных народов Дальнего Востока) и др. При этом, Владимир Григорьевич предложил мне найти исследования в которых бы подробно были изучены пути биотрансформации лекарств и изоферменты цитохрома P-450, которые они катализируют. После этой беседы я был несколько расстроен — мне предложили заниматься тем, в чем я абсолютно ничего не понимаю. Но тем не менее, начал вникать. Мною было найдено множество иностранных статей по биотрансформации лекарств и на одной из кафедральных конференции даже похвалил меня, сказав, что он таких работ никогда не видел, а Дмитрий нашел. За короткое время Владимир Григорьевич настолько увлек меня этим направлением, что по его инициативе я написал большой обзор по биотрансформации лекарств и я с гордостью могу сказать, что дополненный и подкорректированный Г. В. Раменской, он стал основой для монографии «Метаболизм лекарственных препаратов» (авторы: Кукус В. Г., Сычев Д. А., Раменская Г. В. и др.), вышедший в 2002 г. малым тиражом. Эта книга переиздавалась с дополнениями и переработкой в 2004 г. под названием «Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты» (авторы: Кукус В. Г.,

Раменская Г. В., Сычев Д. А.) и в 2008 г. — «Биотрансформация лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины» (авторы: Кукес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В.). Видя мое увлечение биотрансформацией лекарств, меня — ординатора второго года обучения, в 2001 г. Владимир Григорьевич посылает меня на конференцию «Цитохром Р-450», которая проходит на теплоходе, осуществляющем круиз по Волге, при этом Владимир Григорьевич полностью профинансировал эту поездку. Для меня это было настоящим шоком. Эта поездка была очень полезной т. к. позволила послушать лекции ведущих мировых специалистов. Моя диссертационная работа была посвящена прогнозированию фармакодинамических эффектов метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью (тема была инициирована Д. А. Андреевым, а работа выполнялась совместно с НЦ ССХ им. Бакулева) и во время этой работы я обратил внимание на различия в межиндивидуальном фармакологическом ответе на препарат. Тогда в 2000–2002 гг. Владимир Григорьевич инициировал исследования в области фармакогенетики. Так, он предположил, что активность СYP3A4 (оценивалась по концентрации метаболита лидокаина MEGX, методику определения которого с помощью ВЭЖХ была разработана Г. В. Раменской) может изменяться под влиянием генетического фактора. В работе Е. А. Смолярчук (в то время аспирантка, которую Владимир Григорьевич «назначил» еще в 1999 моим «микрошефом») была проведена первая попытка оценить влияние генетического фактора на активность этого фермента. Генетический анализ в этой работе выполнял сотрудник НИИ генетики Илья Игнатьев, что стало возможным благодаря договоренности между В. Г. Кукесом и профессором В. В. Носиковым. И хотя результат исследований был отрицательным: генетический полиморфизм СYP3A4 не был обнаружен, но эта работа была стартовой площадкой для развития клинической фармакогенетики на нашей кафедре и в Институте клинической фармакологии НЦ. Результаты этой работы вошли в кандидатскую диссертацию Е. А. Смолярчук и докторскую диссертацию Г. В. Раменской. После защиты моей кандидатской диссертации, Владимир Григорьевич предложил мне развивать фармакогенетическое направление на нашей кафедре и в Институте клинической фармакологии. Хотел бы особенно отметить эту черту Владимира Григорьевича — чувствовать перспективные направления. Дальнейшее развитие фармакогенетического направления научной деятельности связано с приходом по инициативе Владимира Григорьевича в Институт клинической фармакологии Ильи Игнатьева, который за несколько лет с нуля смог организовать лабораторию фармакогенетики. При этом, клинические аспекты фармакогенетики с 2003 г. Владимир Григорьевич поручил курировать мне. За это время проведены клинические исследования по выявлению генетических факторов развития нежелательных реакций и особенностей режимов дозирования лекарств, применяемых в клинике внутренних болезней: оральных антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов и т. д. На основании результатов этих исследований было защищено ряд диссертаций, в т. ч. и моя докторская, написано множество статей, докладов, в т. ч. и за рубежом (с такими темами нас с удовольствием приглашают на международные симпозиумы) и монография «Клиническая фармакогенетика» (2007 г.). И исследования по фармакогенетике продолжают и планов у Владимира Григорьевича в этом направлении много, но главное — мы начали внедрять фармакогенетическое тестирование в реальную клиническую практику, что повышает безопасность при применении лекарств у конкретных пациентов. Владимир Григорьевич ввел меня, в семью клинических фармакологов нашей России и эта семья приняла меня с трогательной добротой, и я понимаю, что эту атмосферу задает именно Владимир Григорьевич. Я очень благодарен Владимиру Григорьевичу за то, что он стал моим учителем не только в науке, но во врачевании и в жизни. Так, у Владимира Григорьевича есть очень редкая черта: он всегда хочет помочь и реально помогает, причем всем — от академика до санитарки — для него не важно. Я был не раз свидетелем того, как Владимир Григорьевич помогал людям, с которыми он едва был знаком, а иногда он даже не мог вспомнить этих людей. Особенно близко к сердцу



Владимир Григорьевич принимает все, что касается детей, для него это действительно святое. Владимир Григорьевич, чисто по человечески помогал и мне в трудных жизненных ситуациях. Это вызывает восхищение. Спасибо Вам Владимир Григорьевич что Вы такой есть и с Днем рождения!».

