



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2010, том 19, номер 6. 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*

Д.Ж.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.ИВАГКИН *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**

НАУЧНЫЙ СОВЕТ

1. Белоусов Юрий Борисович – заведующий кафедрой клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова, доктор медицинских наук, член-кор. РАМН, профессор (Москва)
2. Бюргер Эдвард Дж. (Edvard J. Burger) – директор Евразийской медицинской образовательной программы, директор Института анализа политики здравоохранения (Вашингтон, США)
3. Гараев Рамил Суфияхметович – заведующий кафедрой фармакологии Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, академик АН РТ, профессор (Казань)
4. Дьяконов Герман Сергеевич – ректор Казанского государственного технологического университета, доктор химических наук, член-кор. АН РТ, профессор (Казань)
5. Зиганшин Айрат Усманович – проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой фармакологии фармацевтического факультета Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
6. Зиганшина Лилия Евгеньевна – заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
7. Зыятдинов Камиль Шагарович – ректор Казанской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
8. Калетина Наталья Ивановна – профессор кафедры «Экспертиза в допинг и наркоконтроле» Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, действительный член Российской академии медико-технических наук (РАМТН), доктор биологических наук (Москва)
9. Лексчин Джоэл – профессор, Университет Йорка (Торонто, Канада)
10. Лепяхин Владимир Константинович – руководитель Федерального Центра мониторинга безопасности лекарств, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, член-кор. РАМН, профессор (Москва)
11. Мансфилд Питер (Peter Mansfield) – директор Международной организации специалистов здравоохранения и ученых «Здоровый скептицизм» (Аделаида, Австралия)
12. Менделевич Владимир Давидович – заведующий кафедрой медицинской и общей психологии Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
13. Менкес Дэвид (David Menkes) – Международная организация независимых лекарственных биолетелей (Новая Зеландия)
14. Михайлова Диана Олеговна – директор Департамента фармацевтического рынка и рынка медицинской техники Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
15. Моисеев Валентин Сергеевич – заведующий кафедрой факультетской терапии Российского университета дружбы народов, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
16. Петров Владимир Иванович – ректор Волгоградского государственного медицинского университета, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
17. Резник Владимир Саввич – заместитель директора Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, доктор химических наук (Казань)
18. Сайткулов Камиль Ильясович – генеральный директор издательской группы ГЭОТАР-Медиа (Москва)
19. Сафиуллин Рустэм Сафиуллович – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по РТ, заведующий кафедрой управления и экономики фармации Казанского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук, профессор (Казань)
20. Середенин Сергей Борисович – директор НИИ фармакологии имени В.В.Закусова РАМН, президент Российского научного общества фармакологов, председатель научного совета по фармакологии РАМН, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

21. Сабирзянов Айдар Назимович – профессор кафедры теоретических основ теплотехники Казанского государственного технологического университета, доктор технических наук, профессор (Казань)
22. Синяшин Олег Герольдович – директор института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Председатель КазНЦ РАН, доктор химических наук, академик РАН, профессор
23. Созинов Алексей Станиславович – ректор Казанского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
24. Сулейманов Салават Шейхович – ректор Института повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края, доктор медицинских наук, профессор (Хабаровск)
25. Сычев Дмитрий Алексеевич – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук (Москва)
26. Улумбекова Гузель Эрнестовна – исполнительный директор Ассоциации профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи, генеральный директор ООО «Комплексный медицинский консалтинг» (Москва)
27. Фаляхов Инил Фаляхович – заведующий кафедрой ХТОСА Национального исследовательского университета КГТУ (КХТИ), профессор, доктор химических наук (Казань)
28. Фаррахов Айрат Закиевич – Министр здравоохранения Республики Татарстан, кандидат медицинских наук, доцент (Казань)
29. Фролов Максим Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, ответственный секретарь Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России по специальности «Клиническая фармакология»
30. Хабриев Рамил Усманович – председатель исполнительного совета Российского антидопингового агентства РУСАДА, член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
31. Хогерзайл Ханс В. (Hans V. Hogerzeil) – директор Департамента основных лекарств и лекарственной политики Всемирной Организации Здравоохранения (Женева, Швейцария)
32. Хубиева Марьям Юнусовна – начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Росздравнадзора, кандидат фармацевтических наук, доцент (Москва)
33. Чучалин Александр Григорьевич – директор Московского НИИ пульмонологии, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
34. Яворский Александр Николаевич – руководитель Научно-аналитического отдела ФГУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
35. Якушев Ильгизар Алялtdинович – заместитель генерального директора ОАО «Татнефтехиминвест-холдинг», доктор технических наук, профессор
36. Яруллин Рафинат Саматович – Генеральный директор ОАО «Татнефтехиминвест-холдинг», кандидат технических наук, доктор химических наук, Председатель научно-технического совета ОАО «Татнефтехиминвест-холдинг»

СОДЕРЖАНИЕ

- 9 Лекарственная информация в государственной политике и регуляции лекарственных средств
- 61 Информация о механизме действия – качественному клиническому применению лекарств
- 97 Качество медицинской информации для повышения квалификации медицинских работников
- 107 Лекарственная информация в клинической практике
- 170 Качественное (рациональное) использование лекарственных средств
- 184 Фармаконадзор, безопасность лекарственных средств
- 198 Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика
- 231 Лекарственная информация в спорте и здоровом образе жизни
- 241 Лекарственная информация во взаимоотношении с обществом: этические аспекты, проблемы и международный опыт
- 253 Синтез и технологии получения лекарственных веществ и форм



Дж. Лексчин

Заказывает ли музыку тот, кто платит: фармацевтические компании и медицинское знание

Школа управления и политики здравоохранения
в Йоркском университете, кафедра семейной медицины
и общественного здоровья Университета Торонто (Канада)

Фармацевтические компании финансируют большую часть клинических исследований лекарств. Неудовлетворительные результаты этих исследований могут оказать негативное влияние на продажу медикаментов. Предшествующее исследование показало, что исследование, финансируемое компанией, вероятнее всего, приведет к положительным результатам, в отличие от исследований с любым другим субсидированием. Цель данной публикации — исследовать возможные пути, приводящие к смещению результатов исследований с использованием конкретных примеров из опубликованной литературы.

К смещениям могут привести различные меры и способы, в том числе выбор сравниваемого препарата, многократные публикации положительных исследований и отсутствие публикаций по исследованиям с отрицательными результатами, иное толкование данных, предоставляемых в регуляторные агентства, противоречия между результатами и заключениями, конфликт интересов, приводящий к положительным заключениям, скрытое авторство статей и использование «заправочных» испытаний. К настоящему времени усилия сдержать смещение результатов сосредоточились в основном на введении более строгих правил в отношении конфликта интересов и регистрации клинических испытаний. Однако пока нет доказательств, что меры, предпринятые до настоящего времени, остановили смещение клинических исследований или хотя бы замедлили этот процесс.

Экономическая теория предполагает, что фирмы попытаются оказать влияние на доказательную базу везде, где выгода будет превышать их затраты. Примеры, показанные здесь, подтверждают то, что подсказывает теория. Чтобы обуздать и остановить те смещения, которые мы увидели, необходимо изменить парадигму способов рассмотрения взаимоотношений между фармацевтическими компаниями и информацией.

Перевод на русский язык: Е.В. Юдина.

Г.В. Хогерзайл

Основные лекарственные средства и права человека: чему они учат друг друга?

Департамент основных лекарств и лекарственной политики,
Всемирная организация здравоохранения, Женева (Швейцария)

Резюме

Большинство стран мира приняло, по меньшей мере, одно глобальное или региональное соглашение или договор, подтверждающие право на здоровье. После долгих лет дискуссий на международном уровне о правах человека многие правительства в настоящее время движутся в направлении практического осуществления своих обязательств. Практический пример может помочь тем правительствам, которые определили своей целью трансформацию своих обязательств, определяющихся международными соглашениями, в практику. Программа основных лекарств ВОЗ является примером того, как может быть достигнут этот перевод юридических принципов в практическое осуществление. Эта программа с самого своего возникновения в 1980-е гг. соответствовала принципам прав человека благодаря своей направленности на доступность основных лекарств. В статье представлен краткий обзор того, как международные инструменты по правам человека упоминают доступность основных лекарств, а также предлагаются пять ключевых вопросов для оценки ситуации правительствами и практические рекомендации для правительств. Эти рекомендации включают отбор основных лекарств, участие в программе развития, механизмы для прозрачности и ответственности (подотчетности), равную доступность для уязвимых групп населения и механизмы взыскания (сатисфакции).

Bulletin of the World Health Organization. — 2006. — Vol. 84. — P. 371–375.

Публикуется с разрешения автора.

Введение

Основные лекарства. Начиная с 1970-х гг. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступает за равную доступность основных компонентов здравоохранения посредством концепций первичной помощи и

основных лекарств. Первый *Модельный список основных лекарств* 1977 г. предшествовал знаменитой Алма-Атинской декларации 1978 г. «Здоровье для всех», что признано одним из самых мощных достижений ВОЗ в области общественного здоровья. Основные лекарства — это те, которые удовлетворяют приоритетные потребности здоровья населения. Они отбираются на основании распространенности заболеваний, доказательств эффективности, безопасности и сравнительной затратной эффективности. Основные лекарства предназначены быть всегда в наличии в необходимых количествах в соответствующих лекарственных формах, гарантированного качества по цене, которую индивидуальный пациент и общество в целом могут себе позволить [1]. С 1977 г. концепция основных лекарств стала действительно глобальной. На стыке веков более 150 стран имели национальные списки основных лекарств и более 100 стран — национальную лекарственную политику. Хотя первоначально концепция основных лекарств была нацелена на развивающиеся страны, она все более и более применима для стран со средним и высоким доходом [2].

Права человека

Права человека касаются отношений между государством и индивидуумом, порождая права индивидуума и обязательства государства. Содействие правам человека является одной из главенствующих целей Организации Объединенных Наций (ООН), что определяет работу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), что закреплено в ее конституции и Хартии ООН. Права человека законодательно гарантированы международными, региональными и национальными законами о правах человека, что защищает индивидуумов и группы людей против действий, которые вмешиваются в фундаментальные свободы и человеческое достоинство. Большинство прав человека взаимосвязаны. Например, право на здоровье тесно связано с правом на жизнь и необходимо для реализации большинства других прав человека. Свобода от дискриминации является фундаментом всех прав человека. Большинство стран мира приняли, по меньшей мере, один глобальный или региональный договор или соглашение, подтверждающие право человека на здоровье. Более 150 стран стали странами — участницами Международного соглашения об экономических, социальных и культурных правах, более 100 стран включили право на здоровье в свои национальные конституции [3]. В дополнение к этому в сентябре 2005 г. все страны — члены ВОЗ приняли решение интегрировать продвижение и защиту прав человека в ранг национальной политики и поддерживать дальнейшее определение проблемы прав человека как основного направления всей системы ООН. По прошествии многих лет международных дискуссий по правам человека многие правительства теперь движутся в направлении практического исполнения своих обязательств.

Основные лекарства и права человека

Дебаты по проблеме прав человека, в которых доминировали праведы, специализирующиеся на правах человека и фокусирующиеся на принципиальных пунктах, теперь должны перейти в плоскость практического исполнения. Это выражается в трех основных положениях.

Во-первых, дискуссия о строгих правовых принципах теперь должна двигаться в направлении политического процесса, который может развиваться только на основе компромисса.

Во-вторых, как выразил это Амартия Сен, «богатство практики также критически важно для понимания концепции и глубины проблемы прав человека» [4].

В этом отношении Программа действий ВОЗ по основным лекарствам (Программа) предлагает многое. Ее последовательный фокус на устойчивой (жизнеспособной) всеобщей доступности основных лекарств через разработку национальной лекарственной политики всегда соответствовала принципам прав человека — принципам отсутствия дискриминации, заботы о бедных и обездоленных. Это также относится к фокусированию на порядке во власти (надлежащем управлении). Например, тщательный отбор основных лекарств, полное соответствие требованиям качества, управление закупками и рациональное использование — все эти компоненты служат оптимизации ценности (использования) правительственных фондов и, таким образом, поддерживают и дают возможность правительствам сделать эти основные службы доступными каждому.

Другими аспектами работы Программы в фокусе на порядок во власти (надлежащее управление) и в достижении этой цели являются стандартные процедуры для мониторинга неравенства в фармацевтической ситуации и управление инструментами для оценки и уменьшения уязвимости к коррупции. ВОЗ также поддерживает равную доступность посредством своей нормативной деятельности в области лекарственных средств. Например, опережающая (упреждающая) разработка глобальных стандартов качества, международная программа преквалификации и диссеминация информации по источникам и ценам, регуляторный и патентный статус приоритетных лекарств для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита — СПИДа/ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии — способствовали развитию качественного производства в развивающихся странах, повысили доступность и конкурентность и снизили цены. Стандартная методология ВОЗ/НАИ (Health Action International — Международная программа действий за здравоохранение) по обзору цен на лекарства сделала возможным для бесчисленного числа неправительственных организаций в развивающихся странах измерять доступность, потребительские цены («из кармана») и финансовую доступность основных лекарств [6]; вытекающие из этого национальные дискуссии по лекарственной политике часто приводили к увеличе-

нию финансовой доступности и более справедливой (равноправной) доступности лекарств.

В-третьих, все программы развития, включая национальные программы по основным лекарствам, должны гарантировать, что все аспекты подхода, основанного на правах человека, реализованы на практике. Некоторая практическая информация в этой связи может помочь правительствам, которые нацелены на перевод своих международных договорных обязательств в программы здравоохранения, основанные на правах человека, для пользы своего населения. После краткого обзора существующих правовых инструментов фокусом этой статьи становится третий аспект (положение, компонент): в каком отношении программа, основанная на правах человека, лучше, чем просто хорошая программа общественного здоровья?

Правовые инструменты по правам человека и здравоохранение

Конституция ВОЗ (1946) утверждает (определяет, формулирует): «Обладание наивысшим возможным уровнем здоровья является одним из фундаментальных прав каждого человека, без различия по расовому, религиозному признакам, по политическим убеждениям, экономическому или социальному статусу» (*Вставка 1*).

Статья 25.1 Всеобщей декларации прав человека (1948) формулирует: «Каждый имеет право на стандарт жизни, адекватный для здоровья индивидуума и его семьи, включая пищу, одежду, жилище, медицинскую помощь и необходимые социальные службы». Фундаментальное право на обладание наивысшим возможным уровнем здоровья (далее – право на здоровье) было вновь закреплено в 1978 г. Алма-Атинской декларацией и широко признано многими другими международными [7–9] и региональными [10–12] инструментами по правам человека. Вслед за Всеобщей декларацией прав человека 2 последующих международных договора 1966 г. более детально формулируют практические выводы по правам человека: Международное соглашение по гражданским и политическим правам (the International Covenant on Civil and Political Rights, ICCPR) и Международное соглашение по экономическим, социальным и культурным правам (the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, ICESCR). Последнее Соглашение является базисом правовых обязательств в области здоровья. Страны-участницы ICESCR «признают право каждого на обладание наивысшим возможным уровнем физического и психического здоровья». В статье 12.2 ICESCR приводится список шагов, которые страны-участницы должны предпринять для достижения полной реализации этого права, включая право на материнское, детское и репродуктивное здоровье, здоровую естественную окружающую среду и среду рабочей обстановки, профилактику, лечение и контроль заболеваний и «создание условий, гаран-

тирующих доступность всей медицинской помощи и медицинского внимания в случае заболевания».

Доступность основных лекарств как часть осуществления (реализации) права на здоровье

Исполнение Соглашения ICESCR, которое является обязательным для своих более чем 150 стран-участниц, контролируется Комитетом по экономическим, социальным и культурным правам, которые регулярно издает официальные, но не обязательные комментарии для разъяснения сущности и содержания прав индивидуума и обязательств государства. Например, в Генеральном комментарии № 14 от мая 2000 г. [13] Комитет определил, что медицинская служба в соответствии со Статьей 12.2 (d) ICESCR включает обеспечение основными лекарствами «в соответствии с определением Программы действий ВОЗ по основным лекарствам».

Поступательная реализация и безотлагательные обязательства

Важно отметить, что право на здоровье не может быть осуществлено (исполнено) на следующий день (буквально – за ночь), так как недостаток ресурсов может помешать странам-участницам выполнить свои прямые обязательства незамедлительно. Поэтому принцип «поступательной реализации» признает ограниченность имеющихся ресурсов (*Вставка 2*). Однако Соглашение налагает на страны-участницы два *безотлагательных обязательства*.

1-е: страны-участницы должны гарантировать, что право на здоровье будет реализовано без дискриминации любого рода (Статья 2.2).

2-е: страны-участницы должны гарантировать, что предпринимаются обдуманые, целенаправленные и конкретные шаги (Статья 2.1) в направлении полной реализации Статьи 12.

Имеется жесткая презумпция о недопустимости ретрогрессивных мер, что означает, что как только государство начинает предпринимать шаги в направлении осуществления права на здоровье, они не могут быть отозваны (от них нельзя отказаться) [14].

Практические выводы для программ по основным лекарствам

Для многих стран совокупность международных соглашений по правам человека и национальных конституционных положений создали правовое поле для обеспечения доступности основных лекарств. Хотя концепция основных лекарств уже была приведена в соответствие с принципами прав человека, следующие практические рекомендации могут помочь правительствам, взявшим на себя такие обязательства, и ответственным лицам, определяющим политику здравоохранения, перевести правовые тексты в прагматические действия.

Вставка 1. Конституция Всемирной организации здравоохранения (1946), вводные положения

«Страны-участницы этой Конституции декларируют, что, следуя Хартии ООН, следующие принципы являются основополагающими для счастья, гармонических отношений и безопасности всех народов. Здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не простое отсутствие болезни или немощи... Обладание наивысшим возможным уровнем здоровья является одним из фундаментальных прав каждого человека без различия по расовому, религиозному признакам, по политическим убеждениям, экономическому или социальному статусу. Правительства несут ответственность за здоровье своих народов, которая может быть реализована только через обеспечение адекватных мер по здравоохранению и социальной защите».

Подход к развитию кооперации, основанный на правах человека

Первым общим принципом подхода, основанного на правах человека, является то, что общий процесс развития должен быть в согласии (совместим) с правами человека. Это означает, что нормы, стандарты и принципы международной системы прав человека должны быть интегрированы в планы, политику и процесс развития. Основные принципы того, что теперь именуется «подходом, основанном на правах человека» (*Вставка 3*) включают партнерство (совместная работа), ответственность и подотчетность, отсутствие дискриминации, внимание к уязвимым группам и открытую связь с инструментами прав человека.

Подход, основанный на правах человека, в программах по лекарствам

Второй общий принцип заключается в том, программы по лекарственным средствам и лекарственная политика должны соответствовать подходу, основанному на правах человека.

Последствия для прав человека любых новых инициатив в области лекарственных средств – лекарственной политики, законодательства или программ, должны быть заранее оценены. Имеются специальные способы, которыми подход, основанный на правах человека, может укрепить национальную программу по основным лекарствам. Эти способы представлены здесь в виде пяти простых вопросов, которые можно использовать для оценки ситуации в стране или программе.

1. Какие основные лекарства предусмотрены правами человека?

Общий Комментарий № 14 к ICESCR отсылает к праву на основные лекарства «в соответствии с определением Программы действий по основным лекарствам ВОЗ» и в параграфе 12а он отсылает к Модельному

списку основных лекарств ВОЗ [1]. В соответствии с этим определением, точное отнесение лекарств к категории основных является ответственностью каждой страны, поэтому национальные перечни основных лекарств должны использоваться в каждой стране для определения минимальных потребностей. Если не существует такого национального перечня, первым шагом является его разработка. Для ситуаций, выходящих за рамки национальных правительств, таких как морские суда, лагеря-убежища, специальные списки основных лекарств были разработаны ВОЗ и соответствующими заинтересованными организациями [15].

Предлагаемые вопросы для оценки. Признает ли национальная конституция или другой национальный закон право каждого на обладание наивысшим возможным уровнем здоровья? Существуют ли законы, которые обозначают ответственность правительства за гарантию равноправного доступа к основным лекарствам? Имеется ли национальный перечень основных лекарств, обновленный в течение последних 2 лет?

2. Были ли осуществлены консультации со всеми получателями программ по лекарственным средствам?

Истинное участие означает, что с получателями программ и результатов применения национальной лекарственной политики проводятся консультации по решениям, которые отражаются на них. Кроме обычных партнеров по дискуссиям, таких как центральное правительство, университеты и профессиональные ассоциации, другими важными получателями, с которыми необходимо консультироваться, являются сельские жители, неправительственные организации, пациенты, группы потребителей, и представители уязвимых групп населения, перечисленные в 4 (*см. ниже*).

Предлагаемые вопросы для оценки. Имеется ли национальная лекарственная политика, которая была обновлена в последние 10 лет? Были ли проведены консультации с организациями пациентов и сельскими жителями при разработке национальных программ по лекарственным средствам и лекарственной политики?

3. Имеются ли механизмы для прозрачности и подотчетности?

Задачи программ в области лекарственных средств и лекарственной политики должны быть ясными, а обязательства правительства уважать, защищать и исполнять право на здоровье должны быть четко сформулированы в соответствии с любыми связывающими обязательствами применимых международных договоров (*Вставка 2*). Индикаторы и целевые показатели должны быть идентифицированы и использованы для мониторинга поступательной реализации всеобщей доступности основных лекарств. Национальная лекарственная политика должна обозначить роли и ответственности всех заинтересованных участников, прописать механизмы отчетности, привлечения к ответственности всех сторон.

Предлагаемые вопросы для оценки. Описывает ли национальная лекарственная политика обязательства различных участников – заинтересованных сторон? Имеются ли исходные данные и целевые показатели по доступности основных лекарств, относительно которых можно измерять прогресс?

4. Все ли уязвимые группы имеют равный доступ к основным лекарствам? Как это становится известно?

К основным уязвимым группам относятся дети (особенно девочки), женщины, лица, живущие в бедности, сельской местности, местное население, национальные (этнические, религиозные, языковые) меньшинства, внутренне перемещенные лица, пожилые, инвалиды и заключенные. Гарантия равноправия и свободы от дискриминации начинается со сбора статистической информации по доступности основных лекарств в разбивку для каждой из этих групп. Такая статистика важная для создания уровня осведомленности среди определяющих политику, для выявления уязвимых групп, которые нуждаются в специальном внимании, и мониторинга прогресса на пути к всеобщей доступности. Абсолютный минимум в этом отношении состоит из статистики, разделенной по полу, и целенаправленным отдельным обзором доступности в уязвимых группах.

Вставка 2. Продвижение и защита права на здоровье в Южной Африке

Конституция Южной Африки [16] примечательна своей простотой и ясностью в отношении права на здоровье. В разделе 27 она отмечает, что каждый имеет право на доступность служб здравоохранения и социальной безопасности и что государство должно принимать разумные законодательные и другие меры в рамках имеющихся ресурсов для достижения поступательной реализации каждого из этих прав. В 1998 г. правительство издало Национальный план действий по защите и продвижению прав человека [17], признавая, что реализация социоэкономических прав требует общественных затрат для удовлетворения базовых потребностей, развития инфраструктуры, продвижения роста и стимуляции создания рабочих мест. В своем предисловии президент Нельсон Мандела писал: «Как получатели международных настойчивых требований о том, что права человека – это права всех людей везде, народ Южной Африки гордится своим участием посредством этого плана действий в международном движении по продвижению и защите прав человека».

Предлагаемые вопросы для оценки. Имеется ли отдельная статистика (в разбивку) по доступности лекарств для девочек, мальчиков, женщин и мужчин, для городского и сельского населения? Доступны ли основные лекарства в тюрьмах? Имеются ли обучающие материалы и информацию о лекарственных средствах на всех этнических языках?

Вставка 3. Справедливость как право, а не милость

Подход, основанный на правах человека, описывает ситуации не просто в терминах человеческих потребностей или требований развития, но в терминах обязательств общества отвечать на неотъемлемые права индивидуумов; дает возможность людям требовать справедливости как права, а не милости; дает обществам моральное основание просить международной помощи при необходимости. *Кофи Аннан, генеральный секретарь ООН.*

5. Существуют ли гарантии и механизмы взыскания (сатисфакции) в случае нарушений прав человека?

Доступность основных лекарств наилучшим образом гарантируется разработкой и исполнением лекарственной политики и программ, основанных на правах человека, как описано выше. Однако в случаях неоправданно медленного прогресса возможности для апелляций и взысканий также необходимы как крайнее средство. Недавнее исследование ВОЗ показало, что тщательное ведение судебного процесса становится одним дополнительным механизмом для воодушевления правительств выполнять свои обязательства – конституционные и вменяемые международными соглашениями в отношении права на здоровье и доступность основных лекарств (*Вставка 4*).

Предлагаемые вопросы для оценки. Имеются ли правовые механизмы, используются ли они для жалоб по поводу отсутствия доступности основных лекарств?

Выводы

Многие программы по основным лекарствам и варианты лекарственной политики основаны на принципах прав человека, они могут внести ценный вклад и опыт в международное сообщество по правам человека по реализации его задач практического применения прав человека. Национальные программы в области лекарственных средств могут быть использованы для продвижения доступности основных лекарств как части поступательной реализации права на здоровье. Правительства и ответственные за принятие политических решений могут максимизировать степень этого продвижения принятием следующих мер:

- гарантировать конституциональное и другие правовые положения по реализации фундаментального права на обладание наивысшим возможным уровнем здоровья, права на жизнь и права на отсутствие дискриминации;
- обозначить обязательства правительства и других заинтересованных сторон в отношении социального благополучия, обеспечения служб здравоохранения и доступности основных лекарств с акцентом на уязвимые группы;
- разработать и внедрить национальную политику в области лекарственных средств для исполнения этих обязательств, а также собирать статис-

- тику в разбивку по полу и уязвимым группам для мониторинга доступности основных лекарств;
- создать необходимые законодательные инструменты для принудительного исполнения и взыскания;
 - регулярно докладывать (например, каждые 5 лет) о поступательной реализации права на здоровье с использованием статистических данных в разбивку по группам населения по доступности основных лекарств. Программа ВОЗ по основным лекарствам готова помочь всем государствам-членам и неправительственным организациям в проведении такой оценки и укреплении на этой основе их национальных программ по основным лекарствам.

Вставка 4. Судебные процессы в 12 странах низкого и среднего дохода

Проведен анализ судебных случаев из 12 стран низкого и среднего дохода, в которых доступность основных лекарств была заявлена со ссылкой на право на здоровье. Половина из этих случаев имела отношение к спасающему жизни лечению ВИЧ-инфекции/СПИДа. Во многих случаях доступ к основным лекарствам как часть реализации права на здоровье действительно мог быть принудительно обеспечен через судебные процессы; опыт в большинстве случаев поступает из стран Центральной и Латинской Америки. Успех был в основном связан с конституционными положениями по праву на здоровье, поддержанными договорами по правам человека. Другими факторами успеха были связь между правом на здоровье и правом на жизнь и поддержка общественными неправительственными организациями. Индивидуальные случаи породили прецеденты в группах населения, право на здоровье не было ограничено лимитами покрытия социальной безопасности, и политика правительств была успешно подвергнута вызову в суде. Исследование сделало вывод, что искусное ведение судебного процесса может помочь обеспечить выполнение правительствами своих договорных обязательств. Это особенно ценно в странах, в которых системы социальной безопасности все еще в процессе разработки. В некоторых странах с более зрелыми системами социальной безопасности,

таких как Коста-Рика, Колумбия и Бразилия, конституциональными обязательствами, относящимися к праву на здоровье, иногда имели место злоупотребления в целях предъявления требований о доступе к лекарствам, которые были специально исключены из схем возмещения затрат соответствующими экспертными комитетами на основании их профиля безопасности и затратной эффективности. Недавний случай с медсестрой, борющейся за право получения противоракового лекарства, еще не одобренного для возмещения затрат в Великобритании, доказывает, что этот вопрос в равной степени актуален для развитых стран. Механизмы взыскания через суды служат жизненно важной функцией, но должны быть использованы как последнее прибежище. Предпочтительнее, чтобы ответственные за политику здравоохранения обеспечивали, что стандарты прав человека являются основным руководством для разработки политики здравоохранения и его программ с самого начала [18].

Конкурирующие интересы отсутствуют.

1. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee 2005 including the 14th Model List of Essential Medicines. – Geneva: WHO, 2006 (WHO Technical Report Series, No.933). Available from URL: <http://www.who.int/medicines>.
2. Hogerzeil H.V. The concept of essential medicines: lessons for rich countries // *BMJ*. – 2004. – Vol. 329. – P. 1169–1172.
3. United Nations High Commissioner for Human Rights database of signed/ratified treaties. Available from URL: <http://www.unhchr.ch>.
4. Sen A. Elements of a theory of human rights // *Philosophy Public Affairs*. – 2004. – Vol. 32. – P. 315–356.
5. World Health Organization. Medicine prices – a new approach to measurement. – Geneva: WHO, 2003.
6. Available from URL: <http://haiweb.org/medicineprices>.
7. International Convention on the Elimination of All Forms of Racial Discrimination. Article 5 (e) (iv) 1965.
8. Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women. Articles 11.1 (f) and 12 1979.
9. Convention on the Rights of the Child. Article 24 (1989).
10. European Social Charter. Article 11 (revised) 1965.
11. African Charter on Human and Peoples' Rights. Article 16 (1981).
12. Additional Protocol to the American Convention on Human Rights in the Area of Economic, Social and Cultural Rights. Article 10 (1988).
13. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. The right to the highest attainable standard of health. 11/08/2000. E/12/2000/4, CESCR General Comment 14, para 12(a).
14. General Comment 3, para 9; General Comment 3, para 45.
15. The Interagency Emergency Health Kit 2006. – Geneva: World Health Organization, 2006.
16. Available from URL: http://www.oefre.unibe.ch/law/icl/sf_indx/html, section 27.
17. The National Action Plan for the Promotion and Protection of Human Rights. – Pretoria: Republic of South Africa, 1998.
18. Hogerzeil H.V, Samson M., Vidal Casanovas J., Rahmani L. Access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health – is it enforceable through the courts? // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 305–311.

Перевод на русский язык: Л.Е. Зиганшина.



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ В ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКЕ И РЕГУЛЯЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Гурбани Нирмал Кумар

Разоблачение фармацевтического продвижения путем использования информации о ценах в целях увеличения доступности лекарственных средств в Раджастане

Департамент фармации, Институт общественного здоровья, Джайпур (Индия)

Введение. Индия воспринимается как «аптека для бедных» в связи с ее все возрастающим значением производителя качественных лекарств мирового масштаба. Индийская фармацевтическая промышленность сделала огромные успехи, и сегодня она занимает 4-е место по объемам на глобальном фармацевтическом рынке. Однако, согласно сведениям ВОЗ, в Индии только одной трети населения доступны основные лекарства, при этом 79% расходов на лекарства население покрывает из собственного кармана. Другими причинами проблемы доступности лекарств являются расходы на лекарства, которые составляют 40–80% стоимости лечения. Расходы на здравоохранение – это вторая наиболее распространенная причина неплатежеспособности населения сельской местности (задолженности населения). Более 40% из них при госпитализации вынуждены занимать деньги или продавать активы, из-за высокой стоимости только одной госпитализации 35% населения опустится на уровень ниже черты бедности, а более 23% больных никогда не консультируются с врачами из-за полного отсутствия средств на это. Согласно ВОЗ, доступность лекарств зависит от четырех главных принципов:

- рациональный отбор и использование;
- доступные цены;
- жизнеспособное финансирование;
- надежная система здравоохранения.

Большинство людей не получает назначенные лекарства в медицинских учреждениях и вынуждены покупать их в частных медицинских аптеках. Врачи и фармацевты используются фарминдустрией с использованием нездоровых и неэтичных методов в качестве инструментов для продвижения более дорогих торговых марок, даже когда имеются менее дорогостоящие торговые марки, или дженерики. Назначение не жиз-

ненно важных лекарств, полипрагмазия и нерациональное использование являются общими проблемами использования лекарств. Регуляторный контроль слаб. На рынке присутствуют более 100 000 лекарственных препаратов, соответствующих примерно 550 наименованиям активных фармацевтических ингредиентов (API). Из 300 самых продаваемых лекарств на индийском рынке только 25% относятся к перечню основных лекарств. Согласно продажам фармацевтической промышленности, наиболее распространенной проблемой здравоохранения Индии является не анемия, а дефицит В-комплекса! Продажа болезни и «Корпоративное конструирование болезни» настолько необузданны, что большинство показаний к применению, не разрешенных в западных странах, появляются у индийских продуктов. Механизм регулирования цен, несмотря на его наличие, постепенно становился настолько слабым под влиянием промышленности, что привело к огромному разбросу опубликованных максимальных розничных цен (MRP) лекарств, содержащих одни и те же самые компоненты, производимые различными фармацевтическими компаниями как *брендированные дженерики*. Например, различные бренды и брендированные дженерики инъекционного средства Амикацин продаются на рынке в широком диапазоне цен, доходящих до 70 рупий (MRP); это происходит при фактической стоимости примерно 8 рупий на оптовом рынке (1\$ = 45 рупий). Подобная ситуация распространена в отношении большинства лекарств. Производителям разрешено продавать 2–3 бренда/брендированного дженерика одного действующего вещества (API) по различным максимальным розничным ценам (MRP), чтобы выполнить их маркетинговые планы. Закупочные цены через систему открытых тендеров в государственном секторе наиболее распространенных лекарств составляют всего 5% от максимальной розничной цены (MRP).

Индия – федеральное государство, состоящее из 32 штатов с вопросами «здоровья» на повестке дня, и Раджастан – один из самых больших штатов с населением более 60 млн человек. Шитторгар – один из районов штата Раджастан.

Цель. Принимая во внимание информацию о ценах и обзор оптовых цен и опубликованных максимальных розничных цен (MRP) на брендированные дженерики, районной администрацией была предпринята

инициатива, чтобы сделать лекарства доступными. Цель инициативы состояла в достижении недостижимого, т.е. сделать лекарства доступными для бедных и бедной части общества; уменьшить их расходы «из кармана», сделать доступными дешевые генерические лекарства через аптеки с низкими ценами, увеличить доступность лекарств, особенно в отдаленных сельских районах, уменьшить расходы государственной казны и способствовать рациональному использованию лекарств, минимизируя назначение ненужных лекарств посредством принятия Списка основных лекарств и стандартов/протоколов лечения.

Методы. Стратегии, принятые как способ преобразования, состояли из 3 шагов:

шаг 1: врачи выписывают лекарства по генерическому наименованию;

шаг 2: правительственный кооперативный медицинский склад обеспечивает качественные лекарства по низким ценам хорошо зарекомендовавших себя компаний;

шаг 3: обеспечение информации.

Проблемы шага 1, поднятые докторами, связаны с качеством генериков, трудностью при выписывании комбинированных средств, пониманием фармацевтами отпуска брендов по их выбору и возможностью установления предельных максимальных розничных цен правительством. Путем образовательных, управленческих и регуляторных стратегий врачи были убеждены в целесообразности рационального назначения генериков. Для гарантии закупок качественных лекарств был создан комитет врачей. Вторым шагом было принятие прозрачной открытой тендерной системы для закупки лекарств и уменьшения стоимости лекарств до минимально возможного уровня, так, чтобы сделать их доступными по цене. Это помогло сделать доступными почти все обычно назначаемые лекарства по низкой цене, гарантируя строгий контроль качества. Дополнительным усилием было внедрение крупной сети аптек с низкими ценами, покрывающей сельские районы, чтобы сделать их доступными для всех и убеждение частных фармацевтов в предложении генериков для продажи по ценам ниже MRP. Приблизительно 800 лекарств и 200 хирургических наименований и растворов для парентерального введения закупаются на уровне L1, и лекарства затем продаются пациентам с 20%-ной наценкой кооперативным складом. В рамках шага 3, т.е. на этапе создания осведомленности, прайс-листы представляются общественности за пределами кооперативных складов для общего понимания проблемы, помимо рекомендаций врачам, обучения фармацевтов, образования пациентов и распространения брошюр и других методов СМИ. Эта модель стала настолько успешной, что цены аптек района Шитторгар используются в 19 других районах Раджастана.

Результаты. Эта инициатива принесла большое облегчение пациентам и значительно улучшила доступность лекарств. Например, инъекционный Амикацин продается кооперативными складами по цене ниже 10 рупий по сравнению с опубликованны-

ми максимальными розничными ценами в 70 рупий. Подобные данные по другим лекарствам будут представлены и обсуждены подробно. В целом, инициатива увеличила доступность лекарств, обеспечив низкие цены, стоимость лечения большинства заболеваний резко упала, достигнуто уменьшение расходов населения «из кармана», увеличение числа пациентов, получающих дешевые лекарства и уменьшение расходов Медицинского фонда пенсионеров Раджастана. Эти данные будут обсуждаться. Эта модель была заказана правительством штата для внедрения во всех районах Раджастана.

Заключение. Из исследования очевидно, что использование доступной соответствующей и точной информации о ценах вместе с технической экспертизой, сильной политической поддержкой и ясными административными подходами в комплексе с надлежащими образовательными, управленческими и регуляторными механизмами может успешно приносить положительные перемены.

Перевод на русский язык: А.Т. Валиахметов и Л.Е. Зиганшина.

В.Л. Дорофеев

Фармакопейные требования к качеству лекарственных средств

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России», кафедра фармацевтической химии с курсом токсикологической химии (Россия)

Актуальность. В последние десятилетия значительно повысился уровень технического развития фармацевтической отрасли, расширилась номенклатура лекарственных средств, изменились требования к их качеству и методам контроля. Следствием этого явилось обсуждение вопросов гармонизации существующих фармакопейных требований с одновременной разработкой новых унифицированных подходов к стандартизации и контролю качества лекарственных средств.

В апреле 1990 г. на конференции в Брюсселе, которая проходила под патронажем Европейской федерации фармацевтической промышленности и фармацевтических ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, www.efpia.org), представителями регулирующих органов и промышленности из Европы, США и Японии было принято решение о создании организации, которая взяла бы на себя согласование требований к разработке и производству лекарственных средств в указанных регионах. Так появилась известная теперь Международная конференция по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств, используемых в медицине (ICH, www.ich.org). В работе ICH непосредственное участие принимают Всемирная организация здраво-

охранения и три ведущие фармакопеи – Фармакопея США (USP), Европейская фармакопея (EP) и Японская фармакопея (JP).

Цель ICH – разработка единых требований к стандартизации, контролю качества, эффективности, безопасности, производству и регистрации лекарственных средств. Для достижения этой цели ICH разрабатывает руководящие документы (ICH Guidelines) по 4 разделам:

- Q – Quality: качество;
- S – Safety: безопасность;
- E – Efficacy: эффективность;
- M – Multidisciplinary Topics: междисциплинарные темы.

Вопросы фармакопейного анализа рассматриваются в первую очередь в разделе Q.

Анализ документов ICH (www.ich.org) и зарубежных фармакопей [3, 5, 6] показывает, что, например, изменился подход к оценке лекарственных средств по показателю «чистота» с нормированием примесей в соответствии с максимальной суточной дозой. Большое внимание уделяется контролю содержания в лекарственных субстанциях, а также в некоторых лекарственных препаратах остаточных органических растворителей. Неотъемлемой частью фармакопейного анализа стала валидация методик, под которой подразумевают документированную программу, обеспечивающую высокую степень уверенности в том, что определенный процесс, метод или система оценивают именно те критерии качества, которые были заложены в спецификацию [4]. Вопрос валидации тесно связан с активным использованием в фармакопейном анализе физических и физико-химических методов, в частности ИК- и УФ-спектрофотометрии и хроматографии (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ).

Оценка качества лекарственного средства включает в себя анализ по трем основным направлениям:

- установление подлинности (identification);
- анализ чистоты;
- количественное определение (assay).

В соответствии с этой схемой в нормативную документацию (НД) на лекарственное вещество или лекарственный препарат входит ряд разделов, номенклатура и содержание которых регламентируются соответствующими документами. В РФ с 2001 г. этот вопрос регулируется в первую очередь, ОСТом 91500.05.001.00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [2].

В РФ требования к конкретным лекарственным средствам (методики контроля качества и соответствующие нормы) описаны в фармакопейных статьях предприятий (ФСП) для отечественных лекарственных средств и в НД для зарубежных субстанций и препаратов. В этой связи часто возникает вопрос о роли Государственной фармакопеи РФ, последнее издание которой (ГФ XII [1]) вышло 2 года назад. И ответ на это вопрос достаточно простой: любая фармакопея (ГФ, USP, EP, JP) обозначает минимальный уровень требований к лекарственному средству. Производитель должен ориентироваться на этот уро-

вень, но это не означает, что он должен напрямую переписывать требования ГФ без каких-либо изменений и/или дополнений. Наоборот, фармакопейный стандарт предприятия должен содержать большее количество показателей качества, чем соответствующая фармакопейная статья (ФС) из ГФ. И именно в этом случае можно говорить о повышении уровня требований к лекарственному средству.

Таким образом, фармакопея играет системообразующую роль. В этом отношении большое значение имеет выход очередного издания Государственной фармакопеи РФ XII. Предыдущее издание ГФ XI СССР действовало 20 лет (хотя и с изменениями и дополнениями), что, конечно, является очень большим перерывом, учитывая динамично развивающийся фармацевтический рынок.

Принимая во внимание процесс гармонизации фармакопейных требований, большую роль играет выход в 2009 г. русскоязычного издания Фармакопеи США. С одной стороны, этот документ не имеет законодательного значения в нашей стране. С другой стороны, большое количество воспроизведенных лекарственных средств (генериков) анализируется по методикам, описанным, в частности, в USP. И производители генериков часто ориентируются на этот документ при разработке ФСП или НД.

Еще один вопрос, на который необходимо обратить внимание, – это смещение акцента с контроля качества лекарственных средств на обеспечение качества. У производителя только тогда на выходе имеются качественные лекарства, когда они получают таковыми в процессе производства, а не потому, что хорошо отбраковываются некачественные. Может быть, смысл сказанного немного неясен. Ведь отдел контроля качества никто не отменял. Но он становится понятнее, когда мы обратимся к зарубежному опыту, где полный контроль каждой серии лекарственного средства по НД не проводится. Его заменяет контроль производства. В частности, в USP указано: «Данные, полученные при валидации процесса производства и при контроле в процессе производства, могут дать большую гарантию того, что серия соответствует конкретному требованию в монографии, чем аналитические данные, полученные при испытании готовых единиц, отобранных из этой серии. При наличии таких гарантий аналитические методики, приведенные в монографии, могут не использоваться производителем при оценке соответствия серии Фармакопейным стандартам». Следование такой системе влечет за собой, в частности, введение института уполномоченных лиц (Qualified Person – QP). Но это уже тема другого доклада.

1. Государственная фармакопея РФ XII. – М.: Изд. НЦ ЭСМП, 2008. – Ч. 1.
2. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001.00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Утвержден приказом Минздрава РФ от 01.11.2001 № 388.
3. European Pharmacopoeia. 7th ed. – 2010.
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Q7A. – Geneva: ICH, 2000.
5. The Japanese Pharmacopoeia. 15th ed. – 2006.
6. The United States Pharmacopoeia. 32nd revision. – 2009.

С.Н. Егорова, Г.С. Яровиков, Т.А. Ахметова

Аптечный мерчандайзинг и рациональное применение ОТС-препаратов

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармации ФПК и ППС (Россия)

Актуальность. Коммерциализация фармацевтического рынка, смещение приоритетов деятельности аптек с медико-социальных к финансовым привели к внедрению в аптечную практику принципов и терминологии торговли. Одним из активно развивающихся направлений фармацевтического маркетинга является мерчандайзинг («молчаливый продавец») – «совокупность мероприятий, направленных на увеличение объема сбыта в месте продажи» [1] – выкладка товаров аптечного ассортимента на витрины, размещение информационных материалов, планировка торгового зала и др. Для информации об аптечных товарах, отпускаемых населению без рецепта врача, могут быть использованы витрины различного типа. Однако в отличие от «магазинных» технологий оформления витрин аптечный мерчандайзинг имеет особенности, основными из них являются недопустимость выкладки лекарственных средств безрецептурного отпуска, требующих особых условий хранения (защита от света, температурный режим), и недопустимость разъединения первичной и вторичной упаковки лекарственных препаратов для выкладки вторичной упаковки на витрину. Таким образом, пациент принимает импульсивное решение о покупке, не имея полной информации об ассортименте и стоимости имеющихся ОТС-препаратов.

Цель – разработка предложений по совершенствованию мерчандайзинговых мероприятий в аптеке, направленных на защиту интересов пациента.

Материал и методы. Объектами исследования стали нормативно-правовые акты, регулирующие безрецептурный отпуск лекарств и порядок хранения лекарственных средств в аптечных учреждениях, официальные источники информации о лекарственных средствах безрецептурного отпуска. В процессе исследования были использованы методы сравнительного и документального анализа.

Результаты. Для выявления доли ОТС-препаратов в структуре ассортимента отечественных фармацевтических предприятий изучен ассортимент лекарственных средств трех крупных российских производителей в Поволжско-Уральском регионе: ООО «Нижфарм» (г. Нижний Новгород), ОАО «Татхимфармпрепараты» (г. Казань) и ОАО «Фармстандарт-Уфавита» (г. Уфа) в соответствии с информацией (прайс-листы, инструкции по применению), изложенной на официальных сайтах предприятий (www.stada.ru, www.tatpharm.ru, www.ufavita.ru), была оценена возможность их выкладки на витрины аптечных организаций.

Установлено, что ОАО «Татхимфармпрепараты» выпускает 67 лекарственных средств, из них 44 (65,7%) безрецептурных. Не требуют особых условий хранения 5 ОТС-препаратов (11,4% от выпускаемых лекарствен-

ных средств безрецептурного отпуска): Таспир таблетки, кальция глюконат таблетки, грудной эликсир, ацетилсалициловая кислота таблетки, борная кислота раствор спиртовой. 39 выпускаемых ОТС-препаратов (88,6%) не могут быть представлены на витрине, из них 19 необходимо хранить в защищенном от света месте, 3 – в прохладном месте, 15 – в прохладном, защищенном от света месте, 1 – в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, 1 – при температуре от 5 до 15 °С.

Ассортимент ОАО «Фармстандарт-Уфавита» составляют 54 лекарственных средства, из них безрецептурных – 30 (55,6%). Не требуют особых условий хранения и могут быть размещены на витрине только 3 лекарственных средства (10% от выпускаемых лекарственных средств безрецептурного отпуска): таблетки кислоты ацетилсалициловой, кальция пангамата и кальция глюконата. 27 выпускаемых ОТС-препаратов (90%) не могут быть представлены на витрине, из них 25 следует хранить в защищенном от света месте, 1 – в прохладном месте, 1 – в прохладном, защищенном от света месте.

Ассортимент лекарственных средств, выпускаемых ООО «Нижфарм», составляет 73 наименования, из них 47 (64,4%) безрецептурных. Не требуют особых условий хранения по физико-химическим свойствам 7 лекарственных препаратов (14,9% от выпускаемых лекарственных средств безрецептурного отпуска): Альгинатол суппозитории ректальные, Натальсид суппозитории ректальные, Д-пантенол мазь и гель, Дикловит гель, Тромблесс гель, Эсливер Форте капсулы. 40 выпускаемых ОТС-препаратов (85,1%) не могут быть выложены на аптечную витрину, из них 7 следует хранить в защищенном от света месте, 5 – в прохладном месте, 6 – в прохладном, защищенном от света месте, 6 – при температуре не выше 20 °С, 16 – в защищенном от света месте при температуре не выше 20 °С.

Результаты проведенного исследования показывают, что ОТС-препараты составляют более половины позиций в ассортименте крупных отечественных производителей лекарственных средств. Однако не более 15% ассортимента лекарственных средств безрецептурного отпуска могут быть представлены в витринах аптек. Следует отметить, что отечественные производители ОТС-препаратов уделяют недостаточное внимание внедрению светонепроницаемой упаковки, а также выпуску рекламных вторичных упаковок для выкладки на витрину.

Таким образом, регламентация условий хранения медикаментов и других групп аптечных товаров с учетом физических и физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды ограничивает возможность выкладки их на витрину, что обуславливает необходимость представления информации о товарах в иной форме (текста, фото и др.).

Отпуск лекарственных средств без рецепта врача является формой лекарственного обслуживания населения, характеризующейся тем, что решение о выборе конкретного лекарственного средства, необходимости его при-

обретения и применении принимает сам пациент [2]. Неполное представление потребителю информации об ассортименте ОТС-препаратов, по нашему мнению, неэтично, так как может способствовать продвижению наиболее дорогостоящих и неликвидных аптечных товаров, а также лекарственных средств с истекающим сроком годности в интересах аптеки («продавца») и производителя, но без учета интересов потребителя (пациента), который в большинстве случаев не имеет профессиональных знаний о свойствах товара (лекарственного средства) и совершает импульсивный выбор ОТС-препарата под воздействием яркого привлекательного оформления упаковки, выигрышного расположения в витрине, наличия рекламных материалов.

Отдельной проблемой аптечного мерчандайзинга является недопустимость выкладки на витрину упаковки лекарственного растительного сырья и фиточаев, требующих вследствие физико-химических свойств хранения в защищенном от света месте, хотя данная группа аптечных товаров безрецептурного отпуска может быть в первую очередь рекомендована для ответственного самолечения по многим критериям: относительная безопасность, возможность длительного применения, отсутствие в составе синтетических вспомогательных веществ – консервантов, красителей, стабилизаторов и др., доступная цена. По нашему мнению, информация о наличии лекарственного растительного сырья должна быть размещена в витрине в виде текста или фото непосредственно возле готовых лекарственных средств, принадлежащих к той же фармакотерапевтической группе или предназначенных для устранения аналогичных симптомов.

Организация системы мерчандайзинга в аптеке должна способствовать реализации принципов фармацевтической опеки. Целесообразно размещение ОТС-препаратов в витринах в соответствии с перечнем симптомов и недомоганий – основными причинами ответственного самолечения и обращения в аптеку [2]: нарушения функции дыхательных путей (кашель, насморк, простуда), проблемы с кожей (мозоли и огрубелости, ожог, отморожение, порезы, проколы, царапины, угри, укусы насекомых), нарушение функции желудочно-кишечного тракта (запор, изжога, метеоризм, понос), боль (в горле, в мышцах, в плечах и шее, в спине, в суставах, головная боль), проблемы, имеющие психологическую основу (беспокойство, волнение, тревожное состояние; бессонница; усталость), повышение температуры. Если выкладка упаковок лекарственного средства, требующего особых условий хранения, невозможна, по нашему мнению, необходимо размещение текстовой информации о его наличии и стоимости.

Целесообразно представлять информацию в виде письменных информационных материалов о наличии не только ОТС-препаратов, но и сопутствующих аптечных товаров. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 04.03.2003 № 80 (в ред. от 18.04.2007) «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения»

в аптеках разрешена реализация лекарственных средств, лекарственного растительного сырья в заводской упаковке; изделий медицинского назначения (в частности предметов ухода за больными), изделий медицинской техники, в том числе профилактического назначения, диагностических средств, лечебно-профилактического белья, чулочных изделий, бандажей, предметов ухода за детьми, аптек первой медицинской помощи и других); дезинфицирующих средств; предметов (средств) личной гигиены (в частности, средств ухода за кожей, волосами, ароматических масел и других); оптики (в частности готовых очков, средств по уходу за очками и других); минеральных вод (натуральных и искусственных); лечебного, детского и диетического питания (в частности пищевых добавок лечебного и профилактического назначения и других); косметической и парфюмерной продукции. Так, например, в витринной выкладке аптечных товаров по тематике «простуда» должна быть представлена информация не только о лекарственных средствах для устранения симптомов простуды (таблетки, капли в нос и др.), но и о лекарственном растительном сырье и чаях для внутреннего применения и полосканий, хранящихся в защищенном от света месте, изделиях медицинского назначения (термометры, грелки и др.), минеральных водах и др.

В связи с вышесказанным возникает необходимость стандартизации выкладки аптечных товаров на витрины с учетом обеспечения следующих требований (мерчандайзинг во благо пациента):

- выкладка аптечных товаров на витринах в соответствии с Перечнем симптомов и недомоганий [2] – индикаторов безрецептурного отпуска лекарственных средств;
- полнота выкладки – представление информации о полном ассортименте ОТС-препаратов и других аптечных товаров;
- группировка лекарственных средств по международному непатентованному названию, обуславливающая для пациента возможность выбора доступного по цене ОТС-препарата;
- выкладка БАД на отдельной витрине с указанием «Не является лекарством».

Основная цель мерчандайзинга – влияние на потребительское поведение посетителей в аптеке, прежде всего на «рыночную» составляющую – увеличение объема продаж. Однако в отличие от мерчандайзинга в розничной торговле, стимулирующего покупателя на приобретение наиболее дорогого или неликвидного товара, разработанная концепция мерчандайзинга базируется на регламентации выкладки на витринах ОТС-препаратов и других групп аптечных товаров в интересах охраны здоровья пациента.

Выводы

1. ОТС-препараты составляют более половины позиций в ассортименте крупных отечественных производителей лекарственных средств (ООО «Нижфарм», ОАО «Татхимфармпрепараты» и ОАО «Фармстандарт-Уфавита»).

2. Значительная часть лекарственных средств безрецептурного отпуска требует особых условий хранения и не может быть представлена в витринах аптек.

3. Отечественным производителям ОТС-препаратов следует уделить внимание внедрению светонепроницаемой упаковки лекарств, а также выпуску рекламных вторичных упаковок для выкладки на витрину.

4. Разработан комплекс предложений по совершенствованию аптечного мерчандайзинга, направленных на защиту интересов пациента, основанный на представлении полной и объективной информации о наличии ОТС-препаратов и сопутствующих аптечных товаров.

1. Управление и экономика фармации: Учебник / Под ред. В.Л. Багировой. – М.: Медицина, 2004. – С. 99.
2. Федина Е.А., Таточенко В.К. Фармацевты и самопомощь: Справ. изд. / Под ред. Э.А. Коржавых. – М.: Классик-консалтинг, 2000. – 116 с.

Л.Е. Зиганшина, В.Н. Хазиахметова, Т.Р. Абакумова, Э.Г. Александрова

Сравнение ограничительных списков лекарственных средств, действующих на территории Республики Татарстан, с модельным списком ВОЗ

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Первый модельный список лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был создан в 1977 г. для предоставления правительствам образца – модели – для отбора ЛС, предназначенных для удовлетворения потребностей большинства населения стран в области здравоохранения, и составления на его основе национальных перечней.

Модельный список стал мощным инструментом здравоохранения: он способствует укреплению первичной медицинской помощи путем рационализации отбора и использования лекарств с учетом их затратной эффективности. Первоначально целью разработки списка основных лекарств было обеспечение доступности ЛС (всегда должны быть в наличии) в функционирующих системах здравоохранения, в достаточных количествах, в соответствующих лекарственных формах, гарантированного качества, и по цене, которую индивидуальный пациент и общество могут себе позволить [1, 2].

Перечень основных лекарств представляет собой список ЛС, предназначенных для решения насущных приоритетных проблем здоровья большинства населения и общественного здравоохранения. Процесс отбора лекарств основан на потребностях общественного здоровья, а основными критериями отбора являются эффективность, безопасность и стоимость [3].

Первые значительные события, связанные с предлагаемой ВОЗ концепцией основных лекарств, произошли за два года до публикации модельного списка ВОЗ в Женеве на Всемирной ассамблее здравоохранения

в 1975 г. В докладе генерального директора ВОЗ были отражены основные проблемы, стоявшие перед странами в области ЛС, и предлагались возможные новые стратегии в отношении утверждения списка самых существенных основных ЛС в качестве руководства для улучшения доступа к лечению, имеющему приоритетное значение.

В 1978 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию (WHA 31.32), в которой государствам-членам настоятельно рекомендовалось создать национальные перечни основных лекарств и соответствующие системы закупок. В этом же году на Международной конференции по первичной медико-санитарной помощи в Алма-Ате (СССР) была принята Алма-атинская декларация о первичной помощи [4].

В Декларации была подчеркнута необходимость незамедлительных мер со стороны всех правительств, всех работников сферы здравоохранения и развития, а также всей мировой общественности в целях охраны и укрепления здоровья народов мира. Это была первая международная декларация, подчеркивающая важность первичной медицинской помощи и рассматривающая обеспечение населения основными лекарствами и вакцинами в качестве важнейшего из ее основных компонентов.