Заместитель декана лечебного факультета, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, к. м. н. Максимов М.Л.:

«Впервые я увидел Академика Владимира Григорьевича Кукеса, когда он читал нам вводную лекцию по пропедевтике внутренних болезней на третьем курсе лечебного факультета. Сказать, что он произвел сильное впечатление — это не сказать ничего. На меня и моих однокурсников он произвел колоссальное, неизгладимое впечатление. Это был мощный мужчина с пышной шевелюрой и в идеально выглаженном халате. Он рассказывал нам историю кафедры, несколько клинических случаев, он показал нам прелесть предмета, который мы должны были изучать на протяжении всего года. Многие из моих однокурсников уже после первой лекции побежали записываться на электив и многие решили для себя, что непременно посетят кружок по клинической фармакологии. Год изучения пропедевтики внутренних болезней пролетел незаметно — уж больно много нагрузки сваливается на плечи третькурсников. На следующий год я уже с удовольствием и, можно сказать, прицельно посетил несколько симпозиумов конгресса «Человек и лекарство», на которых В. Г. Кукес был докладчиком. Надо сказать, что он с легкостью держал аудиторию подобно тому, как он завораживал своей речью тогда нас третькурсников. Ни разу я не слышал в докладах Владимира Григорьевича банального, сухого изложения фактов. Это всегда были живые рассказы, с переплетением юмора, остроумных афоризмов, более чем уместных цитат, а подчас и анекдотов. Умение заинтересовать слушателей новейшей проблемой, изложить уникальные результаты, открыть новые веяния в той или другой области — вот только небольшая часть талантов Академика Кукеса.

Думаю, не стоит рассказывать, что многие мои однокурсники, со мной в том числе, уже ждали пятого курса, когда мы вновь пришли на кафедру уже на цикл Клинической фармакологии. Одно скажу однозначно, было досадно, что такой предмет, так много интересного, нового и актуального мы вынуждены были пройти всего за неделю — именно столько длится цикл на лечебном факультете. После зачета я уходил с кафедры с определенным чувством незавершенности, незаконченности, что отчасти и определило мою дальнейшую судьбу. Мне было абсолютно ясно, что мне интересен кружок, мне интересна кафедра во главе с незабываемым заведующим, мне интересен предмет «Клиническая фармакология».

Я благодарен Владимиру Григорьевичу за то, что он поверил в меня, принял на кафедру, помог познать многие направления и факты в нашей дисциплине, благодарен за то, что он собрал чудесный коллектив, которым руководит в настоящее время, благодарен за тот огонь и темперамент, который он поддерживает в себе и зажигает в других.

В юбилейный для Владимира Григорьевича год присоединюсь ко многим своим коллегам и пожелаю нашему заведующему кафедрой крепкого здоровья и долгих лет жизни».

Главный клинический фармаколог Алтайского края и Сибирского Федерального округа, заведующая кафедрой клинической фармакологии АГМУ, д. м. н., профессор Сидоренкова Н. Б.:

«Глубокоуважаемый Владимир Григорьевич! Вы являетесь для нас символом верности избранному делу и олицетворением стойкости, мужества и высочайшего профессионализма, при совершенно уникальных, присущих только Вам, человеческих качествах. Клинические фармакологи Алтая и сотрудники кафедры клинической фармакологии АГМУ желают Вам, Дорогой Владимир Григорьевич, здоровья, счастья и долголетия, а также достойных и преданных учеников».

**Заслуженный врач РФ, Почетный гражданин г. Петропаловск-Камчатский, депутат
Законодательного Собрания Камчатского края Грачев Л. А.:**

*«Здоровье в аптеке не купишь»,
Жить хочешь — живи, не болей...
Владимир Григорьевич Кукес,
Сегодня у Вас юбилей!*

*Студенческий «срок» был не долог,
Взяв знаний большой чемодан,
Наш будущий мэтр — фармаколог
Был «сослан» врачом в Магадан.*

*Хоть золота там не намыли,
Но все же, вернувшись в Москву,
До нынешних дней не забыли
Родную на век Колыму.*

*Вас знает весь Север огромный,
Читает весь Дальний Восток,
Учебник Вас с Ф. Комаровым —
Студенческих знаний исток!*

*Теперь Вы известный ученый,
Регалий и званий — не счесть!
Ваш возраст — совсем не преклонный,
Есть мудрость, желанья и честь.*

*Фамилия Ваша и имя
У всех нас всегда на слуху!
А помните рыбку ловили
(Калугу!) И ели уху.*

*Вошли в мировую историю,
Подняв как Атлант — исполин,
Вы фармаколабораторию
С приставкой лечебную «клин».*

*Московская Олимпиада...
Ее не забудет народ.
Госпремия — Ваша награда
За вклад в физкультуру и спорт.*

*(Мы лишь об одном сожалеем,
Что в Греции не было Вас —
А то бы враги не посмели
отнять золотой наш запас),*

*Вы много чего повидали
За множество прожитых лет
И школу свою Вы создали,
Не счесть сколько книжек издали
(Объемом потолще Видалей).
Объездили весь белый свет.*



*Владимир Григорьич, желаем
До ста и побольше прожить.
Торжественно Вам обещаем
Науку родную крепить.*

*Чтоб были друзьями богаты,
Семейным укрыты теплом,
Чтоб с братом – российским магнатом
Не вышел (не Юкос) облом.*

*Чтоб дети любили и внуки,
Чтоб светлой была голова,
Надежными ноги и руки,
Написана Вами в науке
Еще не одна бы глава»*



«К поздравлениям Владимира Григорьевича Кукеса с 75-летним Юбилеем присоединяются коллективы кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова, Научного центра экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Научного центра биомедицинских технологий РАМН, друзья, коллеги, ученики.»

75 *лет*

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ:

Jean Pierre Tassignon.....	207	Бердникова Н.Г.....	132, 181	Губанова Е.А.....	267
Patricia J Bush.....	116	Бирюкова А.А.....	82	Гусейнов А.К.....	268
Paula Nersesian.....	116	Богословская С.И.....	155	Гусоева О.В.....	270
Абдуллаев Б.....	307	Бологов А.А.....	53	Гущина Ю.Ш.....	144
Абдулмаджид Али Кулайб.....	243	Бондаренко Д.А.....	256	Давыдов В.С.....	251
Абросимов А.Г.....	100	Бочков П.О.....	7	Дербенцева Е.А.....	147, 162
Абросимова Н.В.....	63	Буданов С.В.....	134	Деханова О.А.....	288
Аведисова А.С.....	44	Буданова Ю.А.....	244	Дмитренко Д.В.....	30
Авксентьева М.В.....	233	Буй Тхи Минь Тху.....	279	Дмитриев А.Н.....	291
Агаева Э.Н.....	199	Буйдина Т.А.....	89	Дмитриев В.А.....	41
Акыева Г.....	307	Буланов М.Н.....	201	Дмитриева Т.Б.....	44
Алдушин А.А.....	44	Бурбелло А.Т.....	58, 135	Дьяченко С.В.....	113
Алеева Г.Н.....	72, 73, 74, 244	Бурдейн А.В.....	70, 233	Добровольский О.В.....	20
Алиев О.М.....	199	Бурыкин И.М.....	72, 73, 74	Дорогокупец О.Б.....	18
Алиева М.У.....	246	Бутуров И.В.....	138	Дралова О.В.....	147, 162, 166, 168
Алимова Э.Э.....	123	Вавилин В.А.....	37	Дрожжин А.П.....	44
Алтухов В.В.....	257	Ваганов Н.Н.....	53	Дронова Ю.М.....	159
Аль-Саккаф Интесар Ахмед.....	243	Вазагаева Т.И.....	44	Дуганов В.К.....	176
Амелин А.В.....	300	Валюкевич В.Н.....	28	Дьяченко И.А.....	272
Андреев Б.В.....	58	Варганова Е.А.....	79	Дюйзен И.В.....	292, 303
Андрущишина Т.Б.....	59, 129, 183, 240	Василенко Г.Ф.....	20	Евгеньев М.Б.....	283
Антипова Н.П.....	93	Векленко Г.В.....	199	Евлагина Е.Г.....	297
Арльт А.В.....	243, 248, 250, 251, 279, 297	Виглинская А.О.....	7	Евстигнеева И.В.....	176, 208
Артеева Т.Е.....	102	Викторов А.П.....	54, 55	Егорова Н.А.....	123
Асецкая И.Л.....	123	Власов А.М.....	70	Елисеева Е.В.....	65, 82, 105, 292, 303
Астанина М.А.....	216	Волков А.А.....	257	Ельчанинова С.А.....	172
Атакулов Б.М.....	253	Волкова А.С.....	137, 174	Емельянов Н.В.....	34, 41
Афонин А.Ю.....	74	Воробьева В.В.....	259	Емельянов Л.А.....	234
Ахелова Ш.Л.....	92	Врубель М.Е.....	261	Ерёмченко А.С.....	90
Ахунов В.М.....	253	Гайковая Л.Б.....	135	Еремина П.А.....	305
Бабак С.В.....	58	Гайнулина Ю.И.....	82	Еремина Ю.Н.....	123
Баво М.....	76	Гандымова Д.Е.....	211	Ерофеева С.Б.....	123
Бадридинова Л.Ю.....	124	Гараев Р.С.....	13	Жердев В.П.....	7
Баешева Д.А.....	214	Гараничева О.В.....	263	Жилина А.Н.....	89
Базанов Г.А.....	126	Гармонов С.Ю.....	13	Жолдин Б.К.....	242
Балташева Г.К.....	214	Герасимова К.В.....	233	Жулес Е.Н.....	126
Барканова О.Н.....	90	Гикавый В.И.....	5, 138	Журавлева А.Н.....	108, 174
Бартош Н.О.....	233	Гиниятова Л.Р.....	81	Журавлева М.В.....	72, 73, 74, 244
Бастрыгин Д.В.....	7	Глаголев С.В.....	66	Забокрицкий Н.А.....	257, 274
Батанина И.А.....	45	Гладкая К.Г.....	201	Заболотнева Ю.А.....	185
Батищева Г.А.....	50, 128, 140, 148, 150, 216, 218	Гладчук Н.В.....	84	Забродин О.Н.....	11
Батько А.Б.....	254	Гнеушев С.В.....	8	Зальцман А.Г.....	45, 193
Бахтиярова А.Ф.....	81	Голохваст К.С.....	265	Занина И.А.....	84
Бачинский Н.Г.....	5, 138	Голухова Е.З.....	33	Захарова К.В.....	44
Безгин А.В.....	202	Гончарова Н.Ю.....	140	Захарова О.Ю.....	148
Белобородова А.В.....	129	Горбач А.А.....	63	Зацепина Е.Е.....	275
Белова И.М.....	78	Горбачева Е.В.....	56	Звартау Э.Э.....	102
Белова О.Л.....	78	Горева Л.А.....	142	Зенкова Е.А.....	227
Белопольская Х.А.....	131, 195	Горлач А.А.....	26	Зиганшина Л.Е.....	81, 120
Белуосов Ю.Б.....	53, 123	Горяйнов И.И.....	202	Зурдинов А.З.....	86, 95, 114, 236
Белякова Г.А.....	147	Горячкина К.А.....	10, 58	Иваненко М.В.....	257
Бердникова А.В.....	244	Грацианская А.Н.....	53	Иванченко О.В.....	152
		Григорьева Т.М.....	28, 49	Ивашев М.Н.....	243,
		Гридчина А.В.....	45		
		Гришин Б.С.....	234, 285		
		Гришина Л.С.....	143		