В своей первой версии (1977 г.) Модельный список содержал 186 ЛС (международных непатентованных наименований), предназначенных для борьбы с глобальным бременем болезней в то время. Каждые два года комитет экспертов ВОЗ пересматривает список для отражения новых основных проблем, связанных со здоровьем [1, 14].

Последний, 16-й, пересмотр списка основных ЛС ВОЗ утвержден в марте 2009 г. и включает 349 наименований [1].

В настоящее время 156 из 193 государств – членов ВОЗ имеют официальные национальные перечни основных лекарств, из которых 127 были обновлены в последние 5–10 лет. Некоторые страны имеют также перечни на уровне отдельных провинций или штатов [3].

По данным Росздравнадзора, на март 2010 г. в России зарегистрировано 19 433 позиции ЛС [6]. Однако по оценкам ВОЗ, в настоящее время не менее 70% лекарств на мировом рынке являются дубликатами или не жизненно важными средствами. Некоторые лекарства демонстрируют неблагоприятное соотношение риск/польза. Многие новые лекарства имеют показания, не существенные для основных потребностей большинства населения. В связи с этим разработка ограничительных (формулярных) перечней ЛС с использованием методологии ВОЗ является важной задачей, которую необходимо решать на всех уровнях оказания медицинской помощи населению.

Как это ни парадоксально, но в ситуации общего финансового кризиса цены на медицину в России продолжали расти, превышая темпы роста цен в мире, что значительно увеличивало личные и государственные затраты на лекарственное обеспечение. Последнее обновление российского Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (2009 г.) –

попытка ограничить бремя расходов на лекарственное обеспечение путем государственного регулирования цен на ЛС из этого списка.

Цель исследования – провести количественную оценку ограничительных списков, действующих на территории Республики Татарстан для выявления проблем, связанных с разработкой перечней, и формирования предложений по их решению для рационального использования лекарств и оптимизации затрат системы здравоохранения.

Материал и методы

Проведено сравнение ограничительных списков, действующих на территории Республики Татарстан, с Модельным списком ВОЗ. На территории Республики Татарстан действуют 4 основных ограничительных списка ЛС:

1) перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС (утв. распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. № 2135-р, далее – ПЖНВЛС РФ) [16];

2) перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи – Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 об утверждении (с изменениями от 19 октября 2007 г., 27 августа 2008 г. и 23 декабря 2008 г., далее – Перечень ДЛО-РФ) [17];

3) перечень ЛС, изделий медицинского назначения, специализированных продуктов лечебного питания, реализуемых гражданам, имеющим право на безвозмездное обеспечение ЛС (утв. распоряжением КМ РТ от 16 марта 2009 г. № 315-р, далее – Перечень ДЛО-РТ) [18];

4) формулярный список ЛС РТ (5-й пересмотр, 2008 г., публикация 2009, далее – ФС ЛС РТ) [8].

Так как Модельный список основных ЛС ВОЗ является основой для национальных перечней всех стран независимо от уровня их экономического и социального развития [11], мы сравнили ограничительные списки, действующие на территории РТ, с этим перечнем.

Дополнительно были проведены сравнения с ПЖНВЛС РФ и сравнения всех перечней между собой по ранее опубликованной методологии [7].

Использовали Microsoft Access для формирования базы данных анализируемых перечней ЛС. Для формирования базы данных провели редакторскую работу со всеми перечнями по унификации использованных наименований лекарств. Так, например, во всех перечнях использовали термины: «изосорбид динитрат», а не «изосорбида динитрат»; «глицерил тринитрат», а не «нитроглицерин», и т.п. Унификацию/редактирование перечней проводили два автора, независимо, в слепом режиме. Всего сформировано 25 запросов на совпадение позиций перечней и на их различия.

Аналізу подвергли только наименования ЛС (МНН, где таковые имелись), лекарственные формы не учитывали.

Рассчитали доли (проценты) совпадений и различий.

Проведен качественный анализ различий с позиций концепции основных лекарств ВОЗ [11].

Результаты и их обсуждение

Общим для всех проанализированных списков было увеличение числа лекарств до 2008 г. Увеличение было практически всегда непрерывно, за исключением ПЖНВЛС РФ в 2004 г. и перечня ДЛО-РФ в 2006 г. Перечень ДЛО-РТ был обновлен дважды в пределах изученного промежутка времени (см. таблицу).

Среднее увеличение списков с точки зрения числа позиций по ЛС в течение прошлого десятилетия были следующие: 14,6 дополнительных записей ежегодно для ФС ЛС РТ; 33,9 – для ПЖНВЛС РФ до обновления 2009 г. (исключен 2004 г.); 42 – для Перечня ДЛО-РФ до обновления 2008 г. (исключен 2006 г.), по сравнению с 4,1 ежегодными дополнительными записями для Модельного списка ВОЗ. Показатели расширения превысили уровень расширения Модельного списка ВОЗ в 3 раза (ФС ЛС РТ), 8 раз (ПЖНВЛС РФ) и 10 раз (Перечень ДЛО-РФ).

Анализ действующих перечней позволил идентифицировать основные ЛС (по Модельному списку ВОЗ), включенные во все действующие ограничительные перечни:

- | | |
|-------------------------------|--------------------|
| 1. Азатиоприн | 38. Мебендазол |
| 2. Азитромицин | 39. Меркаптопурин |
| 3. Аллопуринол | 40. Метоклопрамид |
| 4. Амидарон | 41. Метотрексат |
| 5. Амитриптилин | 42. Метронидазол |
| 6. Амоксициллин | 43. Метформин |
| 7. Аспарагиназа | 44. Морфин |
| 8. Атенолол | 45. Нистатин |
| 9. Ацетазоламид | 46. Нифедипин |
| 10. Ацетилсалициловая кислота | 47. Омепразол |
| 11. Ацетилцистеин | 48. Ондансетрон |
| 12. Ацикловир | 49. Офлоксацин |
| 13. Беклометазон | 50. Панкреатин |
| 14. Бетаметазон | 51. Парацетамол |
| 15. Будесонид | 52. Пеницилламин |
| 16. Вальпроевая кислота | 53. Пилокарпин |
| 17. Варфарин | 54. Преднизолон |
| 18. Верапамил | 55. Пропранолол |
| 19. Галоперидол | 56. Ранитидин |
| 20. Гидрокортизон | 57. Сальбутамол |
| 21. Гидроксикарбамид | 58. Спиронолактон |
| 22. Гидрохлоротиазид | 59. Сульфасалазин |
| 23. Глибенкламид | 60. Тамоксифен |
| 24. Глицерил тринитрат | 61. Тимолол |
| 25. Дакарбазин | 62. Фенобарбитал |
| 26. Дексаметазон | 63. Флуорокортизон |
| 27. Диазепам | 64. Флуконазол |
| 28. Дигоксин | 65. Флуфеназин |
| 29. Доксидиклин | 66. Фуросемид |
| 30. Ибупрофен | 67. Хлорамбуцил |
| 31. Изосорбид динитрат | 68. Хлорпромазин |
| 32. Ипратропия бромид | 69. Цефазолин |
| 33. Кальция фолинат | 70. Циклоспорин |
| 34. Карбамазепин | 71. Циклофосфамид |
| 35. Клотримазол | 72. Ципрофлоксацин |
| 36. Леводопа+карбидопа | 73. Эналаприл |
| 37. Левотироксин | 74. Этанол |
| | 75. Этопозид |
| | 76. Этосуксимид |

Особый интерес представляют основные ЛС Модельного списка ВОЗ, отсутствующие в дейст-

Таблица 1. Численность ограничительных перечней лекарственных средств, действующих на территории Республики Татарстан в сравнении с модельным списком основных лекарств ВОЗ в XXI в. по годам

| Модель ВОЗ [1] | | ФС РТ | | ДЛО РТ | | ДЛО РФ | | ПЖНВЛС РФ | |
|----------------|---------------|-------|---------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|---------------|
| Год | Число позиций | Год | Число позиций | | | | | Год | Число позиций |
| 1999 | 308 [14] | | | | | | | | |
| | | 2000 | 578 | | | | | 2000 [25] | 421 |
| | | | | | | | | | |
| 2002 | 320 [14] | 2002 | 665 | 2002 [26] | 404 | | | 2002 [24] | 505 |
| 2003 | 316 | | | | | | | 2003 [23] | 531 |
| | | 2004 | 669 | | | 2004 [27] | 367 | 2004 [22] | 427 |
| 2005 | 315 | | | | | 2005 [28] | 525 | 2005 [21] | 612 |
| | | 2006 | 677 | | | 2006 [29] | 445 | | |
| 2007 | 320 | | | | | 2007 [30] | 493 | 2007 [20] | 658 |
| | | 2008 | 695 [8] | | | 2008 [17] | 360 | | |
| 2009 | 349 | | | 2009 [18] | 278 | | | 2009 [16] | 500 |

ющих ограничительных перечнях. Из 97 этих ЛС (см. Приложение) 22 являются вакцинами и иммуноглобулинами, применение которых в РФ регулируется специальными приказами, 17 – кишечными антигельминтными средствами, средствами лечения филяриоза, кожного и висцерального лейшманиоза, трипаносомоза, токсоплазмоза, амёбной инфекции, и лепры – заболеваний, которые не являются проблемой общественного здоровья в Российской Федерации; 12 – средства лечения малярии, ВИЧ-инфекции и туберкулеза, включая фиксированные комбинации; 10 – дерматологические средства; 6 – средства для предотвращения беременности, 2 – средства для лечения зависимостей и другие отдельные средства разных групп, представленные в действующих документах другими или аналогичными средствами. Отдельно следует отметить средства лечения зависимостей, особенно метадон, включение которого в действующие списки требует пересмотра соответствующих отечественных законодательных документов.

ПЖНВЛС РФ

В ПЖНВЛС РФ от 30 декабря 2009 г. включены 500 наименований ЛС, из которых 214 – из Модельного списка ВОЗ и 286 – включены дополнительно. Иначе говоря, 42% ЛС, включенных в ПЖНВЛС РФ, составляют ЛС из Модельного списка ВОЗ (2009 г.), что составляет 60% от списка ВОЗ. 138 позиций Модельного списка основных ЛС ВОЗ (40% Модельного списка ВОЗ) не вошли в ПЖНВЛС.

Из 138 позиций Модельного списка ВОЗ, которые не были включены в ПЖНВЛС РФ, 97 позиций – это те ЛС, которые отсутствуют во всех сравниваемых списках (Приложение) и были описаны ранее. Остальные 41 позиции, которые не вошли из Модельного списка ВОЗ, были включены в другие ограничительные списки РФ (это главным образом дешевые ЛС, производимые внутри страны): соли железа (II), медьсодержащие внутриматочные средства, йод, кодеин, лития

карбонат, метионин, миконазол, неостигмин, нитрофурантоин, перметрин, прометазин, рибофлавин, спектиномицин, стрептокиназа, сульфатаксозол+триметоприм, тетракаин, фитоменадион, фолиевая кислота, цефиксим и эритромицин.

Из 286 лекарств, присутствующих в ПЖНВЛС РФ и не присутствующих в модельном списке ВОЗ, есть довольно много ЛС, не соответствующих критериям жизненно важной эффективности и безопасности, например, адеметионин, алпростадил, бетагистин, нандролон, мемантин, зафирлукаст, тиоктовая кислота, и т.д. Много лекарств с неблагоприятным соотношением выгода/риск, которые преимущественно промотировались (продвигались) в России, также были включены в ПЖНВЛС РФ (например, винпоцетин, гексопреналин, росиглитазон, сертиндол).

В пояснительной записке к проекту распоряжения Правительства Российской Федерации об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших ЛС указано, что из 500 ЛС, вошедших в проект ПЖНВЛС РФ, 76 наименований только отечественного производства, 261 наименование производится как российскими, так и зарубежными производителями, 163 наименования только зарубежного производства [10]. Перечню ЖНВЛС РФ соответствуют 2 тысячи торговых наименований или более 5,5 тысяч лекарственных форм. Доля отечественных препаратов в обновленном перечне увеличилась до 67% по сравнению с перечнем 2007 г.

ДЛО-РФ

В перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан (ДЛО-РФ) включено 360 наименований ЛС (по МНН). Анализ этого перечня показал, что он по наименованиям ЛС на 26% (93 из 360 наименований) соответствует перечню ВОЗ и на 59% (214 из 360 наименований) перечню ЖНВЛС РФ. Перечень ДЛО-

РФ включает 27% позиций Модельного списка основных лекарств ВОЗ и 43% позиций ПЖНВЛС РФ.

ДЛО-РТ

Перечень ДЛО-РТ включает 278 МНН ЛС: из них 45% (125 из 278 наименований) соответствуют Модельному списку ВОЗ, охватывая 36% от его состава по числу позиций, и 72% (199 из 278 наименований) соответствует ПЖНВЛС РФ, составляя 40% от его численного состава.

ФС ЛС РТ

Первый Формулярный список ЛС РТ был создан в рамках внедрения Формулярной системы в здравоохранение Республики Татарстан в 1999 г. (опубликован в 2000 г.) при непосредственной экспертной, идеологической, информационной и методологической поддержке ВОЗ и прошел экспертизу в Европейском бюро ВОЗ. Первый Формулярный список включал 578 наименований ЛС. Республика Татарстан стала первым и единственным регионом в Российской Федерации, где инициативно была создана, внедрена и функционирует система мероприятий по отбору основных лекарств и мониторингу качества и безопасности их использования. В республиканский Формулярный список второго пересмотра (2002 г.) было включено 665 генерических наименований ЛС. В формулярный список РТ третьего пересмотра (2004 г.) было включено 669 наименований ЛС, четвертого пересмотра (2006 г.) – 677 международных непатентованных наименований ЛС и 2008 г. – 695 МНН. Таким образом, происходит постепенное расширение формулярного списка. Как уже отмечалось выше, темп прироста числа лекарств в Модельном списке ВОЗ в XXI в. составил 4,2 позиции в год, в то время как в ФС ЛС РТ – 14,6 позиции в год.

Формулярный список ЛС РТ последнего пересмотра (2008 г.) включает 695 наименований ЛС [8]. Доля ЛС из перечня ВОЗ в Формуляре ЛС РТ составляет 34% (234 из 695 наименований ЛС), что составляет 67% от перечня ВОЗ (234 из 349).

Хорошо известна кризисная ситуация, сложившаяся в мире в XXI в. с разработкой и внедрением в практику принципиально новых лекарственных субстанций химического и биотехнологического происхождения, невзирая на колоссальные финансовые вложения [12, 13]. Поэтому очевидно, что основным двигателем расширения списка является давление фармацевтических производителей, продвигающих свои продукты и отхватывающих долю бюджета здравоохранения для повышения своих прибылей.

Сравнение формулярного списка РТ с ПЖНВЛС РФ показало, что ФС ЛС РТ на 52% (359 из 695 наименований ЛС) соответствует ПЖНВЛС, что составляет 72% (359 из 500) от этого перечня.

В ФС ЛС РТ (2008) имеются многочисленные примеры включения в формуляр лекарств категории

«я тоже» («me too»). Это лекарства, которые фармацевтические компании разрабатывают наиболее экономичным для себя путем, незначительно (без потери свойств) модифицируя химическую структуру хорошо известных лекарственных молекул с доказанными лечебными свойствами, создавая новое название, проводя массивную кампанию по продвижению и продавая как «новейший инновационный прорыв» [19].

Приводим основные группы средств, представленные в ФС ЛС РТ лекарствами «я тоже», указывая число аналогов в скобках:

- блокаторы 5HT₃-рецепторов ондансетрон и трописетрон (2);
- сульфонамиды, производные мочевины для лечения сахарного диабета: глибенкламид, гликлазид, глимепирид глипизид и даже гликвидон (наименее изученное средство, сопоставимое с глибенкламидом по контролю уровня гликозилированного гемоглобина, но уступающее ему по контролю гликемии натощак [15]) (5);
- низкомолекулярные гепарины: далтепарин, надропарин, эноксапарин (3);
- производные дигидропиридина: нимодипин, амлодипин, нифедипин (3);
- ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл (6);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II: лозартан и телмисартан (2);
- статины (ингибиторы 3-ГМГ КоА редуктазы): симвастатин и аторвастатин (2);
- колониестимулирующие факторы: филграстим, молграмостим, ленограстим (3);
- НПВС, оксикамы: пироксикам, лорноксикам, мелоксикам (3);
- бисфосфонаты: этидроновая, памидроновая, ибандроновая, золедроновая кислоты (4);
- галогенизированные углеводороды (средства для наркоза): изофлуран и севофлуран (2);
- антидепрессанты, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: имипрамин, кломипрамин, амитриптилин (3);
- антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, флувоксамин, эсциталопрам (4);
- комбинации адренергических антиастматических средств и глюкокортикоидов: сальметерол+флутиказон и формотерол+будесонид (2);
- антихолинергические пульмонологические средства: ипратропия бромид и тиотропия бромид (2);
- антигистаминные средства системного действия: дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин, цетиризин, лоратадин, кетотифен, фексофенадин (8).

Число аналогов «я тоже» колеблется от 2 до 8 с медианой 3 [2–4] и средним значением 3,38 (+1,71).

В ФС ЛС РТ также имеются средства с недоказанной эффективностью в отношении клинически значимых исходов заболеваний и устаревшие, такие как винибис, г эксобендин+этамиван+этофиллин, ницерголин, глюкозамин, хондроитина сульфат; актовегин; церебролизин; полипептиды коры головного мозга скота; гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид; гопантеновая кислота; холина альфосцерат; янтарная кислота+ри боксин+никотинамид+рибофлавин; триметазидин.

К формулярным средствам с неблагоприятным соотношением польза/риск относятся нимесулид, гексопреналин, винпоцетин и др.

По оценкам доклада Комиссии по макроэкономике и здравоохранению 2001 г., к 2015 г. можно предотвратить более 10 млн случаев смерти в год путем более широкого осуществления медико-санитарных мероприятий в отношении инфекционных и неинфекционных болезней, а также патологических состояний во время беременности, родов и в перинатальный период. Большинство из этих мер опирается на основные ЛС [5].

Так как основной целью научно обоснованного отбора лекарств (или формулярной системы в Республике Татарстан) является внедрение в практику здравоохранения рационального (качественного, надлежащего, интеллигентного) использования лекарств, очевидно, что настало время принятия неотложных мер по приведению в соответствие с мировой практикой процедуры и самого ограничительного перечня ЛС.

Выводы

1. Необходимо пересмотреть Формулярный список (ФС) ЛС РТ на соответствие с перечнем основных ЛС ВОЗ.
2. Нужно активизировать процесс сокращения числа ЛС с целью отбора наиболее эффективных, безопасных и дешевых.
3. При включении новых ЛС в ФС учитывать опыт ВОЗ при формировании перечня основных ЛС.

1. http://www.who.int/topics/essential_medicines/ru; <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
2. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17054e/> (дата обращения – август 2010). The rational use of drugs Report of the Conference of Experts Nairobi, 25–29 November 1985. – Geneva: World Health Organisation, 1987. – 338 p.
3. http://www.who.int/topics/essential_medicines/en/index.html.
4. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/declaration_almaata.pdf (дата обращения – август 2010). Declaration of Alma-Ata. International Conference on Primary Health Care. – Alma-Ata, 6–12 Sept. 1978. – 3 p.
5. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>.
6. <http://www.roszdravnadzor.ru/registration/lis/spis> (accessed 5 March 2010).
7. *Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Титаренко А.Ф.* Методические рекомендации по проведению клинико-фармакологического анализа (АТС-/DDD-анализ, индикаторный анализ, фармако-эпидемиологический метод, анализ потребления отечественных/импортных лекарственных средств, анализ по Модельному списку ВОЗ, дополнительное лекарственное обеспечение). – Казань, 2008. – 55 с.
8. Республиканский формуляр лекарственных средств: Словарь-справочник торговых наименований, лекарственных форм и групповой принадлежности лекарственных средств. 5-е изд., перераб. и доп.: Методическое руководство (утверждено МЗ РТ) / Под ред. Н.И. Галиуллина, Л.Е. Зиганшиной, Р.С. Сафиуллина и др. – Казань: Медицина, 2009. – 180 с.
9. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 768 с.

10. <http://www.rosapteki.ru/order/arhiv/detail.php?ID=31321> (дата обращения – август 2010).
11. Hogerzeil H.V. The concept of essential medicines: lessons for rich countries // *BMJ*. – 2004. – Vol. 329. – P. 1169–1172.
12. Fleming E., Ma Ph. From the analyst's couch: Drug life-cycle technologies // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2002, Oct. – Vol. 1. – P. 751–752. doi:10.1038/nrd926.
13. Hughes B. // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2010, Febr. – Vol. 9. – P. 89–92; www.nature.com/reviews/drugdisc
14. Laing R., Waning B., Gray A. et al. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1723–1729.
15. Nikkila K., Groop L. Glibenclamide and gluquidone in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Acta Med. Scand.* – 1982. – Vol: 211, N 1–2. – P. 13–17.
16. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/26> (дата обращения – август 2010).
17. <http://base.garant.ru/12149709/#1000>; <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=84391> (дата обращения – август 2010).
18. http://prav.tatar.ru/rus/docs/post/rasp1.htm?page=7&pub_id=28083 (дата обращения – август 2010).
19. <http://stanmed.stanford.edu/2005summer/drugs-metoo.html> (дата обращения – август 2010).
20. <http://www.rg.ru/2007/04/06/lekarstva.html> (дата обращения – август 2010).
21. <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=57669> (дата обращения – август 2010).
22. <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=49980> (дата обращения – август 2010).
23. <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=41426> (дата обращения – август 2010).
24. <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=36167> (дата обращения – август 2010).
25. <http://www.consultant.ru/online/base/?req=doc;base=LAW;n=26246> (дата обращения – август 2010).
26. <http://www.rt-online.ru/> (дата обращения – август 2010).
27. <http://www.hemophilia.ru/.medzakon.html> (дата обращения – август 2010).
28. <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=5765> (дата обращения – август 2010).
29. <http://www.rg.ru/2006/./lekarstva-perечenj-dok.html> (дата обращения – август 2010).
30. <http://www.tatar.ru/rus/zdrav/spisok.htm> Copyright 2006 – 2010 Кабинет министров Республики Татарстан (дата обращения – август 2010).

Приложение

Вакцины и иммуноглобулины

1. Вакцина БЦЖ
2. Вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b
3. Вакцина против бешенства
4. Вакцина против ветряной оспы
5. Вакцина против гепатита В
6. Вакцина против гепатита А
7. Вакцина против гриппа
8. Вакцина против желтой лихорадки
9. Вакцина против коклюша
10. Вакцина против кори
11. Вакцина против краснухи
12. Вакцина против менингококкового менингита
13. Вакцина против полиомиелита
14. Вакцина против сыпного типа
15. Вакцина против эпидемического паротита
16. Вакцина против японского энцефалита
17. Иммуноглобулин сыворотки против змеиного яда
18. Противодифтерийная вакцина
19. Противостолбнячная вакцина
20. Вакцина против холеры
21. Ротавирусная вакцина
22. Пневмококковая вакцина

Кишечные антигельминтные средства, средства лечения филяриоза, кожного и висцерального лейшманиоза, трипаносомоза, токсоплазмоза, амёбной инфекции, и лепры

23. Албендазол
24. Бензнидазол

25. Нифуртимокс
26. Эфлорнитин
27. Меларсопрол
28. Оксамниквин
29. Сурамин натрия
30. Триклабендазол
31. Натрия стибоглюконат или меглумина антимомиат
32. Паромомицин
33. Пентамидин
34. Никлозамид
35. Дилоксанид
36. Диэтилкарбамазин
37. Ивермектин
38. Клофазимин
39. Сульфадиазин

Малярия, туберкулез и ВИЧ, включая фиксированные комбинации

40. Изониазид+рифампицин+этамбутол
41. Эмтрицитабин+тенофовир
42. Эфавиренз+эмтрицитабин+тенофовир
43. Эмтрицитабин
44. Ламивудин+невирапин+ставудин
45. Тенофовир дизопроксил фумарат
46. Ламивудин+невирапин+зидовудин
47. Амодиаквиин
48. Артемизинин
49. Артемизинин+люмефантрин
50. Артезунат
51. Прогунил

Дерматологические средства

52. Алюминия диацетат
53. Бензойная кислота+салициловая кислота
54. Деготь каменноугольный
55. Дитранол
56. Подофиллина смола
57. Каламин
58. Селения сульфид
59. Серебра сульфадиазин
60. Метилрозанилиний хлорид (генциан виолет)
61. Неомицин сульфат+бацитрацин

Противозачаточные

62. Презервативы
63. Диафрагмы
64. Эстрадиола ципионат+медроксипрогестерона ацетат
65. Медроксипрогестерона ацетат
66. Норэтистерон энантат
67. Левоноргестрел высвобождающий имплант

Средства лечения зависимостей

68. Метадон
69. Никотин для заместительной терапии

Витамины и минералы

70. Натрия фторид
71. Никотинамид

Антидоты

72. Калия железный гексациано-феррат (II) – 2H₂O (прусская голубой)
73. Метилтиониний хлорид (метиленовый голубой)
74. Натрия нитрит

Антибактериальные средства

75. Клоксациллин
76. Прокаин бензилпенициллин
77. Триметоприм

Дезинфектанты и антисептики

78. Глутарал
79. Хлороксиленол
80. Хлоросодержащие соединения

Миорелаксанты

81. Алкуроний
82. Векуроний

Антациды

83. Алюминия гидроксид
84. Магния гидроксид

Сердечно-сосудистые средства

85. Амилорид
 86. Гидралазин
- ЛС для детей**
87. Уксусная кислота (ЛОР)
 88. Простагландин Е (неонатальная помощь)

Противоанемические средства

89. Гидроксиокобаламин
90. Железа [II] соль+фолиевая кислота

Местный анестетик

91. Лидокаин+эпинефрин

Диагностическое средство

92. Меглумин иотроксат

Противогрибковое средство

93. Флуцитозин

Антитиреоидное средство

94. Пропилтиоурацил

Парентеральные средства

95. Глюкоза с натрия хлоридом

Антиаллергические средства

96. Хлорфенамин

Антидиарейные средства

97. Цинк сульфат

Финансирование. Авторы не имели специального финансирования для работы над этой статьей.

Конкурирующий интерес: кафедра клинической фармакологии ГОУ ДПО «КГМА Росздрава»; отдел мониторинга качества и безопасности лекарственной терапии РКПБ МЗ РТ.

Е.Г. Кошечкина

Стандартизация муниципального здравоохранения г. Хабаровска

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края», кафедра клинической фармакологии и патофизиологии, Хабаровск (Россия)

Цель государственной политики в области здравоохранения – улучшение состояния здоровья населения на основе обеспечения доступности медицинской помощи путем создания правовых, экономических и организационных условий предоставления медицинс-

ких услуг, виды, качество и объемы которых соответствуют уровню заболеваемости, потребностям населения, а также уровню развития медицинской науки и ресурсам, которыми располагает государство [1].

Вопросы экономного использования ресурсного потенциала здравоохранения являются ключевыми в выборе оптимальных путей его дальнейшего развития. Один из путей реализации рационального использования ресурсного потенциала – установление стандартов оказания медицинской помощи населению, а это, в свою очередь, позволит обеспечить равные права жителей на получение медицинской помощи независимо от социально-экономического состояния территории.

Для муниципального здравоохранения необходим стандарт объема и структуры медицинского обеспечения населения, включающий объем диагностической и лечебно-профилактической помощи, а также условия ее доступности.

Для оптимизации деятельности муниципальных учреждений здравоохранения (МУЗ) г. Хабаровска была определена цель: в условиях социально-экономических преобразований в стране, а также ограниченного бюджетного финансирования обеспечить такое управление лечебными учреждениями, которое позволит максимально повысить доступность медицинской помощи, уровень и качество лечебно-диагностической работы и стать конкурентоспособным на рынке медицинских услуг.

Стандартные операции и процедуры (СОП) муниципальных учреждений здравоохранения г. Хабаровска – нормативный документ, определяющий требования к выполнению медицинской помощи, оказываемой больному в МУЗ г. Хабаровска при определенном заболевании.

Точкой отсчета создания СОП в МУЗ Хабаровска можно считать 2005 г., в котором был издан приказ начальника управления здравоохранения администрации г. Хабаровска о создании СОП.

В 2006 г. были изданы сборники СОП по следующим направлениям деятельности: амбулаторно-поликлиническая помощь взрослому населению, амбулаторно-поликлиническая помощь детскому населению, амбулаторная стоматологическая помощь взрослому и детскому населению, вакцинопрофилактика, служба ранней помощи (абилитация).

Все сборники имели вид таблиц, в которых указывали нозологическую форму, наименование услуги и ее код, частоту предоставления и среднее количество услуги, перечень лекарственных препаратов выбора.

В 2006 г. была проведена детальная ревизия всех имеющихся СОП на предмет соответствия федеральным стандартам медицинской помощи, которая выявила несоответствие многих СОП содержанию федеральных стандартов; поэтому были запланированы мероприятия по приведению СОП в соответствие федеральным стандартам, которые состоялись в 2008 г.

В 2007 г. был проведен анализ использования СОП в амбулаторно-поликлинической практике взрослых

учреждений, который показал, что СОП используются не в полной мере: необоснованно назначаются диагностические и лабораторные исследования, что приводит к их длительному ожиданию. В конечном итоге ухудшается доступность медицинской помощи населению.

В 2008 г. управлением здравоохранения администрации Хабаровска была подготовлена новая редакция стандартных операций и процедур по отдельным направлениям врачебной деятельности.

В этом издании учтены требования, предъявляемые к федеральным стандартам, предложения пользователей ранее выпущенных сборников и включены следующие разделы: подразделение, выполняющее исследование (услугу), и непосредственный исполнитель.

Рабочая группа провела работу по детальному анализу потребности и частоты предоставления исследований (услуг), в результате которой был дополнительно внесен ряд исследований и изменена частота предоставления некоторых услуг. Впервые в данный сборник включены обучение больного и членов его семьи по уходу за больным, назначение лечебно-оздоровительного режима и ряд других услуг.

Структура сборников СОП осталась прежней, в виде таблиц, но в них добавили графы, указывающие подразделение, выполняющее услугу, непосредственного исполнителя и сроки выполнения услуги.

Введение в СОП графы «Сроки выполнения услуги» позволило повысить доступность медицинской помощи населению при соблюдении сроков, указанных в СОП.

В 2009 г. был проведен повторный анализ использования СОП в амбулаторно-поликлинической практике взрослых учреждений. Результаты анализа показали, что изменился подход к отбору на лабораторные и диагностические исследования. Значительно уменьшились необоснованные направления на исследования, т.е. изменился подход к отбору больных – направляются по показаниям.

Определены услуги для выполнения средними медицинскими работниками не только сугубо медицинского профиля, включающие проведение медицинских манипуляций и работ по дезинфекции и стерилизации, но и организационно-методического.

Все лекарственные препараты представлены по международным непатентованным наименованиям с учетом их отношения к перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и наличия в федеральных стандартах медицинской помощи. При необходимости назначения лекарственного препарата, отсутствующего в СОП, методическую помощь врачам всех специальностей оказывают клинические фармакологи.

Направление клинической фармакологии стало интенсивно развиваться в муниципальном здравоохранении г. Хабаровска с 2007 г.

Необходимость введения клинического фармаколога стала очевидна по нескольким причинам. Во-первых, это стремительный рост зарегистрированных в России лекарственных средств, наводнение фарма-

цветического рынка массой генерических препаратов, невозможность рядового врача четкой ориентироваться в этой огромной массе. Во-вторых, изменились подходы к оценке эффективности лекарств с позиции доказательной медицины и клинико-экономического анализа. В-третьих, возросла необходимость сократить разрыв между наукой и практическим здравоохранением, ускорить внедрение новых эффективных технологий лечебного процесса. В-четвертых, сформировалась потребность в совершенствовании обеспечения рядового врача свежей объективной информацией. Благодаря эффективной работе представителей фармацевтических компаний врач в большинстве случаев получает недостаточно объективную информацию рекламного характера [2].

За 4 года управлением здравоохранения администрации Хабаровска было издано 18 сборников СОП, всего 622 стандарта.

Каковы положительные моменты использования СОП в деятельности МУЗ Хабаровска?

Перечислим их:

- планирование объемов медицинской помощи населению, выбор оптимальных технологий диагностики и лечения больных с определенной патологией в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования;
- выбор правильной тактики ведения больного, уменьшение риска необоснованного проведения дорогостоящих диагностических и лечебных процедур, использование лекарственных препаратов с высоким уровнем доказательности, совершенствование лечебно-диагностического процесса;
- проведение экспертизы диагностики и лечения больного при возникновении спорных или конфликтных вопросов;
- аргументированное обоснование программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению.

Будучи Президентом РФ, в своем Послании Федеральному Собранию в 2004 г. В.В. Путин обозначил важность стандартизации в медицине: «...по каждому заболеванию должны быть выработаны и утверждены стандарты медицинских услуг с обязательным перечнем лечебно-диагностических процедур и лекарств, а также с минимальными требованиями к условиям оказания медпомощи. Причем такие стандарты должны действовать в каждом населенном пункте Российской Федерации».

Управление здравоохранения администрации Хабаровска планомерно продолжает работу в области стандартизации. В настоящее время в печати находятся СОП для амбулаторно-поликлинической помощи взрослым по эндокринологии.

При осуществлении реформы отечественного здравоохранения, направленной на совершенствование качества и доступности медицинской помощи населению, рациональное использование ресурсного потенциала учреждений здравоохранения позволяет гарантировать доступность медицинской помощи населению.

1. Путин В.В. Послание Федеральному собранию Российской Федерации. – М., 26 мая 2004 г.; <http://president.kremlin.ru>.
2. Лисенкова Л.А., Хохлов А.Л. Опыт работы клинического фармаколога в Ярославле // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 11.

П.Р. Мансфилд

Могут ли фармацевтические компании способствовать качественному использованию лекарств?

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»; Университет Аделаиды (Австралия)

Editorial. Australian Prescriber // Aust. Prescr. – 2010. – Vol. 33. – P. 98–99.

Опубликовано с разрешения автора.

Примечание. Мнение автора этой статьи может не совпадать с мнениями других представителей организаций, с которыми он связан.

Фармацевтические компании могут способствовать качественному использованию лекарств только тогда, когда это находится в их интересах. Однако существуют барьеры, которые не позволяют компаниям делать что-либо вопреки коммерческим интересам. Они включают корпоративное соглашение, которое требует, чтобы все сотрудники действовали в интересах их компании [1]. Следовательно, степень потенциального вклада фармацевтических компаний будет зависеть от того, за что они будут вознаграждаться. Это в значительной степени определяется государственной политикой управления.

Существующая политика управления включает предоставление патентной защиты на монополию и субсидирование, которые позволяют компаниям устанавливать цену выше издержек производства в надежде стимулировать исследование и развитие. К сожалению, это приводит к тому, что компании получают вознаграждение даже в том случае, когда они искажают результаты исследований в угоду максимального дохода вместо того, чтобы обеспечить доказательную базу, необходимой основы для качественного использования лекарств. Один из примеров подобного искажения результатов – использование многократного анализа данных клинических испытаний с выборочным представлением благоприятных результатов [2]. Часто такое «смещение» может быть обнаружено только при появлении возможности доступа к внутренним документам компании, например, при судебных разбирательствах.

Установление высоких цен за новые лекарства – менее эффективный путь финансирования исследований, чем прямые гранты исследователям. Это связано с тем, что большая часть денег, получаемых от продаж, уходит на другие нужды, в частности на продвижение лекарств, для которого используются комбинации различных однонаправленных действий, в том числе убеждение, замаскированное под образование. Несмотря на утверждение, что некоторое фармацевтическое спон-

сорство является «безоговорочным», согласно корпоративному соглашению, руководители компаний не будут достаточно щедрыми, если нет перспектив коммерческого преимущества для компании [1]. Субсидирование может косвенно повлиять на использование лекарств, извлекая взаимные обязательства, которые могут работать по-разному, включая кажущуюся невежливость в отказе встретиться с представителем компании или критику компании или ее продукта.

Промоция может улучшить использование лекарств, если продвигаемый препарат действительно превосходит альтернативы, а предоставляемая информация полна и точна. Однако, согласно данным французского аналога Australian Prescriber's (Prescribe International), за 2000–2009 гг. только 2% новых лекарств и новых показаний действительно представляли реальный прогресс [3].

Существующая система часто обеспечивает вознаграждение за вводящую в заблуждение промоцию, и крайне редко предусмотрены небольшие наказания. За прошедшие 25 лет я не нашел ни одной рекламы препарата, которая бы не включала вводящие в заблуждение методы убеждения. Еще меньше ответственности несут коммерческие представители за свои действия за закрытыми дверями. Иногда вся коммерческую работу вводит в заблуждение собственная компания. Поэтому я полагаю, что добровольный кодекс поведения при промоции терпит неудачу.

Специалисты здравоохранения также являются частью проблемы, поскольку часто вознаграждают компании за вводящую в заблуждение промоцию, приводя к увеличению использования продвигаемого препарата. Достаточно большое число специалистов здравоохранения полагают, что могут отличить зависимую и независимую информацию, однако не существует доказанного метода для предотвращения, выявления и лечения этих влияний. Подобно акушерам XIX столетия, которые, не понимая микробную теорию развития заболеваний, отрицали, что являются бессимптомными носителями бактерий, вызывающих родильную лихорадку, и сегодня многие специалисты здравоохранения отрицают свою уязвимость к внушению и влиянию в связи с тем, что ничего не знают о психологии убеждения. Убеждение часто работает ниже порога восприятия сознательного понимания. Самонадеянность — главный фактор риска для введения в заблуждение [4–5].

Еще одной проблемой в фармацевтической промышленности является разрешение компаниям выполнять, финансировать или влиять на различную деятельность, включая производство, исследования, промоцию, образование, регулирование и политическое развитие. Компании получают вознаграждение за каждое действие не по тому, насколько оно способствует улучшению использования лекарств, а согласно тому, насколько эффективно они используют каждое действие для увеличения коммерческого дохода. В связи с этим есть стимулы для смещения в представлении каждого действия.

Я полагаю, что возможность фармацевтической промышленности способствовать качественному использо-

ванию лекарств могла бы быть значительно повышена при введении соответствующих реформ. Раскол «Большой фармы» на отдельные компании с одной функцией и отмена патентов и субсидий, предоставляя свободную конкуренцию на рынке между фирмами-производителями, вероятно, приведет к резкому падению цен ниже существующих [7]. Сбережения могли бы быть использованы на финансирование исследований и усовершенствование использования лекарств [6]. Такие реформы, возможно, поспособствовали бы тому, чтобы штат фармацевтической индустрии поощряли за помощь в качественном использовании лекарств. Они бы были уполномочены использовать свои значительные навыки более последовательно на пользу всех.

1. Australian Government Corporations and Markets Advisory Committee. The social responsibility of corporations. Canberra: The Committee; 2006. [www.camac.gov.au/camac/camac.nsf/byHeadline/PDFFinal+Reports+2006/\\$file/CSR_Report.pdf](http://www.camac.gov.au/camac/camac.nsf/byHeadline/PDFFinal+Reports+2006/$file/CSR_Report.pdf) [cited 2010 Jul 7]
2. Jureidini J.N., McHenry L.B., Mansfield P.R. Clinical trials and drug promotion: selective reporting of study 329 // *Int. J. Risk Saf. Med.* — 2008. — Vol. 20. — P. 73–81.
3. A look back at 2009: one step forward, two steps back // *Prescr. Int.* — 2010. — Vol. 19. — P. 89–94.
4. Fischer M.A., Keough M.E., Baril J.L. et al. Prescribers and pharmaceutical representatives: why are we still meeting? // *J. Gen. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 24. — P. 795–801.
5. Sagarin B.J., Cialdini R.B., Rice W.E., Serna S.B. Dispelling the illusion of invulnerability: the motivations and mechanisms of resistance to persuasion // *J. Pers. Soc. Psychol.* — 2002. — Vol. 83. — P. 526–541.
6. Mansfield P. Industry-sponsored research: a more comprehensive alternative // *PLoS Med.* — 2006. — Vol. 3. — P. e463. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0030463> [cited 2010 Jul 2]
7. Baker D. Financing drug research: what are the issues? — Washington, DC: Center for Economic and Policy Research, 2004 Sep 21. www.cepr.net/index.php/publications/reports/financing-drug-research-what-are-the-issues/ [cited 2010 Jul 7]

Д-р Мансфилд — держатель гранта (стипендии) национального института клинических исследований Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям — Терапевтические руководства Лтд.

Перевод на русский язык: Е.В. Юдина.

П.Р. Мансфилд

Введение в «Здоровый скептицизм»

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»; Университет Аделаиды (Австралия)

«Здоровый скептицизм» — это международная некоммерческая организация, цель которой уменьшить вред от вводящей в заблуждение информации о здоровье. Желающие могут получить доступ к бесплатному сайту: www.healthyskepticism.org.

Наши бесплатные материалы включают Международные новости «Здорового скептицизма», «Рекламный дозор (AdWatch) “Здорового скептицизма”», а также возможность поиска в электронной библиотеке, содержащей более 18 тысяч статей по маркетингу продуктов в здравоохранении. Все, кто разделяет и поддерживает наши цели, могут стать

членами нашей организации и получить доступ к дополнительным материалам.

Наша главная цель на протяжении последнего десятилетия была сосредоточена на сборе информации о продвижении лекарств, особенно на вводящей в заблуждение информации о лекарствах в журнальных статьях и рекламе. Однако потенциально в поле нашего внимания находится любой маркетинг, который плохо влияет на здоровье. Наша философия здорового скептицизма включает противостояние претензиям, не базирующимся на достойных научных доказательствах или аргументах, и поддержка обоснованных свидетельств независимо от того, совпадают ли они с нашими предшествующими убеждениями или нет.

Наши подписчики

На 1 июля 2010 г. у нас было уже 2871 подписчиков (начиная с 688 в июле 2006 г.). Наши подписчики живут в 118 странах. Они получают ежемесячную рассылку «Здорового скептицизма» по e-mail о наших мероприятиях и другую тематическую информацию. Все желающие, у кого есть доступ в Интернет, могут стать подписчиками бесплатно. Некоторые наши подписчики поддерживают нашу организацию финансово с помощью пожертвований или ежегодной платы за подписку, не будучи иначе вовлеченными в нашу организацию.

Члены организации

На 1 июля 2010 г. мы насчитывали 228 членов (в июле 2006 г. было 144). Члены организации проживают в 27 странах. Члены организации имеют доступ к нашему форуму и электронным дискуссиям, а также право выдвигать кандидатуру и голосовать при выборе членов руководящей группы.

Члены организации и журналисты могут выбрать и получать по электронной почте наши рассылки, которые недавно добавились в нашу библиотеку. Это хороший способ быть в курсе недавно опубликованных научных исследований и публикаций в прессе по теме маркетинга продуктов здоровья.

Члены нашей организации — люди разных профессий, у них разнообразные приоритеты. Нас объединяет только то, что все члены поддерживают наши цели. Наша способность достичь целей зависит от выполнения 4 шагов:

- понимание проблем;
- идентификация или разработка подходящих решений;
- предоставление нашим членам возможность применить лучшие решения;
- наделение наших членов полномочиями привлекать новых участников и поддерживающих лиц.

Мы работаем в соответствии с вышеперечисленными шагами, делясь информацией и обсуждая ее на собственном форуме и в электронных дискуссиях.

Большая часть достижений организации «Здоровый скептицизм» стала результатом работы наших членов,

объединенных в небольшие «рабочие» группы, утвержденные руководящей группой. Примерами 2010 г. могут быть 5 небольших рабочих групп, которые отвечали за разработку нового веб-сайта, публикацию международных новостей «Здорового скептицизма», написание «Рекламного дозора “Здорового скептицизма”», поддержание и обновление электронной библиотеки и написание большого систематического обзора исследований о продвижении лекарств по публикациям в журнале «PLoS Medicine». В Международных новостях «Здорового скептицизма» (Healthy Skepticism International News) ежемесячно публикуются статьи на тему продвижение продуктов здоровья.

«Рекламного дозора “Здорового скептицизма”» освещает логические, психологические и фармакологические уловки, используемые в рекламе лекарств [1].

Кроме того, члены «Здорового скептицизма» выполняют большую работу для поддержки других организаций и отвечают на вопросы студентов и журналистов.

В 2010 г. члены организации «Здоровый скептицизм» принимали участие в нескольких событиях (встречах) на европейском уровне. Однако большая часть нашей деятельности происходит на нашем сайте через электронную почту, телефонные переговоры, новостные источники и публикации в академических журналах. Непосредственно исключая события, неважно, где находится любая из множества частей нашей ассоциации — ее члены могут оказывать и получать взаимную поддержку, где бы они ни проживали.

В настоящее время «Здоровый скептицизм» базируется в Южной Австралии. Подразделения организованы и в других странах. Мы заинтересованы в организации групп по интересам. В настоящее время большая часть нашей работы проводится на английском языке, но у нас есть группа подписчиков, которые читают нас на португальском языке, и мы приветствуем всех пользователей, владеющих другими языками.

История

«Здоровый скептицизм» зародился в 1983 г. под названием «Медицинское лобби для должного маркетинга» (Medical Lobby for Appropriate Marketing (MaLAM)) и сначала фокусировался на вводящем в заблуждение продвижении лекарств в развивающихся странах. Организация MaLAM была создана по образцу организации «Международная амнистия» (Amnesty International), она писала открытые общественности письма в адрес штаб-квартир (головных офисов) фармацевтических компаний, связанные с вопросами специфической рекламы в развивающихся странах. Письма «Медицинского лобби» подписывали многие люди по всему миру, которые требовали улучшений в вопросе фармацевтической рекламы [2]. В 2001 г. мы поменяли название на «Здоровый скептицизм» и расширили сферу интересов, включив исследования, образование и пропагандистскую деятельность по противостоянию вводящей в заблуждение информации о здоровье во всех странах мира [1].

Спонсирование и управление

Ключевое финансирование деятельности «Здорового скептицизма» состоит из членских взносов, размер которых варьирует в зависимости от возможности (доходов) членов. Кроме того, мы осуществляем договорную деятельность с потребительскими, медицинскими и фармацевтическими организациями, университетами и правительственными агентствами.

«Здоровый скептицизм» — инкорпорированная ассоциация, действующая в соответствии с законами Южной Австралии. Управление организацией осуществляется международной руководящей группой, выбираемой из членов организации.

Приглашение

Мы приглашаем всех заинтересованных из всех стран мира присоединиться к «Здоровому скептицизму». Если вы поддерживаете нашу деятельность, скажите об этом другим. Если вам что-то не нравится или вы знаете, как можно улучшить, скажите или окажите нам помощь. Мы готовы сотрудничать с любыми правительствами, компаниями, университетами и организациями медицинских работников или потребителей, которые заинтересованы в улучшении здоровья [3].

Вопросы

Любые вопросы об организации «Здоровый скептицизм» приветствуются. Пожалуйста, обращайтесь по электронной почте: peter@healthyskepticism.org.

Перевод на русский язык: Д.А. Зиганшина, И.С. Бурашникова

1. *Mansfield P.R.* Healthy Skepticism's new AdWatch: understanding drug promotion // *Med. J. Aust.* — 2003, Dec. 1–15. — Vol. 79, N 11–12. — P. 644–645.
2. *Mansfield P.R.* MaLAM, a medical lobby for appropriate marketing of pharmaceuticals // *Med. J. Aust.* — 1997, Dec. 1–15. — Vol. 67, N 11–12. — P. 590–592.
3. *Mansfield P.R., Lexchin J., Vitry A. et al.* Drug advertising in medical journals // *Lancet.* — 2003, Mar. 8. — Vol. 361, N 9360. — P. 879.

**П.Р. Мансфилд, Дж. Лексин,
С. Вен Лиана, Л. Грандори,
К.П. МакКой, Дж.Р. Хоффман,
Дж. Рамос, Ж.Н. Журеидини**

Как повышать осведомленность специалистов здравоохранения о продвижении лекарств и медицинской техники: рекомендации сподвижников

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

Опубликовано с разрешения авторов.

Финансирование. Авторы не имели специального финансирования для работы над этой статьей.

Конкурирующие интересы. Каждый автор является членом, как минимум, одной из следующих органи-

заций: «Здоровый скептицизм Inc.», Американская ассоциация студентов-медиков и «Нет бесплатным обедам»; все эти организации проводят кампании по повышению осведомленности о влиянии фармацевтической промышленности на клиническую практику. Организации «Здоровый скептицизм Inc.» и «Нет бесплатным обедам» могут получить косвенную пользу от выполнения этих рекомендаций.

Это Движение за здоровье (Health in Action) выступает с рекомендациями по улучшению образования специалистов здравоохранения в области продвижения лекарств и медицинской техники, включающего любую деятельность, которая может увеличить продажи лекарств и медицинской техники. Эти рекомендации были разработаны в рамках iterative электронной дискуссии представителей четырех организаций: Американской ассоциации студентов-медиков, «Здоровый скептицизм Inc.», «Нет бесплатным обедам» и «ФармБдительность» (*Рамка 1*).

Мы надеемся, что эти рекомендации будут информировать, стимулировать и поддерживать работников образования в здравоохранении, чтобы они разработали улучшенные образовательные программы по вопросам продвижения лекарств и медицинской техники. Мы будем проводить опрос преподавателей, чтобы выяснить их видение этих рекомендаций.

Введение

Во время продвижения рофекосиба (Виокс), «фармацевтический маркетинг далеко обогнал науку» [1]. Успешная маркетинговая кампания по гормональной заместительной терапии «убедила врачей, что так называемая гормональная заместительная терапия (ГЗТ) предотвращает сердечно-сосудистые заболевания до того, как хотя бы одно клиническое исследование, использовавшее в качестве исходов сердечно-сосудистые заболевания, было проведено» [2]. Это только 1 пример того, как вводящее в заблуждение продвижение лекарств может представлять собой серьезную угрозу здоровью [1, 2].

Только в США число дополнительных случаев серьезных коронарных событий, связанных с применением рофекосиба, составило, по оценкам экспертов, 88 000–140 000 [3]. Число женщин, которым тяжелые побочные эффекты ГЗТ причинили вред, включая рак молочной железы, может быть существенно больше, потому что ГЗТ применялась дольше, но нам не известно о сколько-нибудь надежной оценке этого явления. Необходимы реформы для уменьшения риска повторения таких явлений [4].

В заявлении Совета по аккредитации дополнительного медицинского образования США говорится, что «начинающие врачи должны учиться тому, как промоциональная деятельность может влиять на суждения при принятии решений о назначении лекарств, исследовательские проекты через специальную инструктирующую деятельность» [5]. Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения 52.19 призывает государства-члены неотложно «интегрировать рациональное

использование лекарств и информацию о коммерческих маркетинговых стратегиях в подготовку специалистов здравоохранения на всех уровнях».

Однако недавно проведенный всемирный опрос об образовании по вопросам фармацевтического продвижения в медицинских и фармацевтических учебных заведениях обнаружил, что «в большинстве случаев... студенты посвящали этому вопросу половину учебного дня или того менее во время своей профессиональной подготовки; почти в одной трети случаев, преподаватели медицинских школ уделяли этому только 1–2 ч» [6]. Этот опрос также выявил широкую вариативность целей таких образовательных инициатив, которые варьировали от задачи «повысить способности обучающихся экстрагировать полезную информацию из продвижения лекарств» до задач «увеличить использование обучающимися источников независимой информации».

4 организации, призывающие к действию

Американская ассоциация студентов-медиков (American Medical Student Association, <http://www.amsa.org/>)

Ассоциация объединяет почти 60 000 обучающихся докторов и имеет цели: улучшение здравоохранения и медицинской помощи всем людям и продвижение активного улучшения медицинского образования.

«Здоровый скептицизм» (Healthy Skepticism Inc., <http://www.healthyskepticism.org/>)

Международная организация, работает для улучшения здоровья и здравоохранения посредством уменьшения вреда вводящего в заблуждение продвижения лекарств.

«Нет бесплатным обедам» (No Free Lunch, <http://www.nofreelunch.org/>, <http://www.nofreelunch.uk/>, <http://www.nograziepagio.it/>, [http://www.evidenceupdate-tatarstan.ru/content/ view/94/1/](http://www.evidenceupdate-tatarstan.ru/content/view/94/1/))

Международная сеть экспертов, работающих для улучшения лечения больных посредством стимулирования специалистов здравоохранения практиковать медицину на основании научных доказательств, а не на основе фармацевтического продвижения.

«ФармБдительность» (PharmAwar, <http://www.pharmaware.co.uk/>)

Группа британских студентов-медиков, работающих для изменения взаимоотношения врачей с фармацевтической промышленностью.

ным обедам» и «ФармБдительность» рекомендуют четыре задачи образования в области продвижения лекарств и медицинской техники (Рамка 2).

Мы рекомендуем, чтобы все четыре задачи ставились и решались на протяжении всей профессиональной деятельности специалистов здравоохранения: каждый год первоначального профессионального образования, во время специализации и во время последилового профессионального образования. Образование должно использовать методы, которые эффективно способствуют изменению поведения, включая интерактивный опыт и участие лидеров мнений [7]. Мы убеждены, что образование работников здравоохранения никогда не должно финансироваться компаниями, продвигающими лекарства или медицинскую технику [8–12].

Наши рекомендации основаны по большей части на исследованиях психологии обучающихся и их реагирования на способы убеждения, а также на психологии реагирования студентов-медиков и врачей на фармацевтическое продвижение. Существует немного опубликованных доказательств влияния продвижения на других представителей медицинской профессии или о продвижении медицинской техники. Эти пробелы в исследованиях заслуживают приоритетного внимания. Однако имеющиеся свидетельства [13–16] приводят нас к выводу о том, что наши рекомендации подходят для всех работников здравоохранения и распространяются на продвижение любой терапевтической и диагностической техники.

Наши задачи бросают вызов широко принятым представлениям. Соответственно, мы убеждены, что преподаватели должны оценивать исходный уровень представлений студентов и врачей о продвижении лекарств и медицинской техники и строить образовательный процесс в соответствии с этим так, чтобы максимизировать прогресс в направлении убеждений, необходимых для надлежащего использования лекарств и медицинского оборудования, как отражено в наших рекомендациях.

Необходимо недвусмысленно обучать всех работников здравоохранения методологии принятия решений, оценке доказательств и продвижения. Образование работников здравоохранения должно иметь целью улучшение качества процесса принятия решений. Это включает изучение психологии, логики, экономики, этики и статистики, которые имеют непосредственное отношение к принятию правильных решений, определению качества доказательств и оценке продвижения лекарств и медицинской техники. Например, глубокое проникновение во все эти дисциплины интегрировано в интерактивном образовательном модуле, разработанном сотрудниками «Здорового скептицизма Inc.», для Королевского колледжа врачей Австралии (<http://www.gacp.edu.au/>). Этот веб-сайт представляет составляющие процесса человеческого принятия решений и уязвимости к убеждениям [17–21], фармакоэкономики [22], этических проблем, которые возникают при принятии подарков [11], и широко распространенного непонимания статистики [23–25].

Рекомендации

Организации Американская ассоциация студентов-медиков, «Здоровый скептицизм Inc.», «Нет бесплат-

4 задачи обучения в области продвижения лекарств и медицинской техники

Необходимо предоставить помощь всем работникам здравоохранения All health professionals should be aided in the following ways:

- недвусмысленное обучение принятию решений и определению качества доказательств и оценке продвижения;
- помощь в понимании того, что не существует достоверного метода, который помог бы получить больше пользы, чем вреда от продвижения;
- помощь в осознании собственной ответственности избегать продвижения лекарств и медицинской техники;
- недвусмысленное обучение о наиболее надежных источниках информации.

Необходимо помочь работникам здравоохранения понять, что не существует проверенного метода, который позволил бы им извлекать больше пользы, чем вреда от продвижения. Существуют убедительные доказательства того, что взаимодействие с продвижением лекарств находится в прямой зависимости с клинически неадекватным и затратным применением лекарств [26]. Однако в медицинской профессии существует широкий диапазон мнений о соотношении польза/вред от продвижения и о восприимчивости специалистов здравоохранения к действию продвижения. Многие полагают, что они способны различать обоснованные и необоснованные промоционные заявления. Однако некоторые специалисты здравоохранения владеют большими знаниями о вводящих в заблуждение технологиях продвижения, и такое знание не защищает надежно людей от введения в заблуждение [18, 27].