256, 267, 296, 299, 307			
Игнатов Ю.Д.	300	Кулкаева С.Ж.	242
Игнатъев И.В.	34, 39, 41, 42, 44, 47	Купрейчик В.Л.	166
Исмагилов Т.Д.	12, 181	Куркина Т.В.	155
Казаков Р.Е.	44	Лазарева Н.Б.	134
Казиминова Е.О.	152	Лазаревич А.В.	176
Канаева Л.С.	44	Лапидус Н.И.	196, 198
Кантуринова А.З.	242	Лапин И.П.	237
Карабаева Р.Ж.	92, 161	Ларионов Л.П.	257, 274, 305
Карамышева Н.М.	211	Левашова О.В.	99
Каркищенко Н.Н.	268, 270, 301	Лейнова Е.В.	89
Карпова Е.С.	45	Леонова М.В.	123
Качанова М.В.	185	Леонова М.Л.	156
Качмарская Л.М.	28	Лилеева Е.Г.	76
Кашенко Е.В.	274	Литвин А.А.	7
Квитивадзе Г.К.	176, 208	Литвин Е.А.	7
Кирпичникова Н.В.	26, 63	Лиходеева Ю.В.	90
Киселева Т.А.	13	Лобжанидзе А.Н.	157, 224
Киякбаев Г.К.	142, 203	Логвина И.А.	54, 55
Клодт П.М.	310	Лунева Ю.В.	28
Князева Л.А.	186, 202	Лучинина Е.В.	155
Князева Л.И.	186, 202	Лысенко Т.А.	267, 276
Кобзев Ю.В.	176, 208	Любавская С.С.	159
Ковалев В.А.	70	Любашина О.А.	300
Кожанова И.Н.	88	Люзина О.Ю.	181
Колбин А.С.	58	Ляхова Н.С.	277
Колесников Г.В.	105	Магницкая О.В.	90
Колодин А.С.	159	Мажитов Т.М.	92, 161, 239
Кольванов Г.Б.	7	Макарова С.И.	37
Комраков В.Е.	176, 208	Максимов М.Л.	147, 162, 166, 168
Кондакова Н.В.	45, 193	Маликова А.В.	68
Кондратенко С.Н.	20	Маль Г.С.	28, 99, 170, 187
Кондрашова Д.В.	230	Мамедов А.Д.	11
Корнеева С.И.	99	Манешина О.А.	123
Корнилов А.А.	28	Манукян А.В.	106, 108, 111, 137, 172, 174, 191, 193
Костылева М.Н.	53	Маринин В.Ф.	176, 208
Костюченко Г.И.	45	Масликова Г.В.	279
Котельникова Т.Е.	50, 216	Матвеева Е.В.	54, 55
Коцур О.И.	308	Махова А.А.	177
Кочетов А.Н.	308	Медведева С.Ю.	291
Кочура В.И.	191	Мерай И.А.	203
Красных Л.М.	24	Милованова В.В.	34, 39
Красюков П.А.	97	Мирошников А.Е.	93
Красюкова В.А.	150	Михеева Ю.А.	39
Криволуцкая О.Ю.	45	Мищенко Е.В.	28, 49
Кропачева Е.С.	34, 39	Можаева Т.Я.	7
Крылова Е.Н.	18	Можевикина Е.В.	191
Крюкова Е.В.	201	Моисеев В.С.	142, 203
Крячко Н.С.	152	Молчанова О.В.	26
Кубынин А.Н.	102	Морозова Е.Б.	18
Кудрин В.С.	310	Морозова Т.Е.	59, 129, 183, 240
Кудряшов А.В.	35, 37	Москалюк М.И.	186
Кузнецов А.Б.	176, 208	Москвитина И.В.	191
Кузнецов К.А.	17	Мочкин И.А.	168
Кузнецова Е.Ю.	126		
Кукес В.Г.	22, 34, 41, 44, 124, 177, 233		
Кукес И.В.	15, 122,		
		Мубаракшина О.А.	226
		Муковнина М.Д.	179
		Муравьев Ю.В.	41
		Муратова М.М.	95
		Мурашев А.Н.	256, 272, 283
		Мурзалина С.М.	199
		Мягих В.И.	285
		Нанчикеева М.Л.	201
		Наркевич В.Б.	310
		Наумова Ю.В.	34, 39
		Новиков А.К.	154, 181
		Новиков Ю.Т.	305
		Носкова Т.С.	16
		Обжерина А.Ю.	41
		Овод А.И.	179
		Озеров А.А.	17
		Ожуневич И.В.	281
		Осешнюк Р.А.	182, 282, 283
		Осипов Г.А.	272
		Остапушенко О.С.	201
		Остров В.Ф.	283
		Островская Р.У.	310
		Ошорова С.Д.	183
		Павликова Е.П.	142
		Павлова Л.И.	124
		Пантелеев С.С.	300
		Пантелеева Л.Р.	41
		Панцуркин В.И.	299
		Панченко Е.П.	34, 39
		Паскачев А.Б.	195
		Пауков С.В.	22
		Пахомов В.П.	312
		Перевозчикова Т.В.	45
		Петров А.Ю.	285
		Петров В.И.	17, 185
		Петухов А.Е.	18
		Пешехонов Д.В.	97
		Пешехонова Л.К.	97
		Пикуза О.И.	81
		Пилюгина М.С.	30
		Писарев В.В.	157, 20
		Поветкин С.В.	28, 49, 99, 170
		Погоня И.Н.	5, 138, 286
		Погорелов В.И.	263
		Поддубный Е.А.	65
		Подтетенев А.Д.	208
		Попова О.И.	251, 267
		Постников С.С.	53
		Прасолов А.В.	186
		Прибылова Н.Н.	49
		Прилуцкий А.В.	42, 47
		Провоторов В.М.	140
		Прозорова В.К.	100
		Пронина Н.В.	100, 110
		Прониченко Л.В.	187
		Проскуренко А.М.	216