Спротивление вводящему в заблуждение продвижению можно некоторым образом увеличить, помогая людям двигаться от избыточной самоуверенности в своих способностях к пониманию своей уязвимости [27–29]. Следовательно, необходимо, чтобы обучение специалистов здравоохранения объясняло бы им, что в то время как знание вводящих в заблуждение промоционных технологий может помочь им иногда избежать введения в заблуждение, не существует доказанных методов, позволяющих получить больше пользы, чем вреда от взаимодействия с продвижением лекарств. Люди, уверенные в своей способности различать обоснованные и необоснованные промоционные заявления, могут действовать под влиянием иллюзии, так как многочисленные технологии влияния очень сложны для людей в отношении их оценки, и не существует методов, позволяющих разобраться в них.

Один из методов уменьшения такой сверхсамоуверенности состоит в первую очередь в предоставлении участникам обучения одного примера вводящего в заблуждение продвижения лекарства или медицинс-

кого оборудования, в предоставлении им возможности выразить необоснованные убеждения, в развенчивании этих убеждений и, наконец, в объяснении сущности вводящих в заблуждение технологий, которые были использованы. Этот метод позволяет участникам понять, что они лично уязвимы к введению в заблуждение продвижением [18, 27]. Цель этого метода заключается в уменьшении самоуверенности в противоположность обычным образовательным целям, заключающимся в повышении уверенности.

Примером такой стратегии по уменьшению уверенности является образовательная сессия, проводимая в Калифорнийском университете (Лос-Анжелес), в рамках которой работник университетской аптеки представляется студенту в качестве «фармацевтического торгового представителя». Этот «представитель» показывает стандартные торговые технологии в отношении конкретного лекарства и предлагает студентам «бесплатный» завтрак. «Представитель» затем покидает учебную аудиторию на 20 мин для обсуждения студентами ситуации. Затем «представитель» возвращается и раскрывает себя как работника университетской аптеки, объясняет и критически анализирует технологии, которые были использованы. Было показано, что эта сессия оказалась эффективной в уменьшении самоуверенности студентов в своих «навыках» критической оценки торговых представителей [29].

Необходимо помогать специалистам здравоохранения понимать свою ответственность избегать продвижения лекарств и медицинской техники.

Поскольку все специалисты здравоохранения уязвимы к введению в заблуждение, мы убеждены, что они несут профессиональную, этическую и доверенную ответственность перед пациентами предпринимать все практические шаги, чтобы избежать продвижения лекарств и медицинской техники [30–32]. Эта ответственность включает личную политику отказа от принятия личных подарков и визитов торговых представителей с глазу на глаз и поддержку политики организации, противодействующую такой практике [33]. Встречи групп профессионалов здравоохранения с торговыми представителями могут быть менее вредными, чем встречи с глазу на глаз, но маловероятно, что такой вид взаимодействия может принести больше пользы, чем вреда, по сравнению с отсутствием таким встреч вообще. Образование профессионалов здравоохранения должно полностью исключить продвижение лекарств или медицинской техники [8, 30], за исключением образовательных примеров, которые должны быть немедленно развенчаны (как обсуждалось выше).

Существуют доказательства из обсервационных исследований о пользе ограничения контакта между фармацевтическими торговыми представителями и обучающимися врачами. В 1992 г. Университет МакМастер внедрил политику, которая ограничивала взаимодействие между начинающими врачами-интернистами и торговыми представителями в течение рабочего дня больницы. Эта политика включала

запрет посещения торговыми представителями образовательных семинаров и запрет обедов, оплаченных фармацевтическими компаниями. В течение трех лет после обучения в рамках проведения этой политики интернисты были более скептически настроены и шли на контакт с торговыми представителями меньше, чем интернисты, обученные до внедрения этой политики или обученные в рядом расположенном Университете Торонто, где такой политики не проводилось [34]. Другие обсервационные исследования обнаружили, что врачи, более скептически настроенные по отношению к торговым представителям и/или ограничивающие взаимодействие с ними, назначают лекарства более благоразумно [35–39].

Образование о профессиональной ответственности избегать продвижения должно быть интегрировано с обучением тому, как взаимодействовать с теми, кто думает и ведет себя по-другому. Этим вопросам посвящена «Кампания свободы от фармы», проводимая Американской ассоциацией студентов-медиков, в рамках которой разработан многоступенчатый модуль, который начинается на первом году медицинского обучения и продолжается в течение всего обучения, включая резидентуру. Этот модуль внедряет видение: «Все студенты-медики познают об этике взаимодействия фармацевтических компаний с профессионалами здравоохранения и примут информированное рациональное решение остерегаться «бесплатных» подарков от фармацевтической промышленности в течение всей своей карьеры» (<http://www.amsa.org/prof/pharmfree.cfm>).

Необходимо недвусмысленно обучать профессионалов здравоохранения в отношении надежных источников информации.

Профессионалы здравоохранения должны получать подробное обучение в области доступности наименее смещенных, клинически полезных источников информации, по их сильному и слабым сторонам, и необходимости поддерживать свой уровень осведомленности о наилучших современных доступных источниках информации. Это должно включать использование этой информации в качестве рутинной составляющей ежедневной помощи пациентам ими самими и ролевыми моделями. Профессиональные ассоциации и правительства должны активно разрабатывать программы, которые бы гарантировали, что такие источники информации были бы легкодоступны профессионалам здравоохранения.

Вывод

Наши рекомендации необходимы, но не достаточны для противодействия повреждающему влиянию продвижения на профессионалов здравоохранения. Необходимо улучшить регуляторные механизмы и пересмотреть системы поощрения в здравоохранении [4, 40]. Наши рекомендации бросают вызов глубинным убеждениям, поэтому претворение их в жизнь будет трудным. Однако продвижение лекарств и медицинской техники приносит значительно больше вреда,

чем это обычно признается [26], поэтому серьезные реформы заслуживают приоритетного решения. Наша гипотеза – претворение в жизнь наших рекомендаций приведет к лучшим исходам в здравоохранении и позволит получить большее доверие общества в отношении способности профессионалов здравоохранения обеспечить оптимальное лечение – заслуживает испытания (тестирования).

Благодарности

Мы благодарим за вклад в обсуждение следующих коллег, участников рассылки «Нет бесплатным обедам», которые вдохновили нас и сделали эти рекомендации более информативными: Simon Ahtaridis, Amy Brodkey, Bob Goodman, Carol Kushner, Mark McConnell, Jen Edelman, David Neely, Allen F. Shaughnessy, Leonore Tiefer, и Michael Wilkes. Мы также благодарим Merav Kliner за осуществление нашего взаимодействия с PharmAware.

1. Almasi E.A., Stafford R.S., Kravitz R.L., Mansfield P.R. What are the public health effects of direct-to-consumer drug advertising? // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. e145. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030145.
2. Fugh-Berman A., Pearson C. The overselling of hormone replacement therapy // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1205–1208.
3. Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 475–481.
4. Mansfield P.R. Banning all drug promotion is the best option pending major reforms // *J. Bioeth. Inq.* – 2005. – Vol. 2. – P. 16–22.
5. Accreditation Council for Continuing Medical Education. Principles to guide the relationship between graduate medical education and industry. – Chicago: Accreditation Council for Continuing Medical Education, 2002. Available: http://www.acgme.org/acWebsite/positionPapers/pp_GMEGuide.pdf. Accessed 22 September 2006.
6. Mintzes B. Educational initiatives for medical and pharmacy students about drug promotion: An international cross-sectional survey. – Geneva: World Health Organization and Health Action International, 2005. Available: <http://www.haiweb.org/26012006/MRhaipromosurveyFINAL06.pdf>. Accessed 22 September 2006.
7. Lomas J., Enkin M., Anderson G.M. et al. Opinion leaders vs audit and feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous cesarean section // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 2202–2207.
8. Rogers W.A., Mansfield P.R., Braunack-Mayer A.J., Jureidini J.N. The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students // *Med. J. Aust.* – 2004. – Vol. 180. – P. 411–414.
9. Steinbrook R. Commercial support and continuing medical education // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 534–535.
10. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis-learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy // *J. Med. Ethics.* – 2004. – Vol. 30. – P. 8–24.
11. Katz D., Mansfield P., Goodman R. et al. Psychological aspects of gifts from drug companies // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2404–2405.
12. Brodkey A.C. The role of the pharmaceutical industry in teaching psychopharmacology: A growing problem // *Acad. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 29. – P. 222–229.
13. Farthing-Papineau E.C., Peak A.S. Pharmacists' perceptions of the pharmaceutical industry // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62. – P. 2401–2409.
14. Viale P.H. What nurse practitioners should know about direct-to-consumer advertising of prescription medications // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2003. – Vol. 15. – P. 297–304.
15. Kumar C.J., Deoker A., Kumar A. et al. Awareness and attitudes about disease mongering among medical and pharmaceutical students // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. e213. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030213.
16. Grant D.C., Iserson K.V. Who's buying lunch: Are gifts to surgeons from industry bad for patients? // *Thorac. Surg. Clin.* – 2005. – Vol. 15. – P. 533–542.
17. Baron J. *Thinking and Deciding*. 3rd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
18. Mansfield P.R. Healthy Skepticism's new AdWatch: Understanding drug promotion // *Med. J. Aust.* – 2003. – Vol. 179. – P. 644–645.
19. Scott D.K., Ferner R.E. «The strategy of desire» and rational prescribing // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 37. – P. 217–219.
20. Shaughnessy A.F., Slawson D.C., Bennett J.H. Separating the wheat from the chaff: Identifying fallacies in pharmaceutical promotion // *J. Gen. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 9. – P. 563–568.
21. Cialdini R.B. *Influence: Science and Practice*. 4th ed. – New York: Allyn and Bacon, 2000.

22. *Drummond M.F., O'Brien B.J., Stoddart G.L., Torrance G.W.* Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. — Oxford: Oxford University Press, 1997.
23. *Sackett D.L.* Why randomized controlled trials fail but needn't: 2. Failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or understand!) // *CMAJ.* — 2001. — Vol. 165. — P. 1226–1237.
24. *Naimark D., Naglie G., Detsky A.S.* The meaning of life expectancy: What is a clinically significant gain? // *J. Gen. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 9. — P. 702–707.
25. *Gilovich T., Griffin D., Kahneman D. (eds)* Heuristics and Biases: The Psychology of Intuitive Judgment. — Cambridge: Cambridge University Press, 2003. — 874 p.
26. *Norris P., Herxheimer A., Lexchin J., Mansfield P.* Drug promotion: What we know, what we have yet to learn. — Geneva: World Health Organization, 2005. Available: http://www.who.int/entity/medicines/areas/rational_use/drugPromodhai.pdf. Accessed 22 September 2006.
27. *Sagarin B.J., Cialdini R.B., Rice W.E., Serna S.B.* Dispelling the illusion of invulnerability: The motivations and mechanisms of resistance to persuasion // *J. Pers. Soc. Psychol.* — 2002. — Vol. 83. — P. 526–541.
28. *Mansfield P.* Accepting what we can learn from advertising's mirror of desire // *BMJ.* — 2004. — Vol. 329. — P. 1487–1488.
29. *Wilkes M.S., Hoffman J.R.* An innovative approach to educating medical students about pharmaceutical promotion // *Acad. Med.* — 2001. — Vol. 76. — P. 1271–1277.
30. *Sierles F.S., Brodkey A.C., Cleary L.M. et al.* Medical students' exposure to and attitudes about drug company interactions: a national survey // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294. — P. 1034–1042.
31. *Mansfield P.R., Henry D.* Misleading drug promotion—no sign of improvements // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* — 2004. — Vol. 13. — P. 797–799.
32. *Brody H.* The company we keep: Why physicians should refuse to see pharmaceutical representatives // *Ann. Fam. Med.* — 2005. — Vol. 3. — P. 82–85.
33. *Brennan T.A., Rothman D.J., Blank L. et al.* Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 429–433.
34. *McCormick B.B., Tomlinson G., Brill-Edwards P., Detsky A.S.* Effect of restricting contact between pharmaceutical company representatives and internal medicine residents on posttraining attitudes and behavior // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 1994–1999.
35. *Caamano F., Figueiras A., Gestal-Otero J.J.* Influence of commercial information on prescription quantity in primary care // *Eur. J. Public Health.* — 2002. — Vol. 12. — P. 187–191.
36. *Watkins C., Harvey J., Carthy P. et al.* Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: A national cross sectional survey // *Qual. Saf. Health Care.* — 2003. — Vol. 12. — P. 29–34.
37. *Verdoux H., Cougnard A., Grolleau S., Begaud B.* Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 77. — P. 107–109.
38. *Rosenthal M.* Demand effects of recent changes in prescription drug promotion. — Menlo Park (California): Kaiser Family Foundation, 2003. Available: <http://www.kff.org/rxdrugs/upload/Demand-Effects-of-Recent-Changes-in-Prescription-Drug-Promotion-Report.pdf>. Accessed 22 September 2006.
39. *Shorr R.I., Greene W.L.* A food-borne outbreak of expensive antibiotic use in a community teaching hospital // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273. — P. 1908.
40. *Mansfield P., Rogers W., Jureidini J.* Submission from Healthy Skepticism re RACP ethical guidelines // *Healthy Skepticism International News.* — 2005. — Vol. 23. — P. 9. Available: <http://www.healthyskepticism.org/news/issue.php?id=15>. Accessed 22 September 2006.

Цитирование: *Mansfield P.R., Lexchin J., Wen L.S. et al.* Educating Health Professionals about Drug and Device Promotion: Advocates' Recommendations // *PLoS Med.* — 2006. — Vol. 3, N 11. — P. e451. doi:10.1371/journal.pmed.0030451.

Перевод на русский язык: Л.Е. Зиганшина.

Подборка тезисов предоставлена для перевода и публикации в специальном выпуске журнала «Клиническая фармакология и терапия» П. Мансфилдом.

Перевод на русский язык – Р.Р. Ниязов.

I

А. Витри¹, Дж. Лексчин^{1,2}, П.Р. Мансфилд¹

Крах австралийской национальной лекарственной политики? Катастрофа, связанная с применением ингибиторов ЦОГ-2

¹ Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

² Школа управления и политики здравоохранения в Йоркском университете, кафедра семейной медицины и общественного здоровья Университета Торонто (Канада)

Австралия выработала национальную лекарственную политику, которая включает качественное применение лекарств, однако ее разработчики не смогли защитить страну от катастрофы, связанной с применением ингибиторов ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2). Регуляторные органы не предупредили врачей о потенциальном риске этих препаратов для сердечно-сосудистой системы. Программой лекарственного обеспечения не были введены ограничения по необоснованным затратам на ингибиторы ЦОГ-2. Фармацевтические компании проводили интенсивную неконтролируемую рекламную кампанию по продвижению ингибиторов ЦОГ-2. Независимой информации об этой группе лекарственных средств было недостаточно, чтобы противостоять миллионам долларов, направленных на рекламу. Во избежание подобных катастроф в будущем требуется переоценка ключевых звеньев национальной политики по регулированию лекарственных средств, особенно процесса регистрации, пострегистрационных наблюдательных исследований, контроля продвижения лекарственных средств и качества независимой информации о лекарствах.

Vitry A., Lexchin J., Mansfield P.R. Is Australia's National Medicines Policy Failing? The Case of Cox-2 Inhibitors // Int. J. Health Serv. – 2007, Oct. – Vol. 37, N 4. – P. 735–744.

II

В.В. Власов¹, П.Р. Мансфилд², Дж. Лексчин³, А.В. Власова⁴

Обеспечивает ли реклама лекарственных средств в российских медицинских изданиях необходимую информацию для безопасного назначения лекарственных средств?

¹ Межрегиональная общественная организация «Общество специалистов доказательной медицины» (Россия)

² Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

³ Школа управления и политики здравоохранения в Йоркском университете, кафедра семейной медицины и общественного здоровья Университета Торонто (Канада)

⁴ ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава» (Россия)

Цель – изучить достаточность информации, предоставляемой рекламой лекарственных средств в медицинских журналах.

Методы. Было отобрано 5 номеров основных русских медицинских журналов, охватывающих различные области медицины и разные виды публикаций. Были изучены все рекламные материалы во всех выпусках выбранных журналов, изданных в течение 1998 г. Было подсчитано количество представленных торговых, химических и международных непатентованных названий (МНН) лекарственных средств; количество показаний и противопоказаний, фармакологических групп, сведений по безопасности и ссылки на источники информации. Показатели по всем категориям сгруппированы по каждому рекламодателю.

Результаты. Всего было 397 рекламных врезок, представлявших 207 различных реклам.

из врезов (40%) упоминалось МНН, в 177 (45%) были представлены какие-либо показания, в 42 (11%) указывались сведения по безопасности и противопоказаниям, в 21 (5%) были предупреждения о лекарственном взаимодействии и в 8 (2%) были представлены ссылки на источники информации. Шесть компаний с наибольшим количеством рекламы в среднем предоставляли меньше информации по сравнению с другими.

Выводы. Практически ни один из рекламных врезов, опубликованных в российских медицинских журналах, не предоставляли основной информации, необходимой для качественного назначения лекарственных средств. И это несмотря на то, что в России реклама, которая не отражает необходимую информацию и может привести к недопониманию потребителем сведений о рекламируемом продукте, законодательно запрещена. Возникновение фармацевтической рекламы в Российской Федерации не улучшило информационного обеспечения лекарственных средств и потенциально может быть опасно для пациентов.

Vlasov V., Mansfield P.R., Lexchin J., Vlassova A. Do drug advertisements in Russian medical journals provide essential information for safe prescribing? // West. J. Med. – 2001. – Vol. 174. – P. 391–394.

III

Ж.Н. Журеидини, Л.Б. МасГенри, П.Р. Мансфилд

Клинические исследования и продвижение лекарственных средств: выборочные результаты исследования № 329

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

В медицинской литературе преобладают выборочные результаты исследований, особенно это касается исследований, финансируемых фармацевтическими компаниями. В этом сообщении мы анализируем подобную публикацию, представляя сведения из внутренних документов компании, без которых факт выборочного опубликования не достаточно очевиден. В публикации по исследованию № 329 по применению пароксетина у несовершеннолетних, спонсируемого компанией GlaxoSmithKline, утверждается, что «в целом пароксетин хорошо переносится и эффективен у подростков с большим депрессивным эпизодом». Это противоречит документам, полученным во время судебного разбирательства, из которых вытекает, что исследование № 329 продемонстрировало отрицательный результат по эффективности по всем 8 протоколам и вред для пациентов.

Jureidini J.N., McHenry L.B., Mansfield P.R. Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329 // Int. J. Risk Safety Med. – 2008, May. – Vol. 20, N 1–2. – P. 73–81.

IV

Д. Кармоди, П.Р. Мансфилд

Что думают студенты медицинских вузов о фармацевтическом маркетинге?

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

Цель данного обзора – обобщить результаты исследований, изучавших подверженность студентов медицинских вузов фармацевтическому маркетингу и их отношение к данному явлению.

Методы. Анализировали базу данных PubMed на предмет исследований по изучению взаимодействия студентов медицинских вузов с фармацевтическим маркетингом, результаты, относящиеся к цели исследования, группировали в таблицу.

Результаты. Студенты сильно подвержены фармацевтическому маркетингу: получение подарков рассматривают как допустимое явление, однако одна категория подарков, по их мнению, более уместна, чем другие. Многие студенты считают, что презентации, проводимые фармацевтическими представителями, предвзяты, но все же имеют определенную образовательную ценность, поэтому их не следует запрещать. Большинство считает, что маркетинговые технологии не влияют на их решение назначать то или иное лечение. Подавляющее большинство студентов хотели бы получить более полный курс по обучению взаимодействовать с фармацевтическими представителями.

Выводы. Большинство студентов-медиков считают, что фармацевтический маркетинг носит предвзятый характер, сами студенты чувствуют себя неготовыми к общению с фармацевтическим бизнесом. Несмотря на это они не против фармацевтического маркетинга, считая, что он не оказывает влияние на них. Существует потребность в улучшении образовательных программ медицинских вузов, направленных на решение данной проблемы.

Carmody D., Mansfield P.R. // Aust. Med. Student J. – 2010, Apr. – Vol. 1, N 1. – P. 54–57; <http://www.amsj.org/archives/300>.

V

Б.Д. Монтгомери, П.Р. Мансфилд, Г.К. Спурлинг, А.М. Вард

Способствует ли реклама антигипертензивных лекарственных средств в Австралии их качественному назначению? Перекрестное исследование

Международная организация специалистов в области здравоохранения «Здоровый скептицизм»

Актуальность. Антигипертензивные лекарственные средства активно назначаются врачами и интенсивно

рекламируются фармацевтической промышленностью. Несмотря на веские доказательства эффективности и затратной эффективности тиазидных диуретиков, тенденция как в продвижении, так и в назначении антигипертензивных лекарственных средств складывается в пользу более новых, но менее затратно-эффективных препаратов. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о взаимосвязи между влиянием фармацевтического маркетинга и менее качественным назначением лекарств, поэтому наше исследование направлено на установление, как печатные рекламные материалы по антигипертензивным лекарственным средствам влияют на качество лечения артериальной гипертензии.

Методы. В 2004 г. было проведено перекрестное исследование 113 рекламных материалов по антигипертензивным лекарственным средствам, опубликованным в 4 австралийских медицинских журналах, ориентированных на врачей общей практики. Материалы оценивались на основании критериев качества, выработанных благодаря обзору руководств по лечению артериальной гипертензии. Основные исследуемые критерии: частота рекламы антигипертензивных средств различных классов; продвижение тиазидных диуретиков в качестве первой линии терапии; использование статистических показателей в рекламных материалах, сведения о безопасности и цене препаратов, поощрение диагностики и лечения рисков со стороны сердечно-сосудистой системы, поощрение изменения образа жизни и нацеленность на целевые группы пациентов.

Результаты. Тиазидные диуретики – самый рекламируемый класс антигипертензивных лекарственных средств (48,7% всех рекламных материалов), но в большинстве своем они продвигаются в составе комбинированных препаратов. Единственным тиазидом, продвигаемым в виде монопрепарата, был наиболее дорогостоящий индапамид. Ни в одной из реклам упоминалось о том, что тиазиды являются препаратами терапии первой линии. Статистические показатели чаще выражались в относительных, а не в абсолютных величинах. Часто упоминались сведения о цене, но без сравнительного анализа. Побочные эффекты обычно были представлены только в качестве небольших вставок. Кроме упоминания о лекарственном взаимодействии с алкоголем и потреблением соли, других рекомендаций по изменению образа жизни не давалось. Лишь 2,7% рекламных материалов пропагандировали необходимость оценки риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выводы. В Австралии в печатных рекламных материалах по антигипертензивным лекарственным средствам представлены некоторые (но далеко не все) ключевые сведения, требуемые руководствами по лечению артериальной гипертензии. Эти результаты должны учитываться при регулировании фармацевтической рекламы и непрерывном обучении врачей.

Montgomery B.D., Mansfield P.R., Spurling G.K., Ward A.M. // BMC Public Health. – 2008, May. – Vol. 20, N 8. – P. 167; <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/167>.

Моханта Гуру Прасад, Манна П.К., Манавалан Р.

Продвижение рационального использования лекарств (индийский опыт)

Университет Аннамалаи, кафедра фармации, Тамил Наду (Индия)

Индия – страна, сочетающая разнообразие культур, с федеральной структурой, состоящей из 28 штатов и 7 союзных территорий. Индия – вторая наиболее населенная страной на земном шаре (население – более 1 млрд человек). В то время как центральное правительство формирует политику, касающуюся здравоохранения и лекарств, именно региональные правительства штатов ответственны за обеспечение населения медицинской помощью.

Как и для других стран, нерациональное использование лекарств в Индии характерно и для общественного, и для частного сектора. Кроме того, нехватка жизненно важных лекарственных средств в государственных медицинских учреждениях усугубляет эту проблему. Есть данные, свидетельствующие о том, что доступность жизненно важных лекарственных средств составляет только 33% по сравнению со средним мировым значением – 66%. Чтобы разобраться с этими проблемами, федеральное правительство, а также многие региональные правительства разработали стратегии для повышения доступности качественных основных лекарственных средств в государственных медицинских учреждениях и улучшения рационального использования лекарств.

Два важных события были начаты на государственном уровне: в 1994 г. правительство штата Тамил Наду и правительство Дели разработали объединенные стратегии закупки и распределения лекарств. Со стороны Дели это было инициировано неправительственной организацией Delhi Society for Promotion of Rational Use of Drugs, на которую была возложена ответственность за приобретение лекарств. С другой стороны Тамил Наду сформировал правительственное учреждение, Tamil Nadu Medical Services Corporations Limited, для обеспечения лекарствами и распределения их по различным медицинским учреждениям через хорошо организованные склады, расположенные в каждом районе. Эти модели были хорошо изучены и модель Тамил Наду стала образцом для других штатов и даже небольших других государств при приобретении, распределении и использовании лекарств.

Чтобы улучшить доступность лекарственных средств, правительство Индии организовало сеть аптек «People's Generic Store» (народные аптеки по продаже непатентованных лекарств), по крайней мере, по одной в каждом регионе. В соответствии с этой инновационной схемой в аптеках продавали только лекарства-генерики, и цены на них были значительно ниже, чем цены на оригинальные препараты, продаваемые в открытой сети. До настоящего времени аптеки управляются общественными группами, и правительство предоставляет бюджет для открытия таких аптек.

Штаты Тамил Наду, Раджастан и Харьяна выпустили проспекты для врачей, призывающие выписывать лекарства только по генерическому названию, и, конечно, такие лекарства стали доступны в государственных медицинских учреждениях. Правительство Раджастана пошло дальше, обязав хранить копии рецептов на лекарства для отчета, косвенно вынуждая врачей выписывать только непатентованные средства.

Постепенно сеялись семена для взращивания врачей, фармацевтов, медсестер и руководства больницы для правильного использования лекарств. Ориентационные и обучающие программы настойчиво продвигались при поддержке со стороны Всемирной организации здравоохранения. Стандарты протоколов лечения, Больничный/государственный формуляр, Список жизненно важных лекарств активно создавали, не забывая об учебных материалах по лекарственному обеспечению. Штат Тамил Наду пересматривал Список жизненно важных лекарств каждые 2 года начиная с 1994 г., с момента первого издания списка. Были организованы курсы по лекарственным средствам и терапии, которые помогли увеличить количество единомышленников, способствующие их обучению. Общество Дели по продвижению рационального использования принимало самое активное участие в этой деятельности.

Чтобы улучшить работу медицинских учреждений в глубинках Индии, правительство Индии сформировало Национальную сельскую медицинскую миссию. Впервые правительство установило Стандарты здравоохранения, под которыми подразумевался Список жизненно важных лекарственных средств, разработанный для различных категорий медицинских учреждений: от сельской поликлиники до университетской образовательной клиники. Стандарт здравоохранения гласит: «...такие лекарства должны быть постоянно в свободном доступе во всех медицинских учреждениях».

Поскольку пациенты — ключевые потребители всех этих нововведений, их обучали рациональному использованию лекарственных средств, особенно для увеличения их приверженности к лечению. Первый автор этих тезисов содействовал появлению образовательной рубрики «Знайте вашу медицину» в одной из ведущих английских ежедневных газет — «The New Indian Express». Помимо информационных листовок для пациента, развивалось Руководство для пациентов по общим лекарствам, которые теперь являются общественным достоянием. Инновационные подходы используются в государственных программах здравоохранения, таких как «Программа ВИЧ», чтобы повысить приверженность/согласие пациентов к лекарствам.

Все эти инициативы улучшили доступность, приемлемость и продвижение назначений генериков и рациональное использование лекарств. Но еще много нужно сделать, чтобы достичь более существенных изменений. Авторы экстенсивно изучили модель Тамил Наду по закупкам лекарств для использования

в медицинских учреждениях, которое демонстрирует отсутствие недостатка лекарств, способствует назначениям по непатентованным наименованиям, улучшению рационального назначения антибактериальных препаратов и т.д. Прогресс и воздействие всех этих инициатив будут обсуждаться.

Перевод на русский язык: А.Т. Валиахметов, Л.Е. Зиганшина.

Н.Е. Ноздрякова

Опыт формулярной системы в Забайкальском крае

Министерство здравоохранения Забайкальского края; Центр мониторинга безопасности лекарственных препаратов (Россия)

Актуальность. В последнее время в связи с кризисом экономики в России лечебные учреждения вынуждены вновь и вновь задумываться о рациональности использования лекарственных препаратов, продуманности в осуществлении закупок медикаментов, на чашу весов положено здоровье пациентов и экономика бюджета. Все эти компоненты составляют основу формулярной системы, отсчитывающей свои вехи еще с середины прошлого века. Будучи главным клиническим фармакологом Забайкальского края, я стояла у истоков развития формулярной системы в Забайкальском крае. Много лет прошло с тех пор, но время показывает, что механизм продолжает работать и приносить свои положительные результаты во благо пациентам, врачам, оказывающим медицинскую помощь, и бюджету лечебного учреждения. Настоящее сообщение позволит многим лечебным учреждениям познакомиться с практическим опытом нашего региона.

Цели — обмен опытом, показать организацию работы формулярной системы в отдельно взятом лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ).

Материал и методы. За последние годы проведен анализ оказания бесплатной лекарственной помощи пациентам по программе Государственной гарантии, проведен анализ закупаемых медикаментов. Сравнительный анализ сделан по результатам фармакоэкономического анализа АВС/VEN, анализа данных журналов формулярной комиссии и результатов фармакоконтрольных проверок листов назначения и историй болезни пациентов в Краевой клинической больнице г. Читы.

Результаты. На основании многолетнего опыта работы по формулярной системе в Краевой клинической больнице г. Чита были получены следующие результаты: снижение финансовых затрат на закупку медикаментов на 26,4% в год. Закупается только выверенный ассортимент медикаментов входящий в перечень ЖНВЛС и Государственной гарантии на оказание бесплатной медицинской помощи пациентам нашего края. Определены позиции медикаментов закупаемые за счет других источников финансирования кроме

ОМС – ДМС, бюджетных средств, целевых краевых программ, а также за счет собственных средств граждан. На сегодняшний день в крае создана формулярная комиссия Министерства здравоохранения. Большинство лечебных учреждений города вводят в свои штаты клинических фармакологов и создают формуляры и формулярные комиссии для рационального подхода к вопросу качественного лекарственного обеспечения.

Выводы. Четкий механизм организации лекарственного обеспечения с помощью формулярной системы с годами подтверждает высокий уровень качества оказания медицинской помощи, повышает значимость и роль врачей клинических фармакологов, обеспечивает порядок контроля за исполнением приказа о рациональном назначении лекарственных препаратов, позволяет осуществлять контроль за расходованием и закупкой лекарственных препаратов в соответствии с программой государственных гарантий оказания пациентам бесплатной медицинской помощи.

Отсчет направления работы по формулярной системе в Забайкальском крае начинается с 2000 г. с введением должности клинического фармаколога при Областной клинической больнице. В этот период остро впервые встал вопрос об фармакоэкономических и рациональных аспектах закупок и использования лекарственных препаратов в современных условиях. Была создана инициативная группа, состоящая из заместителей главного врача, заведующих клинических отделений больницы, заведующей аптекой, клинического фармаколога с целью создания лекарственного формулярного перечня Областной клинической больницы (далее – Формуляр) и разработки основных механизмов регламентирующих деятельность работы по Формуляру. Провели анализ наличия лекарственных средств аптеки ОКБ, для определения ассортимента, групповой принадлежности, а также с целью выявления препаратов «мертвого запаса». К числу последнего относятся лекарственные препараты, устаревшие, забытые или симптоматически малоэффективные. В результате проведенной работы, а именно:

- разграничения препаратов по группам;
- анализа показаний и противопоказаний лекарственных препаратов;
- рекомендаций по использованию препаратов;
- ротации и перераспределения препаратов по отделениям согласно профильности;
- отбора лекарственных препаратов соответствующих стандартам лечения и исключения препаратов «мертвого запаса», – появился соответствующий перечень – Формулярный перечень Областной клинической больницы.

Формулярный перечень был создан по образу и подобию действующего перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС) с добавлением основных наименований групп препаратов, необходимых при работе в отделениях. Всего в Формуляр входило 550 международных непатентованных наименований (далее – МНН), Формуляр включал подразделы с торговыми наименованиями,

формой выпуска и примечанием к использованию. Все лекарственные препараты в Формуляре были распределены на два ранга: препараты свободной выдачи из аптеки в отделения «по требованию» и препараты дорогостоящие, альтернативные и т.д., отпускаемые по решению формулярной комиссии. Различие между рангами препаратов были указаны в примечании формуляра в виде «*» и «**».

Вместе с подготовкой этого документа были подготовлены и Положение о Формуляре, введено понятие «Формуляр лекарственных препаратов» определен порядок формирования Формуляра лекарственных препаратов и формирования запаса лекарственных препаратов в аптеке больницы. Подготовлен порядок назначения и использования формулярных и неформулярных лекарственных препаратов. Оговорены моменты выдачи лекарственных препаратов из аптеки. С помощью формулярного лекарственного перечня создана определенная база, «стандарт» препаратов, необходимых для постоянного закупа для обеспечения бесплатного оказания лекарственной помощи по программе госгарантии.

Были введены в формуляр препараты, которые ранее не использовались, но являются очень качественными и необходимыми.

В каждом отделении имеется лекарственный перечень, по которому лечащий врач узнает о доступности препарата и возможности его назначения, знает, какие препараты он может назначить самостоятельно, а какие только после согласования с формулярной комиссией.

Постоянная работа по разъяснению фармакологической неэффективности некоторых препаратов позволило сформировать положительные результаты среди врачей, убедить их в использовании новых препаратов и отказаться от старых малоэффективных или препаратов с недоказанной эффективностью.

Благодаря проведенной реформе с внедрением лекарственного формуляра удалось практически искоренить полипрогмазию в необоснованных случаях, когда качество лечения отождествлялось с объемом лекарственной терапии.

Одновременно с положением о формуляре в больнице создается формулярная комиссия, функции которой регламентируются Письмом МЗРФ от 18.02.2000 № 2510/1684-32 «О примерном положении, о формулярной комиссии». Комиссия заседает 2 раза в год и решает основные вопросы лекарственного обеспечения:

- разработка и решения вопросов по обновлению формулярного перечня препаратов стационарного типа;
- распределению препаратов гуманитарной помощи;
- внесение предложений по улучшению лекарственного обеспечения;
- санкционирование использования неформулярных препаратов с обоснованием каждого случая;
- контроль сроков использования препаратов и осуществляет перераспределение последних при необходимости;

- санкционирует выдачу и расход дорогостоящих препаратов и расходных материалов;
- контролирует объем проводимой терапии и ее обоснованность;
- изучает спрос на интересующие препараты;
- проводит контроль и анализ статистических данных по заболеваемости, спектра закупаемых учреждением лекарственных препаратов.

Для текущих регулярных активных действий работы комиссий была создана рабочая группа формулярной комиссии. В составе рабочей группы заместитель главного врача по лечебной работе и 2 врача клинических фармаколога. Основная функция рабочей группы формулярной комиссии заключается в регулярных, 3 раза в неделю, заседаниях в установленное время с целью анализа врачебных назначений в истории болезни и листа назначения, полипрагмазии, консультации врачей по назначению препаратов в сложных клинических случаях, рекомендации антибактериальной терапии с учетом микробного пейзажа отделений и бактериологических посевов биоматериала, полиморбидности, функционального состояния печени и почек, выдачи разрешения на дорогостоящие лекарственные препараты и т.д. По результатам заседания комиссии на руки врачу выдается Протокол формулярной комиссии (далее – протокол Ф.К.). Одновременно с выпиской протокола Ф.К. запись дублируется в журнале формулярной комиссии. Протокол Ф.К. имеет свой порядковый номер, название отделения, Ф.И.О. пациента, № истории болезни и решение комиссии о разрешении выдачи из аптеки дорогостоящих препаратов с указанием дозы, кратности введения, количества на курс лечения пациента. Фармацевт или провизор при выдаче препарата из аптеки фиксирует своей подписью в протоколе количество выданного препарата. Выписанный протокол Ф.К. приклеивается на лист назначения пациента. Как правило, протокол на листе назначения является четким обоснованием объема терапии и назначения тех или иных препаратов для проверяющих историю болезни экспертов разного уровня.

На заседании формулярной комиссии всегда имеются данные о наличии лекарственных препаратов в аптеке. Клинические фармакологи четко ориентируются в показаниях медикаментов и выбирают из ассортимента необходимый препарат, а в случае отсутствия, но острой необходимости данного препарата после заседания комиссии сообщают аптеке о необходимости пополнить запас необходимого препарата. При возникновении объективных проблем с поставками лекарственных препаратов или их сертификацией формулярная комиссия мгновенно реагирует на эти изменения и принимает решение об ограничении, приостановки использования препарата или замене позиции на альтернативный препарат. Данное решение оформляется документально, заверяется печатью председателя Ф.К. и передается в аптеку и отделения больницы до особого распоряжения.

Подобный механизм работы формулярной системы на протяжении 10 лет показал свою необходимость и значимость.

Вывод. На протяжении всего периода работы формулярной комиссии существенно изменилось лекарственное обеспечение в стационарах Забайкальского края и отношении врачей к работе по формуляру и деятельности формулярной комиссии.

1. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.02.2000 № 2510/1684-32 «О примерном положении оформулярной комиссии».
2. Письмо МЗ РФ от 28.12.2000 № 2510/14329-32 «О мерах по усилению контроля за назначением лекарств» // Мед. информ. вестн. – 2001. – № 9. – С. 15–19.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.12.2009 № 2131 «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
4. Мильникова И.С. Подходы к улучшению качества медицинской помощи // Качество мед. помощи. – 1997. – № 2. – С. 4–6.
5. Авксентьева М.В. Разработка протоколов ведения больных на основе принципов доказательной медицины // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 10. – С. 37.
6. Формулярная система. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. IV / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М., 2003.
7. Формулярная система. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. V / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М., 2004.
8. Сулейманов С.Ш., Дьяченко С.В., Шишкина Т.Н. Создание лекарственного формуляра – первый этап по рациональному использованию лекарственных средств // Материалы Российской научно-практической конференции «Рациональное использование лекарств». – Пермь, 2000. – С. 11–12.
9. Ушкалова Е.А. Роль формулярной системы в решении проблем рационального использования лекарств // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 4. – С. 80–81.
10. Абдулалыев А.А., Ахтамов Дж.А., Шавazi Н.М. Формуляр? Формуляр... Формуляр! // Вестн. врача общей практики. – 2000. – № 3.
11. Павлович С. Больницы станут «жить» по формуляру // Еженедельник АПТЕКА. – 2000. – № 28 (249).
12. Аллундин Р.Н., Романов Б.К., Давыдова О.Н., Чубарев В.Н. Мультимедийный контент «Формулярная система». – 2006.
13. Шишкин Н.Ф. Научное обоснование эффективности использования ресурсов здравоохранения на региональном уровне, обеспечивающих качество и доступность медицинской помощи населению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 49 с.
14. Зарьялова М.В. Формулярная система в стационаре // Фармацевт. ведомости. – 2004. – № 5.
15. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа-Сфера, 2001. – 392 с.
16. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Основы доказательной фармакотерапии. – СПб.: Воен.-мед. акад., 2000. – 235 с.
17. Гавей М.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Петров В.И. Фармакология с рецептурой. – Волгоград. – 1994. – 336 с.
18. Тернавский А.П. Нужен ли больнице клинический фармаколог? / А.П. Тернавский // Гл. врач. – 2001. – №3. – 52–57.
19. Кукес Г., Чернов Ю.Н., Батищева Г.А. и др. Организация службы клинической фармакологии.
20. Основы клинической фармакологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. – Изд-во Алтайского государственного университета, 2003. – 336 с.
21. Справочник доказательной медицины / Под ред. В. Борисенко, А.И. Воробьева, А.И. Вялкова и др. – М.: Ньюмед, 2008. – Т. 1. – 778 с.
22. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: Макмах, 2007.
23. Клиническая фармакология в пульмонологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. – Барнаул, 2005.
24. Клиническая фармакология: Антимикробные лекарственные средства и принципы их рационального использования / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. – Барнаул, 2002.
25. Основы клинической фармакологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. – Барнаул, 2003.
26. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.С. Моисеева, В.К. Лепахина. – М.: Универсум паблицинг, 2000.
27. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
28. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2005.
29. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации / Под ред. О.И. Карпова, А.А. Зайцева. – М.; СПб.: Диля, 2003.
30. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии / Под ред. М.Б. Богданова, Т.В. Чернышовой. – М., 2004.
31. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского, А.В. Дехнича. – Смоленск: Макмах, 2004. – Вып. 1.
32. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / Под ред. А.В. Астахова, В.К. Лепахина. – М.: Эксмо, 2008.

33. Медикаментозные осложнения / Под ред. Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова. – СПб., 2001.
34. Кровезаменители, компоненты крови / Под ред. Б.А. Барышева. – СПб.: Человек, 2005.
35. Терапия критических состояний. Стратегия и тактика / Под ред. В.П. Савченко, Т.В. Савченко. – М., 2004.
36. Фармакотерапия неотложных состояний / Под ред. Г.М. Суслы, Г. Мазур, Р.Е. Кунньон и др. – М.: Бином, 2002.
37. Клиническая фармакология антибиотиков / Под ред. Л.С. Страчунского, С.Н. Козлова, А.В. Дехнича. – Смоленск: СГМА, 2004.
38. Доказательная медицина: Ежегодный справочник. Первый выпуск. – 2002.
39. Доказательная медицина: Ежегодный справочник. Третий выпуск. – 2004.
40. Лекарственные средства / Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
41. Лекарственные средства / Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
42. Видаль специалист. Онкология: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2006.
43. Нормативное регулирование и официальные стандарты лекарственной помощи. – М.: Грантъ, 1999.
44. Организация рациональной антибиотикотерапии / Под ред. И.С. Мыльниковой. – М.: Грантъ, 2001.
45. Новейшие лекарственные средства-1 / Под ред. В. Гриффита. – М.: Крон-Пресс, 1998.
46. Новейшие лекарственные средства-2 / Под ред. В. Гриффита. – М.: Крон-Пресс, 1998.
47. Хаджидис А.К. Проблемы лекарственной терапии и клиническая фармакология на современном этапе // Материалы Клинической конференции по клинической фармакологии. Совещание «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» в рамках заседания профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ по клинической фармакологии. – Волгоград, май 2010.

В.И. Петров

Информационное обеспечение лечебного процесса — историческая миссия клинической фармакологии

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Возникновение клинической фармакологии в XX в. ознаменовало новую эру развития медицины. По мере того как медицина становилась наукой, информация о все возрастающем количестве лекарств стала множиться в геометрической прогрессии. Требуя адекватной оценки для применимости в лечебном процессе, стали накапливаться данные клинических исследований. Появление новых технологий в диагностическом и лечебном процессе, связанных с применением лекарственных препаратов, необходимости изменения лечения вследствие уточнения информации об индивидуальных вариациях концентраций лекарств в органах и тканях пациента — все это потребовало выделения отдельной специальности — клинической фармакологии.

Таким образом, клиническая фармакология, будучи наукой о выборе и применении лекарственных методов лечения в конкретных (а в последствии и стандартных) клинических ситуациях, с момента своего возникновения занималась информационным обеспечением лечебного процесса, создавая предпосылки как для принятия клинического решения по отдельно взятому пациенту, так и системных решений на уровне больницы, региона или страны.

Являясь изначально прикладной наукой, клиническая фармакология естественным образом интегрируется в систему здравоохранения, реализуясь на

практике в службу клинической фармакологии. Эта служба определяет ряд позиций, от которых зависит медицинская и экономическая состоятельность системы здравоохранения:

- рациональность применения лекарств;
- соответствие лечебного процесса современным стандартам лечения (актуализация и мониторинг внедрения стандартов и протоколов);
- безопасность лекарственного лечения (реальный мониторинг нежелательных лекарственных реакций и их предупреждение);
- адекватность лекарственных закупок на всех уровнях системы здравоохранения (прозрачная тендерная система по единым правилам, с учетом доказательной базы и данных о биоэквивалентности лекарств);
- экономию средств на лечение на всех уровнях системы здравоохранения.

Из вышеизложенного вытекают задачи, стоящие перед каждым клиническим фармакологом.

1. Выполняя задачи консультанта и эксперта, клинический фармаколог должен обеспечить рациональность фармакотерапии в лечебном учреждении (или регионе, если это главный специалист). Это может быть обеспечено уровнем образованности и опыта специалистов, адекватностью стандартов и протоколов, качеством взаимодействия в организационной и клинической работе заместителей главного врача, заведующих отделениями и клинического фармаколога.

При этом рациональность фармакотерапии в целом обеспечивается:

- соответствием назначений стандартам лечения (если ситуации стандартны);
- индивидуализацией лечения сложных пациентов.

2. Следующий важный момент — лекарственная политика. По сути своей она должна определяться лекарственным формуляром — от локального до Федерального. Лекарственный формуляр вкупе с финансированием определяет закупки, для которых также должны быть прописаны правила и протокол. Участие клинического фармаколога в этом процессе необходимо, поскольку только он обладает необходимыми в этой области компетенциями.

3. Обеспечение безопасного лечения обеспечивается, с одной стороны, системой мониторинга нежелательных лекарственных реакций (эта система, не будучи финансируема, никак не может прижиться в нашей стране уже много лет). С другой стороны, безопасное лечение опирается на информирование врачей и другие образовательные мероприятия. Это ежедневная работа, важность которой невозможно переоценить.

4. Фармакоэкономика и доказательная медицина применительно к конкретному лечебному учреждению — это, конечно, тоже обязанности клинического фармаколога. И опираться в своих рекомендациях клинический фармаколог должен на международный и национальный опыт работы, руководства и стандарты, данные качественных клинических исследований.

Как же не ошибиться, принимая решения в таких значимых областях? Как опереться на значимую информацию, отбросив все, что не подходит для оснований учитываться при принятии клинического или организаторского решения? Согласно современным квалификационным характеристикам, правильно обученный врач обязан уметь отличить доказательную информацию от информации некачественной, бездоказательной, описательной или попросту рекламной. Он должен использовать в своей повседневной практике только те медицинские вмешательства, которые имеют хорошую доказательную базу.

Современная информатика определяет сущность сегодняшних информационных изменений в обществе как единство трех процессов: изменение информационных технологий, изменение объема (количества) информации и изменение содержания (качества) информации. До сегодняшнего дня, в течение последних 60 лет, информационная революция была сосредоточена на технологиях получения, хранения, передачи и анализа данных. Сегодняшний этап информационной революции задает иные вопросы: «Является ли данная информация качественной? Каков ее смысл и назначение? Какова ее применимость?» Сегодняшние многообразие и доступность информации несут в себе новую опасность. Поиск данных может завершиться получением необъективных, тенденциозных или конфликтных данных, что лишает смысла всю проделанную работу.

Искажение информации может быть связано с объективными и субъективными факторами:

- низким методическим уровнем значительного числа проводимых исследований;
- невысоким требованием к публикуемой информации со стороны ряда издательств, журналов и медицинских интернет-ресурсов;
- заинтересованностью компаний-спонсоров и сокрытием данных об источниках финансирования исследований;
- публикацией преимущественно положительных результатов клинических исследований, сокрытием нежелательных лекарственных реакций;
- желанием исследователя иметь большое число публикаций и публиковать незавершенные исследования;
- отсутствием практики отзыва статей, содержащих ложную или некачественную информацию;
- ограниченным доступом большинства практикующих врачей к медицинской информации, изданной на иностранных языках.

Поэтому сегодня мы должны уделять большое внимание оценке адекватности получаемых данных. Изучение основ доказательной медицины, подходов к систематизации данных, принципов планирования клинических исследований в рамках преподавания клинических дисциплин позволяет в значительной степени решить эту проблему.

Каким же образом, обучая студентов и врачей, научить их находить и применять качественную информацию о лекарственных методах лечения? На что непременно надо обратить внимание?

В обучении студентов всех специальностей:

- дать понятие доказательной медицины, в том числе применительно к лекарственным средствам;
- объяснить, как создаются и получаются доказательства эффективности и безопасности медицинских технологий;
- дать понимание уровней доказательности и клинической значимости новых данных для клинической практики;
- утвердить понимание факта, что доказательная медицина есть базис имеющихся знаний, остальное – чьи-то мнения и привычки;
- научить студента проводить поиск информации и оценивать найденное.

Заметим, что с поиском некачественной информации студенты сейчас справляются хорошо. Однако для адекватной оценки знаний и терпения явно не хватает.

В обучении врачей-интернов и клинических ординаторов задачи дополняются:

- формированием клиничко-фармакологического мышления при выборе объема фармакотерапии;
- идеей короткой жизни клинических рекомендаций и фактов, лежащих в их основе;
- сохранением лучших традиций отечественной медицины в условиях интернациональности подходов к лечению;
- в итоге мы должны готовить врачей, готовых работать на своих рабочих местах по современным клиничко-фармакологическим стандартам.

Когда же мы учим врачей – клинических фармакологов, помимо вышесказанного:

- утверждаем как руководство к действию «единство и борьбу» 2 начал – стандарта лечения (с основой в доказательной медицине) и индивидуальности каждой клинической ситуации (основа которой – уникальность случая);
- формируем клиничко-фармакологическое мышление при выборе объема фармакотерапии;
- учим адаптировать клинические рекомендации к реальной клинической практике своих лечебных учреждениях.

В заключение, говоря об исторической миссии клинической фармакологии и компетенциях специалистов, хотелось бы обратить внимание на несколько подмен, которые встречаются в отечественной практике:

- клинический фармаколог не может быть заменен на клинического фармацевта;
- главный клинический фармаколог управления здравоохранением субъекта Российской Федерации не может быть заменен на эксперта – клинического фармаколога;
- клинический фармаколог – врач со специальной подготовкой, клиническим опытом и сформированным клиническим мышлением, его подготовка – длительный процесс, и он не может быть заменен заведующим аптекой и заместителем главного врача по лечебной части, даже очень опытными;

- кафедра клинической фармакологии медицинского вуза, даже самая современная и эффективная, не заменит службы клинической фармакологии города и региона, которую мудрый руководитель здравоохранения обязательно будет создавать и развивать.

Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко

Анализ выбора антимикробных препаратов при обострении хронической обструктивной болезни легких на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в Хабаровском крае с позиций доказательной медицины

ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Хабаровск (Россия)

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. По официальным данным, в России зарегистрировано 2,4 млн пациентов. Однако данные небольших эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число составляет около 16 млн [1]. Каждый пациент с обострением ХОБЛ в среднем переносит 0,34 обострения в год. Применение антимикробных препаратов (АМП) при обострении ХОБЛ является сложной задачей современной медицины, не нашедшей своего окончательного решения. Согласно современным рекомендациям, назначение АМП показано у больных с ХОБЛ I и II типом гнойного обострения по *N. Anthonisen*, где главными критериями являются усиление одышки, изменение объема и качества мокроты [3]. Спектр активности АМП должен включать *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* с учетом данных локальной резистентности микроорганизмов.

Использование международных и национальных рекомендации рассматривается в качестве важного этапа на пути повышения качества фармакотерапии обострения ХОБЛ, так как следование им позволяет достигать оптимального результата лечения при наименьших затратах. Однако наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их практического использования. В этой связи возникает необходимость в проведении фармакоэпидемиологических исследований, которые позволяют получить представление о реальной практике применения АМП при данной патологии, оценить их соответствие современным стандартам, а также изучить факторы, которые оказывают влияние на выбор той или иной тактики лечения [2].

Цели – изучить существующую практику назначения АМП и оценить представления населения и медицинских работников о возможности использования АМП у больных с обострением ХОБЛ на амбулаторном этапе.

Материал и методы. Фармакоэпидемиологический анализ состоял из 3 этапов: на первом этапе анкетиро-

вовали 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 усиление одышки, изменение объема и качества мокроты.

Результаты. 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. Затрудняются судить о необходимости назначения АМП $42,6 \pm 1,5\%$ среди опрошенных в группе не имеющих медицинское образование, $58,7 \pm 3,0\%$ среди врачей и $30,1 \pm 4,1\%$ в группе провизоров и фармацевтов. Данный факт косвенно свидетельствует о благоприятной настроенности среди населения и медицинских работников в отношении использования АМП при обострениях ХОБЛ, так как частота бактериального обострения данного заболевания колеблется в пределах от 50 до 80%, а у пациентов с легкими формами в 60–85% может спонтанно наступать разрешение процесса [5].

Проведенный анализ опроса респондентов о выборе АМП для лечения обострения ХОБЛ показал, что первое место во всех группах опрошенных занимает амоксициллин/клавулановая кислота, на втором месте располагается ципрофлоксацин, на третьем – левофлоксацин, причем наибольшие предпочтения в отношении данного препарата демонстрируют провизоры и фармацевты $19,7 \pm 4,9\%$, по-видимому, это объясняется его высокой стоимостью. В то же время, учитывая перекрестную резистентность микроорганизмов между респираторными и грамотрицательными фторхинолонами, необоснованно частый выбор левофлоксацина будет способствовать росту резистентности у грамотрицательных возбудителей. По частоте назначения врачами на третьем месте находится азитромицин, который вообще не был упомянут работниками аптек.

Настораживает все еще сохраняющийся интерес среди населения к применению котримоксазола при лечении данной нозологии, который наряду с высокой резистентностью основных возбудителей обладает и значительным числом тяжелых побочных эффектов. Образовательные программы, проводимые в регионе среди врачей и фармацевтов, достигли своей цели, и ни один из профессиональных медиков не предложил данный препарат.

Несмотря на проводимую работу, определенный процент врачей продолжает рекомендовать гентамицин амбулаторным пациентам, да и сами пациенты склонны к возможному использованию этого лекарственного средства.

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.

Согласно современным руководствам, при обострении ХОБЛ адекватными считаются препараты, активные против *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Str. pneumoniae*. Для амбулаторных пациентов предлагается использование защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов II–III поколений, макролидов и доксициклин. Показанием к применению респираторных фторхинолонов является проведение антимикробной терапии в предшествующие 2–3 мес, а также неэффективность защищенных аминопенициллинов [4].

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 1-е место занимает ципрофлоксацин, который назначался в $29,2 \pm 2,7\%$, 2-е место занимает амоксициллин/клавулановая кислота, назначаемый в $15,7 \pm 2,2\%$ случаев, далее располагается амоксициллин $15,3 \pm 2,2\%$.

Суммарно достаточно высокий результат занимает группа макролидных антибиотиков, больший процент назначений приходится на азитромицин ($11,0\%$), что логично исходя из эффективности и кратковременности курса терапии, далее – мидекамицина ацетат ($7,5\%$) и кларитромицин ($1,4\%$).

Несмотря на то что при ответах на вопросы анкеты врачи не упоминали котримоксазол, анализ реальной ситуации показал, что в $4,3\%$ просмотренных амбулаторных карт фигурировал комбинированный сульфаниламидный препарат.

На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи врачи продолжают назначать инъекционные препараты: гентамицин ($3,6\%$), цефазолин ($5,0\%$), цефтриаксон ($2,1\%$).

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 который используется парентерально и имеет пробелы в спектре активности в отношении *H. influenzae*, традиционно используемые котримоксазол и гентамицин, к которым микроорганизмы сформировали высокий уровень резистентности. Прочими ошибками в фармакотерапии явились назначение совместно с АМП антигистаминных средств – $7,6 \pm 1,6\%$, несоблюдение сроков антибиотикотерапии – $1,8 \pm 0,8\%$, использование препаратов, не входящих в стандарты медицинской помощи, – $4,7 \pm 1,3\%$, назначение препаратов с недоказанной эффективностью – $2,2 \pm 0,9\%$. Всего

замечаний при оказании медицинской помощи больным с обострением ХОБЛ было выявлено в $58,6 \pm 3,0\%$ случаев.

Выводы

Реальная клиническая практика применения АМП при обострении ХОБЛ в Хабаровском крае значительно отличается от федеральных и региональных стандартов. Основными замечаниями при проведении антибиотикотерапии является использование антибиотиков без учета спектра основных возбудителей, профиля безопасности, данных о резистентности микроорганизмов, что объясняется невысоким уровнем знаний врачей в отношении этиологии и тактики антибактериальной терапии обострения ХОБЛ.

1. Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких // Клини. микробиология и антимикроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 270–282.
2. Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
4. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932–946.
5. Roede B.M., Bindels P.J., Brouwer H.J. et al. Antibiotics and steroids for exacerbations of COPD in primary care: compliance with Dutch guidelines // Br. J. Gen. Pract. – 2006. – Vol. 56. – P. 662–665.