Пчелинцев М.В.	102	Солодовников В.В.	82	Черных С.Ю.	179
Раздорская И.М.	84	Стародубцев А.К.	20, 166, 168	Четулян М.И.	116
Раменская Г.В.	18, 24, 29, 288	Степченко А.А.	49	Чеча О.А.	312
Ранцев М.А.	291	Степченко М.А.	202	Чилова Р.А.	42, 47
Рогова Н.В.	17, 185	Страшнов В.И.	11	Чуклин Р.Е.	307
Родзина Е.С.	61	Струговщик Ю.С.	301	Чупахин О.Н.	291
Романченко Е.Ф.	292, 303	Суджибан С.	203	Шабанов П.Д.	206
Романчикова А.А.	170	Сулейманов С.Ш.	26, 63	Шадрина Е.В.	257
Ромашенко О.В.	189	Сурнакова Н.Е.	204	Шайдуллина Л.Я.	120
Росса А.Р.	39	Сычев Д.А.	33, 34, 39, 41, 44, 233	Шан В.Н.	122
Руднев С.Г.	190	Табакаева В.Г.	126	Шаравии Л.К.	30
Рыкова С.М.	240	Таганова Г.М.	211	Шатунова И.В.	128
Рябова Т.В.	105	Талыков А.А.	216	Шахгиреева Л.С.	131, 195
Рябченко Д.С.	99	Танков В.И.	191	Шварц П.Г.	69
Рязанова А.Ю.	185	Таракановская Т.А.	206	Шевердова Е.А.	212
Сарапульцев П.А.	291	Тарасов А.В.	123	Шевцов В.Д.	82
Савельева М.И.	44	Татаринов П.А.	53	Шестаков К.А.	308
Савенко И.А.	248, 251, 297	Терентьева Н.В.	45	Шилов Е.М.	129
Савченко А.Ю.	29	Тилекеева У.М.	114, 207	Шилова Е.В.	244
Садыков М.М.	143	Титова З.А.	106, 108, 111	Ших Е.В.	64, 157, 177, 224
Садыкова А.В.	30	Толмачев А.В.	64	Шлыков В.С.	288
Салихов И.Г.	13	Травников А.Е.	176	Шнайдер Н.А.	30
Сампиева К.Т.	294	Тыртышникова А.В.	292, 303	Шохин И.Е.	309
Сапронов Н.С.	281	Урманбетова А.Д.	86	Шубенина Е.В.	310
Сарапульцев А.П.	291	Ушкалова Е.А.	70	Щенников Э.Л.	26
Сариев А.К.	7	Фарафонова Т.Н.	157, 224	Щербакова Е.И.	226
Саркисова М.К.	33	Фатихов И.М.	305	Эпштейн О.И.	185
Саркисян К.Х.	296	Феоктистова С.И.	199	Юргель Н.В.	66, 68, 70, 124
Сафронов Р.Г.	104, 170	Феоктистова Ю.В.	65	Юшков В.В.	227
Свистунов А.А.	155	Филиппенко Н.Г.	28, 49, 99, 170	Яковлева Л.В.	55
Седых Т.Н.	105	Фомин А.Н.	16	Ярджанов Ш.	307
Сергеева С.А.	185	Французов А.Н.	208		
Сергиенко А.В.	246, 248, 261, 263, 268, 270, 294, 297, 301	Французов В.Н.	176		
Сереброва С.Ю.	20	Фролова О.Е.	208		
Середенин С.Б.	7	Фурин В.А.	305		
Сивков А.С.	22	Фурина Е.А.	305		
Сивков С.И.	22	Хаджиева Б.Р.	210		
Сидоренкова Н.Б.	45, 100, 106, 108, 110, 111, 137, 172, 174, 191, 193	Хныченко Л.К.	281		
Сидорова И.С.	131, 195	Ходжагелдиев Т.	307		
Сизова Е.В.	100, 110	Ходжагельдыев Т.Г.	211		
Сизова Ж.М.	157, 196, 198, 224	Хонина Т.Г.	257		
Сизова О.С.	64	Хохлов А.Л.	16, 76, 93, 212		
Симонов Е.А.	18	Хубиева А.Ю.	66		
Скобцов Д.И.	256	Хубиева М.Ю.	66, 68, 70		
Скобцова Л.А.	256	Цечоева Т.А.	214		
Скоробогатова Т.А.	299	Чаукина С.В.	29		
Слободенюк Е.В.	113	Чеботаренко Н.А.	116		
Смагулова Г.А.	199, 242	Чеботаренко С.Г.	116, 231		
Смирнов В.В.	24	Чегаева Е.П.	59		
Смирнов М.В.	201	Чембарцева И.В.	84, 118		
Смирнова М.В.	25	Чернов С.Ю.	128		
Смусева О.Н.	90	Чернов Ю.Н.	50, 97, 140, 148, 150, 159, 216, 218, 226		
Сокова Е.А.	42, 47	Чернусь Н.П.	220, 222		
Соколов А.Ю.	300				