Б. Снелл

Качественное использование лекарств: связь со стандартами/протоколами лечения и организацией лекарственного обеспечения

Центр международного здравоохранения, Институт медицинских исследований и общественного здоровья Макфарлан Бернет (Австралия)

Рождение Концепции основных лекарств и важные исходы (для здоровья)

До 1960-х гг. лекарства, которыми пользовались для лечения проблем со здоровьем, главным образом получали из растений, или они представляли собой соли – калия йодид, калия бромид или калия цитрат. Вскоре после Второй мировой войны ситуация начала меняться: были разработаны сульфаниламиды и пенициллины, серьезное развитие получили новые современные лекарства многих классов.

В течение следующих 20 лет огромное число мощных веществ стало доступным на нерегулируемых рынках для любого, кто мог позволить себе заплатить за них. Необученные продавцы лекарств получили статус, почти равный докторам. Новые лекарства, предписываемые медицинскими работниками и продаваемые торговцами лекарств, часто воспринимались как магическая панацея.

Из-за доступности многих продуктов в 1960-х гг. огромная доля ресурсов семей и бюджетов здравоохранения многих стран тратилась на лекарства. Более богатые люди в менее развитых странах тратили много средств на самолечение неконтролируемыми безрецептурными лекарствами для лечения реальных и вымышленных проблем, включая проблемы современного образа жизни. В то же время у более бедных людей в городах и большинства людей в сельских и отдаленных районах не было доступа к даже самым основным лекарствам.

К 1970-м гг. было признано, что необходимо решать причины слабого здоровья в менее развитых странах, такие как несоответствующее или плохое питание, плохое жилье и санитарные условия, и несоответствующее водоснабжение. Но в то же время было признано, что правильные современные лекарства очень важны для здравоохранения и что тщательно отобранные правильные лекарства будут иметь большое значение для улучшения здоровья людей. Так зародилась концепция основных лекарств. Всемирная организация здравоохранения начала продвигать концепцию основных лекарств в 1975 г., и это было утверждено Декларацией о первичной медицинской помощи в 1978 г.

Понятие списка основных лекарств было принято с публикации первого списка основных лекарств ВОЗ в 1977 г.

Теперь мы знаем, что использование списка основных лекарств прочно вплетено в стандарты/протоколы лечения и в организацию надежного лекарственного обеспечения для качественного использования лекарств.

Разработка списка основных лекарств основана на стандартах/протоколах лечения

Процесс разработки стандартного списка, основанного на стандартах/протоколах лечения, зависит от анализа заболеваемости в соответствующем регионе (учреждении) и рассмотрения того, как надлежит лечить распространенные заболевания. Так определяется лучшее лечение для большинства людей, и выбираются соответствующие лекарства.

Можно начать разработку путем инициации процесса управления болезнью от базового уровня оказания медицинской помощи и далее через различные уровни направления больных. Например, можно рассмотреть, пошаговое управление хронической болезнью, такой как гипертония, для пациента, изначально с отдаленного уровня службы здравоохранения и затем переведенного, по мере необходимости, на более высокие уровни. Согласие может быть достигнуто относительно лекарств, которые должны быть доступными на каждом уровне оказания медицинской помощи и критериев направления пациента на следующие уровни.

У каждой страны будут свои собственные системы для определения разных уровней здравоохранения.

Преимущества списка *основных лекарств*, основанного на стандартах/протоколах лечения

Разрабатывая список основных лекарств на основе стандартов / протоколов лечения, необходимо соблюдать следующие условия:

- продукты, которые не были должным образом оценены, или известно, что они достаточно опасны, или которые не имеют никакого отношения к потребностям населения, должны быть исключены. (Это также основание для исключения несоответствующих лекарств, которые могут попасть путем пожертвований.);
- избегать растраты денег на ненужные лекарства или лекарства, которые более дорогие, чем одинаково эффективные;
- ведение документации, хранение, распределение и обслуживание запаса основных лекарств намного легче, так как использование лекарств предсказуемо и фокус на меньшем числе лекарств;
- использование такого списка для закупок лекарств может гарантировать, что самые необходимые лекарства в соответствующих количествах доступны для лечения, и это самый эффективный способ использовать деньги, которые доступны;
- использование стандартов/протоколов лечения, которые формируют список, может гарантировать рациональное использование лекарств и облегчить прогноз и определение потребности, делая лекарственное обеспечение надежным.

Кто готовит стандарты/протоколы лечения и список?

Разработка стандартов/протоколов лечения, оценка и отбор соответствующих лекарств, является самой важной функцией Терапевтического комитета [Формулярно-терапевтического комитета, примечание переводчиков]. Оценка лекарств требует существенной экспертизы (подготовки и опыта) и выделения для этого соответствующего рабочего времени. Оценка лекарств требует тщательного и полностью прозрачного подхода к процессу отбора лекарств. Поэтому важно, чтобы группа, разрабатывающая стандарты/протоколы лечения и список лекарств, включала круг людей, представляющих различные интересы. Среди них должны быть лица, назначающие лекарства, (врачи), врачи-специалисты, фармацевты, представители правительства, и, возможно, потребители. У членов группы могут быть индивидуальные интересы, и может потребоваться время, для их урегулирования.

Публикация ВОЗ «Лекарственные терапевтические комитеты — практическое руководство» (*Drugs and Therapeutics Committees — a practical guide*) является практическим путеводителем по организации работы терапевтического комитета.[1]

Это руководство рекомендует, чтобы членство включало:

- представителей клинических специальностей, включая инфекционные заболевания, хирургию, акушерство и гинекологию, внутренние болезни, педиатрию, и общую практику (чтобы представить сообщество);
- клинического фармаколога, где таковой имеется;
- медсестру, обычно старшую медсестру, ответственную за инфекционный контроль, или главную медсестру;
- фармацевта (обычно руководителя аптеки или заместителя руководителя), или исполняющего его обязанности, где нет в штате фармацевта;
- администратора, представляющего руководство больницы и отдел финансов;
- клинического микробиолога, или лаборанта, где нет штатного микробиолога;
- сотрудника регистратуры стационара (системы регистрации – [отдела автоматизированных систем управления]).

Другие участники могут также быть включены для учета их особой экспертной оценки, например специалист по лекарственной информации [клинический фармаколог], специалист по гарантии качества или представитель потребительской группы. Комитет составляется из соответствующих людей по вопросам регулирования.

Приверженный и преданный председатель и секретарь должны быть решительно настроены на успех и эффективность работы комитета по терапии. В большинстве случаев главного специалиста в области лекарственных средств, известного и уважаемого, назначают председателем, и главного фармацевта – секретарем. Фармацевт чаще всего побуждает комитет обратиться к литературе и доказательствам, чтобы облегчить решения.

Требования по различным лекарствам клинических или приглашенных специалистов

Если клиническому специалисту или специалистам будет необходим доступ к различным лекарствам для их пациентов, они должны будут обратиться в комитет за разрешением. Это обеспечивает прозрачность в тактике лечения и в Национальной лекарственной политике.

Иногда клиницисты стремятся добавить новое лекарственное средство в стандарты/протоколы лечения в период между созывами регулярных собраний. Промежуточные запросы могут быть одобрены, если они отвечают соответствующим требованиям. Заявление может быть рассмотрено и лекарство использовано, а также комитет может отклонить запрос, если члены комитета не убеждены в его аргументации.

Новые лекарства не всегда обладают преимуществами перед старыми. В 1985 г. Баррелем Е. (Barrel E.) была разработана классификация, которая показала, что из 508 так называемых новых лекарств только 35 представляли собой новые химические структуры и новые возможности для повышения эффективности терапии. Этот результат поддерживает принцип, что нет необхо-

димости продолжать расширять список, чтобы включить большое число новых лекарств. Лекарств, которые необходимы для лечения самых распространенных заболеваний, относительно мало [2].

Позже Джоэл Лексчин (Joel Lexchin) рассматривал «новые» лекарства» на этот предмет, и он пришел к тем же заключениям [3].

Важен регулярный пересмотр

Стандарты/протоколы лечения и списки основных лекарственных средств – это «живые инструменты» для улучшения здоровья людей. Они нуждаются в регулярной оценке и пересмотре при необходимости. Важно регулярно пересматривать принципы лечения и рассматривать новые лекарства, которые действительно имеют важные преимущества перед более старыми методами лечения, чтобы увидеть, могли ли бы они стать подходящими для дополнения или замены в стандартах/протоколах лечения.

Регулярные семинары по пересмотру (вероятно, один раз в два года – оптимальный срок) предоставляют возможности для обеспечения соответствующей документации, чтобы рекомендовать изменения в стандартах/протоколах и списке лекарств, и для их использования.

Информированные решения могут быть приняты во время семинаров. Вместо того чтобы разрабатывать совершенно новые стандарты/протоколы каждые два года, возможно, было бы легче разрабатывать и распространять поправки. Способы распространения изменений и способы контроля их обновления должны быть заранее разработаны.

Что делать, если нет никакого комитета?

Возможно, терапевтический комитет еще не был сформирован. К сожалению, не всегда легко вовлечь в процесс разработки всех необходимых («правильных») людей и выкроить время для подготовки стандартов/протоколов лечения. Поэтому стандартный список лекарств мог бы быть подготовлен небольшой группой людей, прежде чем стандарты/протоколы будут подготовлены. Если это происходит, ненужные лекарства могли бы быть исключены, в то время как другие необходимые лекарства могли бы быть включены. Возможно противодействие исполнению списка. Возможно, решением является подготовка проекта стандартов/протоколов как основы для списка, за чем может следовать создание терапевтического (формулярного) комитета, и пересмотр стандартов и списка.

Использование стандартных руководящих принципов обращения

Важно вовлекать врачей и медико-санитарный персонал, работников всех уровней в разработку стандартов/протоколов лечения, даже если процесс становится медленным; иначе документ не будет полностью принят местной медицинской обществен-

ностью. Активное участие необходимо в подготовке стандартов, чтобы поощрять интеллектуальную собственность и интерес к их использованию. Если имена всех разработчиков включены в книгу, это помогает им ощутить принадлежность (собственность), и они, вероятно, будут использовать и продвигать такие стандарты.

Стандарты или протоколы обеспечивают ценный стандарт не только для проведения соответствующего лечения, но и для его контроля и мониторинга использования лекарств. Они — доказанный инструмент, чтобы способствовать рациональному использованию лекарств, если они:

- разработаны коллегиально с вовлечением конечных пользователей;
- легко читаются и современны;
- представлены в удобном формате, например, в виде карманной книги, а не папки размера А4;
- введены в действие официальным запуском, с обучением, руководством и широким распространением;
- распространены и доступны для всех штатных сотрудников на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Проведение эффективных вмешательств, чтобы улучшить использование лекарств

Терапевтический комитет — основной орган в больнице или в группе медицинских учреждений, который отвечает за обеспечение информацией о лекарствах и предоставление ее работникам здравоохранения, а также за проведение мониторинга и вмешательств или кампаний, направленных на рациональное использование лекарств. Нет смысла в комитете, собирающем информацию относительно проблем использования лекарств, если ничего не сделано для исправления существующих проблем. Комитет может разрабатывать и руководить просветительскими кампаниями.

Качественное использование лекарств (КИЛ) зависит от доступности лекарств

КИЛ невозможно, если лекарства не доступны. Ценность превосходных стандартов/протоколов, основанных на списках основных лекарственных средств, подрывается, если поставка лекарств ненадежна. Когда имеет место дефицит основных лекарств, первыми, кто должны взять вину на себя, являются представители правительства, которое не обеспечило достаточно денег или в том, что медленно реализует бюджет. Вдобавок поставщики могут быть обвинены в том, что они затянули с поставками. В то время как эти факторы могут играть важную роль, часто более вероятно, что отсутствие лекарств объясняется другими причинами.

Стандарты/протоколы лечения не только оказывают положительное влияние на назначение и использование лекарств, а также помогают в поддержании надежного лекарственного обеспечения!

Если лекарства назначаются согласно стандартам, их использование может быть предсказуемо. Пока хранятся записи о лечении больных [медицинские документы — карты больных], количество использованных лекарств может быть подсчитано, и будущее потребности легко предсказаны. (Могут быть организованы системы для решения проблем на случай всплеск заболеваний или возможных серьезных изменений потребности.) Надежная поставка основных лекарственных средств делает потребителей и медико-санитарных работников счастливыми и спасает системных администраторов от злоупотребления, от СМИ и политических деятелей.

Регулярное оповещение сотрудников центральных медицинских складов лекарств позволит приобретать и распределять лекарства на основе реалистических потребностей. Излишний запас, так же как и недостаток, будут формироваться реже, и деньги, вероятно, пойдут дальше — снова оставляя политиков, так же как и менеджеров счастливыми.

Кроме того, если надежная поставка основных лекарственных средств будет всегда доступна, меньше вероятности, что врачи будут назначать другие лекарства. Важно, чтобы у каждого врача была своя собственная копия стандартов/протоколов лечения и списка лекарств.

Проблемы, связанные со стратегией выбора лекарств

Работать со стандартами/протоколами лечения и национальным списком основных лекарств через все сектора легче в небольших странах, чем в странах с большим населением и огромным конкурентоспособным частным сектором.

Частный сектор и промышленность могут подумывать, что выполнение программ основных лекарственных средств через все сектора будет угрожать их коммерческим интересам. Они могут давить на правительства, чтобы применять эти программы только в государственном секторе в интересах частного предпринимательства, но это всегда происходит за счет здоровья общества.

Иностранцы неправительственные организации и основанные на вере программы должны видеть себя вне национальной политики.

Логично, чтобы одинаковая политика применялась ко всем — общественным, частным, основанным на вере и неправительственным организациям. Эти факторы можно рассматривать и принимать соответствующие решения при разработке национальной лекарственной политики. Национальная лекарственная политика может ясно обозначить, что все вышеупомянутые сектора охвачены этой политикой и рациональное использование лекарств гарантируется по всей стране.

1. WHO. Drugs and Therapeutics Committees — a practical guide. WHO/EDM/ PAR/2004.1
2. Barral E. // *Prospective et Sante* 36. — Winter 1985. — Vol. 6. — P. 80.
3. Lexchin J. Are new drugs as good as they claim to be? // *Aust. Prescr.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2–3.

Перевод на русский язык: А.Т. Валиахметов, Л.Е. Зиганшина.

С.Ш. Сулейманов

**Информация о лекарственных средствах:
требования законов и реальная практика**

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края», кафедра клинической фармакологии и патофизиологии (Россия)

Актуальность. Одним из важнейших условий рациональной фармакотерапии является доступность для специалистов доброкачественных источников информации по лекарственным средствам.

Значимость независимой и объективной информации, позволяющей медицинским и фармацевтическим работникам принимать правильные решения, возрастает в связи с особенностями российского фармацевтического рынка.

Это наличие в России большого числа лекарств с недоказанной эффективностью и безопасностью, неограниченная доступность лекарственных средств, неприемлемые методы продвижения лекарств, чрезмерная загруженность медицинского и фармацевтического персонала, недостаточные знания и навыки у специалистов по выбору лекарств с учетом клинической и экономической эффективности препаратов и их безопасности, недостаточное развитие службы клинической фармакологии.

Многие недостатки системы здравоохранения в части применения лекарственных средств специалистами в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и населением в рамках ответственного самолечения заложены в несовершенстве российского законодательства и недостатках подготовки медицинских и фармацевтических работников на до- и постдипломном уровнях.

Однако следует отметить, что на федеральном уровне предпринимались попытки решить вопросы обеспечения специалистов объективной информацией о лекарственных средствах. Так, в Федеральном законе «О лекарственных средствах» в ст. 43 «Информация о лекарственных средствах» содержатся требования к размещению информации о лекарственных средствах в зависимости от их принадлежности к категории рецептурных или безрецептурных препаратов, а также записано, что «информация о лекарственных средствах осуществляется в соответствии с требованиями государственного информационного стандарта».

Указанные положения данного закона были конкретизированы Министерством здравоохранения РФ в приказе от 26.03.2001 № 88 «О введении в действие отраслевого стандарта «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения» (далее – ОСТ ГИСЛС).

В преамбуле этого документа сформулировано, что он вводится «в целях развития системы стандартизации в здравоохранении и совершенствования информационного обеспечения в сфере обращения лекарственных средств». Далее в тексте записано, что целью разработки и внедрения данного ОСТа является

обеспечение качества информации о лекарственных средствах, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

Заслуживают особого внимания общие требования информационного стандарта:

- «– ГИСЛС устанавливает требования к информации, содержащейся в его структурных элементах: фармакопейной статье, формулярной статье, клинико-фармакологической статье и паспорте лекарственного средства;
- ГИСЛС является официальным первоисточником информации о лекарственном средстве и лекарственном препарате в сфере обращения лекарственных средств;
- иные источники информации о лекарственном средстве не должны противоречить данным, содержащимся в ГИСЛС; информация о ЛС осуществляется в соответствии с требованиями ГИСЛС;
- каждый структурный элемент ГИСЛС регулируется соответствующим нормативным документом; все нормативные документы оформляются в соответствии с требованиями системы стандартизации в здравоохранении».

В стандарте прописаны его структурные элементы и нормативные документы, разрабатывающиеся на основе информации, содержащейся в ГИСЛС.

Среди указанных документов для специалистов и медицинского и фармацевтического профиля особое значение имеют те, которые содержат достаточную информацию о препарате. Это Государственный реестр лекарственных средств, инструкции по применению лекарственного препарата, Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Исходя из указанных документов логично предположить, что именно они являются для специалистов основными информационными источниками сведений о лекарствах.

Материал и методы. В институте повышения квалификации специалистов здравоохранения был проведен анализ использования различных источников информации о лекарствах слушателями, работающими в ЛПУ и аптечных организациях дальневосточного региона.

Результаты. Подавляющее большинство опрошенных назвали справочник «Видаль», 2-томное издание «Лекарственные средства» М.Д. Машковского и незначительное число сослались на Госреестр, Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств, справочник лекарственных средств под редакцией Р.У. Хабриева и А.Г. Чучалина.

Среди ссылавшихся на инструкцию по применению лекарственных средств абсолютное большинство имело в виду не «Инструкцию по применению лекарственного препарата для специалистов», а «Инструкцию по применению лекарственного препарата для потребителей (листок-вкладыш)».

Анализ соответствия информации в различных справочниках свидетельствует о том, что в нарушение требований стандарта информационные материалы,

размещенные в них, нередко противоречат данным, содержащимся в ГИСЛС. При этом чаще всего уменьшается объем информации по нежелательным побочным эффектам.

Выводы. Таким образом, информация о лекарственных средствах, используемая медицинскими и фармацевтическими работниками, зачастую не отвечает современным требованиям.

К сожалению, в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», введенном в действие с 01.09.2010, в главе 14 «Информация о лекарственных препаратах» положение о государственном информационном стандарте на информацию о лекарственных средствах отсутствует.

Учитывая сложившуюся практику использования информации о лекарствах российскими специалистами, отсутствие требований о соответствии такой информации положениям государственного стандарта может создать дополнительные трудности в обеспечении участников обращения лекарственных средств объективными качественными информационными источниками.

У.М. Тилекеева¹, А.А. Зурдинова¹

Список основных лекарственных средств Кыргызской Республики, его роль в реализации национальных программ (анализ ситуации на примере противотуберкулезных препаратов)

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, кафедра базисной и клинической фармакологии, Бишкек (Кыргызская Республика)

² Кыргызско-Российский (Славянский) университет им. Б.Н. Ельцина, кафедра базисной и клинической фармакологии, Бишкек (Кыргызская Республика)

Актуальность. В 1999 г. ВОЗ обобщила достижения в области здравоохранения во всем мире и представила стратегию глобального развития на ближайшие 10 лет, обозначив один из основных приоритетов на XXI в. повышение эффективности борьбы с заболеваниями, несущими тяжелое бремя болезни, к числу которых относится туберкулез (ТБ). Наряду с такими ключевыми вопросами стратегии борьбы с ТБ, как политическая поддержка, эпидемиологический надзор, клиническая эффективность и т.д., ВОЗ определила ключевую позицию рациональному использованию противотуберкулезных препаратов (ПТП). Проблема нерационального использования лекарственных средств в настоящее время актуальна для всех стран независимо от уровня их развития, но особенно остро она обозначилась для новых независимых государств. Известно, что нерациональное использование лекарств ведет к серьезным последствиям в здравоохранении, экономике, затрагивает интересы общества, а также препятствует осуществлению национальной политики в области лекарственных средств [Лепяхин В.К., 2000; Boxtel Van C.J., Santoso V. et al.,

2002]. Одной из причин сложившегося положения в нашей стране является пересмотр приоритетов на фоне отсутствия навыков управления и дефицита кадрового ресурса, что внесло свое негативное влияние и требует внесения корректив в организационные формы процесса лекарственного обеспечения и их рациональное использование. Специалисты здравоохранения констатируют, что «проблема рационального использования лекарственных препаратов является не только актуальной и острой, но и требующей незамедлительного и комплексного решения в методологическом и законодательном, а также в научном обосновании основных принципов ее реализации» [Савелли Э., Шварц Г., Загорский А., 1997].

На сегодняшний день одним из эффективных методов оптимизации фармакотерапии ТБ является повышение эффективности и безопасности всех когда-либо применяемых ПТП, что возможно при использовании комбинированных многокомпонентных ПТП с фиксированными дозами, изменении состава комбинаций ПТП. При этом обязательным условием является учет эпидемиологической ситуации, региональной чувствительности и устойчивости микобактерий туберкулеза к ПТП, возраста, категории пациента, цели медикаментозной терапии, наличия сопутствующих заболеваний. Для оптимизации использования лекарственных средств ВОЗ разработала и успешно внедряет Концепцию основных лекарственных средств, направленную на сосредоточение имеющихся ресурсов на жизненно важных лекарственных средствах, как наиболее эффективных, безопасных и экономически выгодных. Программа реализации этой концепции предполагает поэтапное выполнение определенных мероприятий [ВОЗ, 1997].

Первым этапом ее успешной реализации является создание Списка основных лекарственных средств (СОЛС). Согласно документу ВОЗ: «Список основных лекарственных средств – это перечень минимальных потребностей базовой системы здравоохранения, в который включены наиболее эффективные, безопасные, с точки зрения затрат, лекарственные средства, предназначенные для приоритетных патологических состояний» [ВОЗ, 1998]. Мировой опыт свидетельствует, что внедрение широкомасштабных программ и его жизнеспособность определяется целым комплексом условий, обусловленных климато-географическими, политическими, экономическими, социокультуральными, этническими, демографическими и другими особенностями каждого государства, а его успешная реализация осуществляется путем адаптации программы к местным условиям и требует больших организационных усилий и решение ряда проблем.

В этом контексте грамотно выстроенный фармацевтический менеджмент, как показывает практика, является одним из оправданных тактических подходов.

Несмотря на универсальность фундаментальных положений лекарственного менеджмента, отдельные составляющие в случае ПТП имеют свою специфику, определенную значимость, и их следует рассматривать

с позиций многоуровневого подхода: государственно-го, регионального, учрежденческого и даже личностного.

Стартовым механизмом цикла лекарственного менеджмента является отбор лекарственных средств. Цель правильного отбора ПТП – облегчение назначения стандартной противотуберкулезной специфической химиотерапии, обеспечение более выгодных закупочных цен путем сокращения числа выбранных лекарственных форм, упрощение процедуры управления поставками и запасами, облегчение проведения контроля качества лекарственных средств.

Отбор ПТП в СОЛС должен соответствовать стандартам схем лечения ТБ, проводиться по международным непатентованным наименованиям, предпочтение отдается комбинированным ПТП с фиксированными дозами, информация о лекарственных средствах должна опираться на достоверную и объективную информацию, а также данные резистентности возбудителя к ПТП.

В соответствии с законом Кыргызской Республики (КР) «О лекарственных средствах», наличие лекарственных средств СОЛС гарантирует их физическую, экономическую и географическую доступность.

Исходя из этого цели исследования – оценка отбора ПТП в СОЛС КР и поиск путей оптимизации.

Материал и методы. Нами использовался обзор потребления ПТП на примере компонента «отбор» цикла фармацевтического менеджмента на основе анализа клинико-фармакологических характеристик и его роль для эффективной реализации противотуберкулезных программ КР.

Результаты. Для успешной реализации стратегии DOTS в первый СОЛС КР (1996 г.) были включены изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин, т.е. все ПТП, необходимые для лечения впервые выявленных больных ТБ, что обеспечило своевременное ее выполнение. Согласно рекомендациям ВОЗ, при отборе препаратов приоритет должен быть отдан комбинированным ПТП с фиксированными дозами, что позволяет усилить контроль приема туберкулостатиков, повысить приверженность больных к лечению, предотвратить кражу лекарств и т.д. В связи с этим было инициировано дополнение СОЛС 2-компонентным препаратом – рифампицин+изониазид (1998). Третий СОЛС (2001) был расширен за счет комбинированных ПТП: 3-компонентного – рифампицин+изониазид+пиразинамид и 4-компонентного – рифампицин+изониазид+пиразинамид+этамбутол.

Однако значительную угрозу для всего общества сейчас представляет мультирезистентная форма туберкулеза, в связи с чем дальнейшая стратегия борьбы с туберкулезом в КР предусматривает осуществление второго ее этапа: реализацию национальных программ по борьбе с туберкулезом – «Туберкулез-2» и «Туберкулез-3», т.е. лечение больных хроническими и мультирезистентными формами ТБ. Первым шагом в выполнении вышеуказанных национальных программных документов было освоение гранта по лечению больных этой категории по программе DOTS PLUS,

которая предусматривает использование препаратов резервного ряда. Для эффективного внедрения стратегии DOTS PLUS, по лечению больных мультирезистентной формой ТБ, четвертый СОЛС был расширен качественно и количественно за счет включения препаратов резервного ряда (ципрофлоксацин, капреомидин, циклосерин, этионамид, офлоксацин, канамицин, амикацин, парааминосалициловая кислота).

Установлено, что эффективность лечения ТБ напрямую зависит от соблюдения правил отбора ПТП, а это соответствие стандартам схем лечения ТБ, национальным противотуберкулезным программам, предпочтение комбинированным ПТП с фиксированными дозами, достоверная и объективная информация о ПТП. Для изучения соответствия реальной ситуации вышеназванным параметрам нами проведен сравнительный анализ клинико-фармакологических характеристик ПТП, используемых для лечения впервые выявленных больных.

В СОЛС КР 2004 г. включены следующие монопрепараты в соответствующих дозах: пиразинамид 500 мг, 750 мг, изониазид 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 100 мг/мл, 5 мл, этамбутол 100 мг, 400 мг, 250 мг, стрептомицин 0,5 г, 1 г и рифампицин 100 мг 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг, 100 мг/5мл. Из комбинированных ПТП с фиксированными дозами в список вошли: рифампицин+изониазид 150 мг+75 мг; 150 мг+100 мг, 300 мг+150 мг, 450 мг+300 мг; рифампицин+изониазид+пиразинамид 450 мг+300 мг+750 мг, 150 мг+400 мг+75 мг, рифампицин+изониазид+пиразинамид+этамбутол 450 мг+300 мг+750 мг × 2 + 800 мг, 150 мг+400 мг+75 мг+275 мг.

Как рекомендует ВОЗ, препараты с низким уровнем безопасности должны использоваться в специализированных лечебных учреждениях, что предусматривает определенный профессиональный уровень кадрового потенциала, наличие ресурсов, гарантирующих эффективность и безопасность медикаментозного лечения.

Проведенный в нашем исследовании сравнительный анализ выявил несоответствие их характеристик с нормативными документами по трем позициям: маркировка ПТП в СОЛС, касающаяся использования их в специализированных лечебных учреждениях; дозировка сравнительно с дозами, рекомендуемыми ВОЗ для лечения туберкулеза, и формат дозировок.

Установлено, что только 2 препарата из 8 отобранных в СОЛС ПТП – стрептомицин и рифампицин – имеют указание об использовании их в специализированных лечебных учреждениях. В ситуации с другими ПТП соответствующая маркировка отсутствует, что может повлечь за собой неблагоприятные последствия.