АРФП основана в 2002 году и объединяет ведущие российские фармпредприятия. Деятельность Ассоциации призвана содействовать повышению конкурентоспособности отечественной фармацевтической отрасли и способствовать интеграции отечественной фармацевтической промышленности в мировой рынок при сохранении и увеличении производственного и финансового потенциала предприятий отрасли. АРФП является членом Торгово-промышленной палаты РФ, активно сотрудничает с профильными федеральными государственными органами власти: Минздравсоцразвития РФ, Минпромторговли РФ, Росздравнадзором, Комитетом Государственной Думы РФ по охране здоровья.

Представители АРФП входят в Совет по развитию фармацевтической и медицинской промышленности при Правительстве Российской Федерации.

По итогам 2007 года АРФП заняла 1 место в номинации «Общественная организация» Открытого конкурса профессионалов фармацевтического рынка «Платиновая Унция».

ООО «Фармацевтическая промышленность» учреждено Ассоциацией Российских фармацевтических производителей (АРФП). ООО «Фармацевтическая промышленность» издает одноименный журнал. Издание отражает взгляды отечественных фармацевтических производственных компаний, выражает определенную и ясную точку зрения на публикации и проблемы отрасли.

Контактные данные: 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3а; Тел.: (495) 231-42-53;

Факс: (495) 231 4254; E-mail: arfp@arfp.ru



Международная фармацевтическая компания «KRKA» входит в число ведущих производителей дженериков Европы, продукция KRKA представлена более чем в 70 стран мира.

Более 40 лет компания «KRKA» поставляет свою продукцию в Россию, направляет большие инвестиции в РФ, участвует в многочисленных социальных и благотворительных проектах. Первый контракт на поставку лекарственных средств в СССР был заключен еще в 1965 г., после выхода «KRKA» на международный рынок. А уже в 1966 г. был заключен 51 контракт и завязались прочные деловые отношения с Советским Союзом. К началу 70-х гг. большая доля поставок в Восточную Европу приходилась на СССР.

На протяжении последних нескольких лет KRKA входит в число ведущих фармкомпаний России. Согласно рейтингу ЦМИ «Фармэксперт», в 2007 г. «KRKA» названа второй из десяти наиболее влиятельных иностранных производственных компаний в РФ, препарат Энап занимает первую строчку рейтинга среди наиболее популярных рецептурных препаратов России, сайт «krka.ru» признан пятым по популярности и проникновению в целевую аудиторию среди веб-сайтов фармацевтических производственных и дистрибьюторских компаний.



Компания ЛАННАХЕР ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ является одним из крупнейших в Австрии производителей фармацевтических препаратов, из которых наиболее известны Тромбо АСС и Нейромультивит.

Тромбо АСС — антиагрегантное средство для профилактики (первичной и вторичной) инфаркта миокарда и инсульта.

Низкое содержание (50 или 100 мг) ацетилсалициловой кислоты является наиболее эффективным и безопасным. Кишечнорастворимая оболочка таблеток Тромбо АСС существенно повышает безопасность при длительном приеме.

Тромбо АСС производится в таблетках по 50 мг и 100 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в упаковке 30 таблеток.

Нейромультивит — таблетированный препарат, заменяющий длительные курсы инъекций витаминов группы В.

Высокое содержание компонентов:

витамин В1 (тиамин) — 100 мг, витамин В6 (пиридоксин) — 200 мг,

витамин В12 (цианокобаламин) — 200 мкг



ЗАО «Мастерфарм» — российская инновационная компания в области разработки, производства и продвижения на отечественном рынке высокоэффективных лекарственных препаратов. Компания имеет 15-летнюю историю успешной деятельности. Под брендом «Мастерфарм» действует на рынке с 2006 года. Сегодня «Мастерфарм» — неотъемлемая часть корпорации, куда входят биотехнологическая инновационная компания ЗАО «Мастерклон» и производственная компания ЗАО «Фармацевтическая фирма «Лекко». В сети представительств и подразделений корпорации во всех регионах страны работает более 400 специалистов. Продукция компании «Мастерфарм» — результат многолетнего инвестирования в перспективные научные исследования в области генно-инженерных разработок, биофармацевтики и создания традиционных лекарственных средств. Все препараты соответствуют отечественным и международным стандартам качества.

Мы плодотворно сотрудничаем с ведущими научными учреждениями страны. Партнерами компании являются НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, НИИ Молекулярной Медицины ММА им И.М. Сеченова, Научный центр психического здоровья РАМН, Московский НИИ психиатрии Росздрава и другие медицинские учреждения в различных регионах России. Компания «Мастерфарм» заботится о своей деловой репутации, следует принципам цивилизованного бизнеса, обязательной частью которых является социальная ответственность.

Контактные данные: Россия, 127473, г. Москва, 1-й Волконский пер., д. 11 стр. 2; Тел.: (495) 781-10-36; <http://www.masterpharm.ru>



Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг» более 11 лет занимается фундаментальными исследованиями в области фармакологии сверхмалых доз и является лидером в этом направлении. Разработаны принципиально новые лекарственные препараты, объединяющие достоинства современной иммунофармакологии и безопасности, присущей гомеопатии. Результатами исследований в этой области стали разработка, промышленный выпуск и внедрение в широкую клиническую практику 8 оригинальных препаратов.

В настоящее время активно используются следующие препараты компании:

- Анаферон и Анаферон детский (профилактика и лечение гриппа и ОРВИ);
- Пропротен (терапия алкоголизма);
- Тенотен (селективный анксиолитик);
- Импаза (лечение эректильной дисфункции);
- Артрофоон (лечение воспалительных заболеваний суставов);
- Афала (терапия доброкачественной гиперплазии простаты).

В 2008 году Компания начала производство нового препарата — Тенотен детский: корректор поведения для детей 3 лет и старше.

Контактные данные: Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9; Тел.: (495) 684-43-33; Факс: (495) 684-43-33; E-mail moffice@materiamedica.ru; <http://www.materiamedica.ru>



Швейцарская компания «Сандоз» является ведущим мировым разработчиком, производителем и поставщиком на рынок высококачественных и доступных по цене лекарственных средств, которые успешно конкурируют с продукцией известных мировых фармацевтических компаний. Основными терапевтическими группами «Сандоз» являются антибиотики, препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также гормональные препараты.



Компания «Фармстандарт» является лидером отечественной фармацевтической промышленности. Согласно данным ЦМИ Фармэксперт Компания «Фармстандарт» занимает первую позицию в коммерческом сегменте рынка и вторую позицию среди всех фармацевтических компаний в России. «Фармстандарт» – единственная отечественная компания, входящая в десятку лидеров на российском фармрынке. Компания «Фармстандарт» выпускает более 200 наименований лекарственных средств для лечения сахарного диабета, дефицита гормона роста, сердечнососудистых, гастроэнтерологических, неврологических, инфекционных, онкологических и других заболеваний. Из них более 90 препаратов входят в «Перечень жизненно-важных лекарственных средств» (ЖНВЛС). Препараты компании хорошо известны россиянам. Лидерами являются Арбидол®, Компливит®, Пенталгин®, Флюкостат®, Коделак®, Фосфоглив®, Амиксин®. В период 2004–2008 гг. разработано и внедрено более 35 новых лекарственных средств. Приоритетными направлениями развития для компании являются генно-инженерные, витаминно-минеральные и противогрибковые препараты, а также препараты для лечения сердечнососудистых, гастроэнтерологических, дерматологических, неврологических и эндокринных заболеваний. Компания активно сотрудничает с ведущими научными учреждениями страны по разработке новых высокотехнологичных лекарственных препаратов.



В 1933 г. аптечное сословие, объединенное в свою хозяйственную организацию «Болгарское Аптечное Кооперативное Общество», начинает строительство первой производственной лаборатории для лекарственных средств в стране.

В 1953 г. все машины для производства таблеточных форм концентрированы в фабрике «Галенус». После национализации фабрика «Галенус» переименована в Химико-фармацевтический завод, преемником которого является сегодняшняя «Софарма».

В сентябре 2000 г. «Софарма» становится частной фармацевтической компанией и объединяет шесть предприятий в современную, динамичную корпоративную структуру: «Софарма» АО, «Унифарм» АО, «Врамед» АО, «Фармахим Холдинг» АО, «НИХФИ» АО, «Ростбалканфарм».

В 2004 г. «Софарма» лицензирует свои производственные мощности согласно европейским требованиям Надлежащей Производственной Практики, с чем обеспечивает для себя стратегические позиции на рынке после 2007 г. В этом же году «Софарма» увеличивает свой производственный капитал благодаря присоединению «Българска Роза — Севтополис» АО.

В 2006 г. «Софарма» стартирует проектирование и построение нового высокотехнологического таблеточного завода для производства твердых лекарственных форм, с удвоенным капиталом и инвестиционным потенциалом 40 млн. евро. Все деятельности, связанные с проектированием, строительством и валидацией, подчинены Европейским стандартам для фармацевтического производства и согласованы с Исполнительным агентством по лекарствам.

В 2007 г. «Софарма» сделала очередной шаг в модернизации и расширении производственных мощностей в таблеточном производстве в «Българска роза — Севтополис» — Казанлък. Официальное открытие нового завода для производства фармацевтических субстанций состоялось в 2008 г.

Со своей 75-летней историей, сегодня «Софарма» является символом болгарского успеха.



STADA CIS — российский холдинг в составе международного концерна STADA, образован в результате объединения и реструктуризации бизнесов фармацевтических компаний НИЖФАРМ и МАКИЗ-ФАРМА.

Холдинг включает компании трех направлений:

STADA PharmDevelopment — разработка лекарственных средств. Создана на базе R&D-центров компаний НИЖФАРМ и МАКИЗ-ФАРМА. На сегодняшний день штат компании составляет около 130 сотрудников, из которых 15 — имеют ученую степень.

STADA Marketing (Россия), STADA Ukraine, STADA Central Asia (Казахстан, Узбекистан) — маркетинг и продажи

НИЖФАРМ (Нижний Новгород), МАКИЗ-ФАРМА (Москва), СКОПИНФАРМ (Рязанская обл.) — производство лекарственных средств

Все производственные площадки холдинга соответствуют стандартам GMP.

На сегодняшний день, объединенный продуктовый портфель STADA CIS включает более 100 наименований лекарственных препаратов различных АТС-классов и форм выпуска.

По данным ЦМИ «Фармэксперт», объединенная компания занимает второе место среди российских фармпроизводителей по объему выпуска продукции по итогам 2008 года, занимая долю в 11,16% от всего объема российского фармацевтического производства.



ООО «ГАЛЕНА ФАРМА»,
входит в Группу компаний
«TEVA»

«Teva Pharmaceutical Industries Ltd.» была основана более 100 лет назад на территории современного Израиля. В настоящее время компания является крупнейшим производителем генерических лекарственных средств в мире и входит в число 20-и крупнейших международных фармацевтических компаний. История Teva в России началась в 1995 года, с тех пор компания принимает самое активное участие в решении сложных социально-значимых проблем российского здравоохранения.

В декабре 2008 г. в состав Группы компаний Teva вошла компания Pliva. Сегодня продуктовый портфель объединенной компании в России насчитывает более 100 различных препаратов в таких областях, как кардиология, пульмонология, неврология, психиатрия, остеопороз, эндокринология, инфекционные заболевания, гастроэнтерология, онкология и др. Кроме того, мы предлагаем широкий ассортимент безрецептурных препаратов, среди которых Ново-Пассит®, Гастал®, Стоптуссин, Стоптуссин — Фито, Санорин, Стопангин®, Йокс®, Ревалид и Рыбий Жир.

Предоставляя эффективные и безопасные лекарственные средства высокого европейского качества, Teva вносит свой вклад в увеличение доступности качественного лечения для миллионов пациентов в России.

Контактные данные: Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, бизнес-центр «Конкорд»
Тел.: (495) 644-22-34, Факс: (495) 644-22-35/36; E-mail: info@teva.ru, http://www.teva.ru