Сравнительный анализ данных по второй позиции – соответствие дозировок стандарту доз, рекомендуемых ВОЗ, выявил расхождение по 11 из 19 дозировок монокомпонентных ПТП. Из числа многокомпонентных ПТП с фиксированными дозами 4 из 8 соответствуют этому стандарту. Сопоставление формата дозировок ПТП показал,

что 2 многокомпонентных препарата с фиксированными дозами: рифампицин+изониазид+пиразинамид (150 мг+400 мг+75 мг), рифампицин+изониазид+пиразинамид+этамбутол (150 мг+400 мг+75 мг+275 мг), вошедших в СОЛС, не отформатированы по содержанию активных ингредиентов, причем были зарегистрированы расхождения составляющих комбинацию компонентов как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Выявленные в ходе исследования ошибки и погрешности в отборе ПТП создают определенные неудобства, затрудняют соблюдение краткосрочной комбинированной контролируемой режима химиотерапии, так как низкое содержание активного ингредиента, входящего в комбинацию, вынуждает дополнительно принимать монокомпонентный ПТП для доведения дозы ПТП до стандартной. Кроме того, это усложняет и приводит к ошибкам в расчете доз препаратов при раздаче ПТП, значительно снижает комплаентность больного к приему ПТП и сказывается на конечном результате фармакотерапии ТБ. Еще хуже дело обстоит, когда фиксированные дозы компонентов комбинированных туберкулостатиков превышают требуемые. Такая заведомая передозировка ПТП влечет за собой катастрофические последствия в виде снижения безопасности ЛС.

Далее в процессе изучения было установлено отсутствие в СОЛС КР указаний педиатрических дозировок ПТП, на чем следует особо акцентировать внимание, так как особенности отбора ПТП относительно эффективности и безопасности сопряжены не только с учетом возраста, массы тела, но и с возможностями оценки параметров безопасности ПТП. Это положение усугубляется отсутствием в настоящее время в нашей стране таких детских лекарственных форм ПТП, как сироп, пастилки, шипучие таблетки и др. Выявленные недостатки создают определенные трудности в плане их оптимального дозирования и рационального использования у детей.

Основным ограничивающим фактором прогресса в эффективной борьбе с туберкулезом в КР остается ее недостаточное финансирование. Выполнение программы DOTS в КР осуществляется путем кредитного выделения средств Всемирного банка на закупку и поставку ПТП для категории впервые выявленных больных ТБ. Благодаря кредиту Всемирного банка и гранта Германского банка развития 100% снабжение лечебно-профилактических учреждений химиопрепаратами осуществляется согласно стратегии ДОТС, рекомендуемой ВОЗ. С 1998 г. основным источником финансирования для закупки ПТП является Германский банк развития, обеспечивающий ПТП всех больных, получающих лечение в рамках стратегии ДОТС. Первая поставка комбинированных препаратов с фиксированными дозами была осуществлена Глобальным лекарственным фондом – Global Drug Facility в декабре 2004 г. Данные анализа соответствия параметров ПТП, рекомендуемых ВОЗ, поступающих по гранту, показали, что из представленного списка два ПТП не соответствуют дозировкам руководс-

тва ВОЗ: это монокомпонентный препарат – пиразинамид в дозе 500 мг и 2-компонентный препарат изониазид+рифампицин в дозах 100 мг+150 мг.

Однако несмотря на выявленные разногласия, следует признать, что конечным результатом проведенной работы является своевременно сформированная реальная правовая база обеспечения физической и экономической доступности ПТП, а также определение эффективного рычага реализации новых технологий борьбы с туберкулезом – DOTS, DOTS PLUS в Кыргызстане, которое имеет решающее прикладное значение для повышения качества медицинской помощи.

Согласно ВОЗ, «ни одна государственная или частная система медико-санитарного обслуживания в мире не может позволить себе в рамках своего выделенного бюджета закупить все ЛС, обращающиеся на рынке. Средства ограничены, и это заставляет делать выбор» [ВОЗ, 2002].

Будучи профессионально адаптированной областью знаний и управленческого опыта, логистика лекарственного менеджмента направлена на обеспечение максимальной доступности и эффективности лекарственных средств, в настоящее время она является одной из актуальных проблем здравоохранения, особенно для новых независимых государств [Нурпеисов Т.Н., Бейсенбекова Г.К., 2001; Нагорная И.Н., Шкарев О.В., 2005].

Выводы. Нерациональное использование лекарственных средств коренится в сложных взаимодействиях, существующих между пациентом, врачом, производителем лекарств и правительством. Рациональное использование не является конечным результатом. Важные цели для достижения – здоровье и справедливость. Рациональное использование лекарств – это разумный баланс затрат и пользы, медицина на базе научно доказанных фактов, участие населения и т.д.; все вышеперечисленное способствует достижению этих целей.

В сфере лекарственного обеспечения населения произошла смена приоритетов: от определения и удовлетворения потребности населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарственных средствах к эффективному использованию их в условиях ограниченного бюджетного финансирования здравоохранения, уменьшения реальных доходов населения [Kennedy D., 1983; Wilson-Davis K., 2000; ВОЗ, 2004].

Эффективный лекарственный менеджмент как часть секторального подхода создает возможность для построения устойчивой системы реализации противотуберкулезной программы в Кыргызской Республике. Для этого рекомендуется проводить отбор ПТП в СОЛС в соответствии с изменениями стандартов лечения, режимов дозирования на основе доказательных данных клинической фармакологии, клинико-фармакологическими характеристиками ПТП, соответственно возрастным и весовым категориям больных, что обеспечит физическую и экономическую доступность ПТП и повысит приверженность больных к лечению. Данные сравнительного анализа следует учесть в дальнейшем для рекомендаций при формировании заявок и проведении закупок ПТП.

Н.Ф. Файзрахманов

Выявление и документирование ложной информации о лекарственных средствах при расследовании преступлений, совершаемых на фармацевтическом рынке Российской Федерации

Академия управления МВД России, кафедра управления органами расследования преступлений, Москва (Россия)

Анализ криминогенной обстановки в нашей стране свидетельствует о распространении на фармацевтическом рынке ложной информации о лекарственных средствах, их производителях и дистрибьюторах. Причиной этому негативному явлению служат преступные действия, направленные на получение незаконной прибыли от производства и сбыта фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств.

Носителями ложной информации может выступать как сам фальсифицированный фармацевтический препарат, так и различные документы: лицензии на право осуществления фармацевтической деятельности, сертификаты качества лекарственных средств, приходные товарные накладные, паспорта фирм-изготовителей, договора и лицензии поставщиков, акты об уничтожении лекарственных средств и др.

Основным субъектом борьбы с правонарушениями на фармацевтическом рынке являются правоохранительные органы, в первую очередь органы внутренних дел. Однако следует признать их деятельность в данном направлении в настоящее время малоэффективной. Это обусловлено прежде всего отсутствием необходимой теоретической базы и практических навыков расследования преступлений данного вида, наличием проблем в получении образцов фальсифицированных лекарственных средств, активным и профессионально-грамотным противодействием расследованию. Явно недостаточное внимание уделяется процессу сбора и обработки сведений о самих фальсифицированных лекарственных средствах и их производителях. Серьезные трудности отмечаются при производстве следственных действий по изъятию и осмотру документации и медицинского сырья, по производству соответствующих предварительных и экспертных исследований.

Актуальность обусловлена острой криминогенной ситуацией на российском фармацевтическом рынке, связанной с распространением ложной информации о лекарственных средствах, их производителях и дистрибьюторах, а также необходимостью принятия мер по ее разрешению.

Цель — выявление основных проблем борьбы с преступностью в сфере производства и сбыта фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных

средств, установление способов распространения и носителей ложной информации, разработка рекомендаций по совершенствованию деятельности компетентных государственных органов.

Методологическую основу исследования составляет диалектическая методология, предполагающая исследование отдельных явлений и процессов в их взаимосвязи и взаимообусловленности, а также общенаучные и частно-научные методы познания: логический, исторический, системный анализ изучаемых явлений и синтез полученных результатов, гипотеза, обобщение, абстракция, формализация, аналогия.

Современные достижения человечества в области медицины и фармакологии значительно расширили уровень знаний о заболеваниях, а также способах и средствах их излечения. Стремительное развитие биомедицинских технологий на рубеже веков способствовало открытию и выводу на мировой фармацевтический рынок высокотехнологичных лекарственных средств, позволивших эффективно противостоять тяжелым заболеваниям.

Однако использование возможностей научно-технического прогресса в преступных целях и растущая криминализация фармацевтической отрасли не только сделали сомнительными уникальные открытия человечества в сфере здравоохранения, но и поставили под угрозу основные ценности — жизнь и здоровье людей. Прежде всего это связано с феноменом фальсификации лекарственных средств, превратившейся в ведущую отрасль теневой индустрии, глобальную социально-экономическую проблему XXI в.

По прибыльности в международном масштабе теневой фармацевтический рынок занимает третье место после рынка оружия и наркотиков. По мнению некоторых экспертов, его объем в настоящее время превышает 350 млрд долл., что делает его особенно аппетитным для криминального бизнеса¹.

В декабре 2009 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были обнародованы сведения о коррумпированности фармацевтической отрасли, обуславливающей сокращение доступа граждан к лекарственным средствам в медицинских учреждениях, а также поступление на рынок небезопасных или неэффективных препаратов².

Эти обстоятельства на фармацевтическом рынке вызвали серьезную озабоченность мирового сообщества, которое было вынуждено сконцентрировать усилия всех цивилизованных стран в лице их правоохранительных органов и общественных объединений, производителей и дистрибьюторов лекарств, а также широкой общественности на проблеме обеспечения безопасности и эффективности лекарственных средств, пресечении деятельности транснациональных преступных групп.

К числу государств с высоким уровнем преступности в сфере фальсификации лекарственных средств

¹ Фальсификация лекарственных средств в России / Под ред. С.В. Максимова. — М., 2008. — С. 7.

² Лекарства: коррупция в фармацевтической отрасли // Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2009. Декабрь. № 335. // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs335/ru/index.html>.

относится и Российская Федерация. Данный факт подтверждается в том числе официальными заявлениями других стран о поступлении к ним фальсифицированных препаратов из России напрямую либо транзитом из других государств.

В настоящее время среди экспертов нет единого мнения о доле фальсифицированных лекарственных средств в общем объеме фармацевтического рынка Российской Федерации³. Это свидетельствует о высокой латентности данной преступности, чрезмерной сложности выявления указанных деяний и привлечения виновных к уголовной ответственности. Несмотря на прослеживающуюся тенденцию к снижению уровня фальсификации лекарственных средств в России, данная проблема не перестает быть актуальной, так как даже небольшое количество поддельных или недоброкачественных препаратов способно привести к человеческим жертвам.

Как правило, фальсификации подвергаются популярные, широко применяемые лекарственные средства, приносящие высокую прибыль от продажи, имеющие доверие со стороны врачей и потребителей, произведенные фирмами с многолетней репутацией достойного производителя. Фальсификация таких препаратов обладает высокой рентабельностью, гарантирует мгновенный сбыт и рост преступных доходов.

Наиболее часто в числе фальсифицированных значатся препараты для лечения сердечно-сосудистой системы, нарушений мозгового кровообращения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, антибактериальные средства, антигистаминные (противоаллергические), противовоспалительные препараты. Большую опасность несут продажи лекарственных средств и биологически активных добавок через Интернет, привлекающий преступников возможностью действовать анонимно. Уровень фальсификации в этом сегменте рынка доходит до 50%. При этом объем электронной торговли медикаментами, в том числе трансграничной, возрастает. До 70% продающихся через Интернет стероидных гормонов и средств для похудения – фальсифицированные препараты⁴.

Фальсифицированные лекарственные средства могут изготавливаться примитивным кустарным способом, на подпольных мини-предприятиях, а также в условиях высокотехнологичного производства на официально действующих заводах. Кроме того, фаль-

сификаты поступают в Россию в виде контрабандного груза, замаскированными, под видом других препаратов и веществ.

В этой связи вопросы, посвященные обеспечению населения доступными, безопасными и качественными лекарственными средствами в нашей стране рассматриваются в качестве приоритетных. В последнее время указанная сфера жизни стала объектом внимания высших государственных органов и должностных лиц. Так, в очередном послании Федеральному Собранию Российской Федерации от 13.11.2009 Президент Российской Федерации Д.А. Медведев заявил: «Важнейшее для наших граждан направление работы – развитие медицинской техники, технологий и фармацевтики... Мы обязаны оградить людей от поддельных и фальшивых лекарств»⁵.

В последние годы фармацевтическая отрасль Российской Федерации подверглась форсированному реформированию, взятому под личный контроль Президентом РФ Д.А. Медведевым и Председателем Правительства РФ В.В. Путиным. Эксперты отмечают стремительный рост фармрынка, вызванный увеличением количества зарегистрированных лекарственных средств и развитием масштабных государственных программ в области лекарственного обеспечения⁶. В течение относительно короткого промежутка времени были приняты важнейшие нормативные акты, такие как Федеральный закон РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2009 № 2135-р «Об утверждении Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», многочисленные акты Минздравсоцразвития РФ и др.

На государственном уровне предпринимаются активные меры, носящие, как правило, экономический и социальный характер, к примеру регулирование цен на лекарственные средства и порядок регистрации лекарственных средств, организация производства импортозамещающих фармацевтических препаратов и поддержка отечественных производителей лекарственных средств, строительство в регионах РФ фармацевтических кластеров, реализация приоритетного национального проекта «Здоровье»

³ По различным экспертным оценкам доля фальсифицированных лекарственных средств в России составляет от 1 до 40%. См. например: Невинная И. Уголовная боль: За фальшивые лекарства предложено сажать // Российская газета (Федеральный выпуск) 2008. 16 мая. № 4661. – С. 10; Мазин В.Т., Елисов П.П. Фальсифицированные лекарства: проблему можно решить // Российские аптеки. – 2008. – № 7. – С. 35. Лашкевич Н. Как нам уберечься от лекарств, которые не лечат, а калечат? // Парламентская газета. Интернет-издание Федерального собрания РФ. 2008. 14 октября. № 064(2316). // http://old.pnp.ru/chapters/society/society_7599.html.

⁴ Косенко В.В., Быков А.В., Мешковский А.П. Фальсифицированные лекарства – глобальная проблема // Вестн. Росздравнадзора. – 2009. – № 3. – С. 14.

⁵ Послание Президента Д.А. Медведева Федеральному Собранию Российской Федерации от 13.11.2009 г. // Рос. газета. – 2009. 13 ноября. – № 5038.

⁶ См.: Руководство по рациональному использованию лекарственных средств / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 3.

и др. Так, выступая 27.01.2010 на «Правительственном часе» в Государственной Думе РФ, министр промышленности и торговли Российской Федерации В. Христенко заявил, что общий объем инвестиций в реализацию Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 г. оценивается в 177 млрд рублей.

Вместе с тем нельзя не отметить, что государственные органы явно затягивают процесс принятия мер по совершенствованию механизма привлечения лиц, виновных в совершении производства и сбыта фальсифицированной фармацевтической продукции, к уголовной и административной ответственности. А ведь отсутствие четкой правовой и практической базы в этой сфере развязывает руки преступникам, которые знают, что останутся безнаказанными за совершенные деяния. Уголовная ответственность, соответствующая тяжести и общественной опасности совершенного преступления, всегда признавалась действенной мерой превентивного характера. Однако по неизвестным причинам с 2007 г. до настоящего времени Государственной Думой Российской Федерации не принят законопроект о внесении изменений в УК РФ, УПК РФ и КоАП РФ, предусматривающий конкретизацию правовых норм и ужесточение санкций за производство и сбыт фальсифицированных лекарственных средств.

Кроме того, анализ специальной юридической литературы показал, что на сегодняшний день правоохранительные органы не располагают необходимой частной криминалистической методикой расследования производства и сбыта фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств, биологически активных добавок, позволяющей эффективно расследовать преступления данного вида. Фундаментальных научных исследований по указанной тематике не проводилось. В этой связи нами на основе анализа судебно-следственной практики предпринята попытка разработки такой криминалистической методики. В частности установлено, что поводом к производству предварительной проверки и последующему возбуждению уголовного дела по фактам производства и сбыта фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств, как правило, являются заявления граждан, сообщения должностных лиц и организаций, материалы средств массовой информации. Довольно часто уголовные дела данной категории возбуждаются по результатам оперативно-профилактических мероприятий «Фармаколог» и «Контрафакт», проводимых с участием представителей Росздравнадзора и других государственных органов.

На первоначальном этапе расследования устанавливается и документируется информация о времени и месте сбыта фальсифицированных лекарственных средств, лицах его совершивших либо причастных к данному преступлению, объеме и наименовании произведенных и сбытых фальсификатов, способе фальсификации, оборудовании, на котором изготавливались ингредиенты и упаковочный материал. При

этом лицо, проводящее расследование, должно обладать специальными знаниями в области фармации, а также активно использовать помощь сведущих лиц (экспертов Росздравнадзора, химиков, провизоров, фармацевтов и др.).

Так, в соответствии с Федеральным законом РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», *фальсифицированным лекарственным средством* считается лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе, а под *недоброкачественным* понимается лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа. Однако ряд определений, закрепленных в новом законе, с нашей точки зрения, не совсем удачен. К примеру, определение недоброкачественных лекарственных средств, представленное в ныне утратившем силу Федеральном законе от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», нам представляется более верным, а именно: *недоброкачественное лекарственное средство* — лекарственное средство, пришедшее в негодность, и (или) лекарственное средство с истекшим сроком годности. Вместе с тем очень узкую грань различий несут в себе понятия «*фальсифицированное лекарственное средство*» и «*контрафактное лекарственное средство*».

Таким образом, носителем ложной информации может выступать сам фальсифицированный фармацевтический препарат, состоящий из внешнего компонента, т.е. упаковки, и внутреннего — действующего вещества, представленного в той или иной лекарственной форме (таблетки, порошки, мази, суспензии, инъекции и др.).

Для выявления и идентификации ложной информации, сопровождаемой такие препараты, в зависимости от сложности их фальсификации могут применяться различные технические средства и методы.

Фальсифицированные лекарственные средства могут выявляться без применения специальных средств обнаружения: 1) при осмотре у испытуемого образца известных отличительных признаков фальсификата; 2) путем сличения испытуемого образца с оригиналом.

В большинстве случаев выявление фальсифицированных лекарственных средств осуществляется с применением специальных средств обнаружения — верификаторов, специальных микроскопов, люминесцентного облучателя, дифракционных пленок и др. При определенных условиях и в случае идентификации определенной группы лекарственных средств возможно применение системы экспресс-идентификации, наличие которой, как правило, обеспечивается производителем соответствующего препарата.

Тем не менее наиболее полную информацию о фальсифицированном лекарственном средстве, его составе и отличительных признаках можно получить лишь после производства специальных экспертных исследований, т.е. в результате проведения судебно-криминалистических, судебно-фармацевтических или

судебно-химических экспертиз⁷. Указанные исследования проводятся на основании постановления лица, осуществляющего предварительное следствие, при наличии изъятых веществ и сравнительных материалов.

Носителями ложной информации о лекарственных средствах, их производителях и продавцах также могут выступать различные документы: лицензии на право осуществления фармацевтической деятельности, сертификаты качества лекарственных средств, приходные товарные накладные, паспорта фирм-изготовителей, договора и лицензии поставщиков, акты об уничтожении лекарственных средств и другие. Большинство преступных фирм-однодневок для осуществления деятельности используют именно поддельные документы, чаще в виде ксерокопий, содержащих заведомо ложную информацию. Такие документы являются важными вещественными доказательствами по уголовным делам, более того, зачастую они служат основаниями для возбуждения уголовного дела и проведения расследования.

Источниками распространения ложной информации могут быть средства массовой информации, Интернет, криминализованные рекламные агентства и фармацевтические организации, а также сами сбытчики поддельных лекарств.

Важным аспектом эффективности выявления и документирования ложной информации о лекарственных средствах является системное взаимодействие правоохранительных органов как между собой, так и с другими федеральными органами исполнительной власти, общественными организациями и объединениями⁸. В настоящее время взаимодействие между компетентными органами носит ситуативный характер, в связи с чем характеризуется низкой результативностью. Возможность его совершенствования, по нашему мнению, лежит в плоскости создания и обеспечения функционирования межведомственных следственно-оперативных групп с включением в их состав представителей МВД РФ, Прокуратуры РФ, Росздравнадзора, ФАС РФ, ФСКН РФ, ФТС РФ и других.

В целях совершенствования борьбы с производством и сбытом фальсифицированных лекарственных средств считаем целесообразным создание единой межведомственной информационной базы фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств, в том числе похищенных и уничтоженных пре-

паратов. В настоящее время накопление и обработка такой информации осуществляется Росздравнадзором и доступна в сети Интернет. Однако как показывает практика, не отлажен механизм использования данной информации и контроля изъятия фальсификатов из оборота.

В заключение отметим, что стремительно развивающемуся фармацевтическому рынку Российской Федерации характерны большие потоки информации. От пристального контроля ее источников, корректностью обработки и распространения напрямую зависит благополучие населения нашей страны. Ложная информация о лекарственных средствах, их производителях и дистрибьюторах распространяется, как правило, в целях сбыта фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств. Для эффективной борьбы с указанными преступлениями требуется активизация совместных усилий государственных органов, всех участников фармацевтического рынка и широкой общественности.

Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алеева

Оптимизация стоимости стандартов медицинской помощи при рациональном выборе генерических препаратов

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Введение. На рынке современных лекарственных препаратов представлено большое количество как оригинальных препаратов, так и генерических или воспроизведенных. Лекарственная терапия составляет значительную часть стоимости лечения больного в стационаре, поэтому внедрение эффективного менеджмента воспроизведенных лекарственных препаратов может составить основу построения системы рациональной фармакотерапии. Принято считать, что одним из основных подходов к оценке стоимости терапии пациентов с различными заболеваниями по законченному случаю является создание и расчет медико-экономических стандартов (МЭС). **Цель настоящего исследования** – оценка стоимости лечения артериальной гипертензии с позиции использования воспроизведенных препаратов, имеющих различную стоимость.

⁷ Указанные экспертные исследования различаются в зависимости от применяемых методов познания. См. например: Чубенко В.А. Определение природы фармацевтических препаратов при судебно-химическом исследовании. – Киев, РИО МВД СССР, 1975; *Белкин Р.С.* Криминалистическая энциклопедия. – М., 1997. – С. 241; Криминалистика: учебник для студентов вузов / Под ред. А.Ф. Вольнского, В.П. Лаврова. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ЮНИТИ-ДАНА; Закон и право, 2009. – С. 279.

⁸ Правовой основой взаимодействия выступают такие нормативные акты как Постановление Правительства РФ от 19.01.2005 г. № 30 «О типовом регламенте взаимодействия федеральных органов исполнительной власти»; Приказ МВД России и Минздравсоцразвития России от 03.11.2006 г. № 879/746 «Об утверждении Регламента взаимодействия органов внутренних дел и территориальных органов Роспотребнадзора при выявлении и пресечении административных правонарушений на потребительском рынке Российской Федерации»; Приказ Минздравсоцразвития России и МВД России от 08.02.2007 г. № 102А/137 «О создании межведомственной рабочей группы»; Письмо Минздравсоцразвития России и МВД России от 05.03.2005 г. № 100-МЗ/1/1255 «Об организации совместных мероприятий» и др.

Материал и методы. Для анализа был использован стандарт лечения артериальной гипертензии Российской Федерации (приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 13.06.2009 № 419). Цены были получены из базы данных зарегистрированных лекарственных препаратов на сайте www.drugreg.ru (дата поиска 25.11.2009). Проводили расчет стоимости одного миллиграмма препарата для каждого генерического препарата. Среди ряда представленных на сайте лекарств, принадлежащих к препарату с одним международным непатентованным наименованием (МНН), определяли препарат с максимальной (1-я группа) и минимальной стоимостью (2-я группа). Результаты расчетов использовали для подсчета стоимости лекарственной терапии по стандарту. Данные, полученные для каждого генерика, суммировали и с учетом частоты их применения по стандарту рассчитывали общую стоимость лекарственной терапии.

Результаты. В указанной базе данных были представлены сведения более чем о 20 различных генериков. Количество предложений цен по каждому лекарственному препарату было различным. Наибольшее число предложений производителей выявлялось по препаратам, которые более длительно фигурировали на российском рынке. Фармацевтические предприятия, выпускающие генерики, отличались для каждого из них, и стоимость препаратов была различной. Наибольшее количество предложений в базе данных было зарегистрировано для атенолола, эналаприла и амлодипина, тогда как периндоприл и бетаксолол были представлены одним производителем.

Анализ указанной базы данных показал, что среди лекарственных препаратов обеих групп были поставители как отечественных, так и зарубежных производителей. К группе наиболее дорогостоящих препаратов относились индапамид (Лаборатория Сервье Индастри), таллитон (ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС»). Более низкие цены были представлены такими производителями, как ОАО «Синтез АКО» (Ведикардол), ОАО «Биохимик» (индапамид).

Стоимость лекарственной фармакотерапии по стандарту с использованием наиболее дорогостоящих препаратов составила 3303,65 руб. При использовании наиболее дешевых генериков стоимость фармакотерапии была на 84,3% меньше и составила 517,41 руб.

По указанной базе данных вариация цен на лекарственные препараты была значительной. Минимальная цена колебалась от 2,8 до 71,1% от максимальной и в среднем составляла 19,9%. При этом наблюдалась зависимость между числом производителей и степенью разброса цен: чем больше производителей, тем больший размах вариации цен имели препараты. Лекарства, производимые более восьми компаниями, имели генерики, стоимость которых была дешевле наиболее дорогих более чем в 10 раз.

Полученные факты свидетельствуют о значительной вариации стоимости лекарственных препаратов, представленных на современном рынке. Значительное

количество генериков связано со снижением цен на лекарственные препараты. В связи с большой вариацией препаратов стоимость стандарта лечения артериальной гипертензии значительно варьируется при использовании различных препаратов. Замещение оригинальных препаратов генерическими позволяет снизить стоимость лекарственной терапии и сделать качественную терапию более доступной. Наиболее актуально внедрение недорогих генериков для лечения хронических заболеваний, в частности артериальной гипертензии, для которой показано увеличение комплаентности при снижении стоимости лекарственной терапии.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости внедрения системы менеджмента воспроизведенных препаратов во врачебную практику и разработку нормативных документов, регулирующих процесс обращения препаратов, используемых для лечения пациентов, получающих медицинскую помощь в рамках программы государственных гарантий. С учетом сложной экономической ситуации в Российской Федерации было бы оптимально цены производителей, располагающихся на территории Российской Федерации, размещать на сайте, уполномоченном на размещение заказов для оценки эффективности проводимых тендеров, с одной стороны, и расчета программ государственных гарантий — с другой.

Л.Я. Шайдуллина³, Л.Е. Зиганшина¹, И.Г. Низамов²

Роль службы клинической фармакологии в лечении больных в терапевтических отделениях городских больниц

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением (Россия)

³ Министерство здравоохранения Республики Татарстан (Россия)

Актуальность. Лекарственная терапия является одной из самых эффективных медицинских мер. Правительства от 10 до 40% бюджета здравоохранения используют на закупку лекарственных средств для населения своих стран (ВОЗ, EB120/7, 7 декабря 2006 г.; http://apps.who.int/gb/r/r_eb120.html).

В Российской Федерации в 2007 г. объем закупок ЛС в госпитальном секторе составил 40,9 млрд рублей, в 2009 г. — 41,3 млрд рублей. За 1997–2007 гг. количество зарегистрированных лекарственных средств в РФ увеличилось с 8722 до 12 794 наименований и к сегодняшнему дню составляет около 20 тыс. наименований, как и в других индустриальных странах (Pharmexpert).

Но возрастающие объемы расходов и количество зарегистрированных лекарственных средств не реша-

ют проблемы эффективного безопасного лечения пациентов и их доступности для каждого больного.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит глобальную политику, направленную на терапевтически обоснованное и затратно-эффективное использование лекарственных средств специалистами здравоохранения. Одним из первых шагов ВОЗ в области рационального использования лекарственных средств во всем мире было создание в 1969 г. Исследовательской группы по клинической фармакологии, а в 1970 г. выделение ее как самостоятельной научной дисциплины. Тогда же были определены задачи клинической фармакологии: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов» (Clinical pharmacology. Scope, organization, training. Report of a WHO Study Group. — Geneva, World Health Organization, 1970. — WHO Technical Report Series, No. 446).

Наиболее успешно клиническая фармакология как научная и практикующая специальность развивалась в Великобритании и в 1970-х гг. была предметом зависти большинства других стран.

В нашей стране кафедры клинической фармакологии медицинских вузов были открыты в 1970–1980-х гг. В 1997 г., основываясь на накопленном отечественном опыте и опыте ряда зарубежных стран, в практическое здравоохранение была введена специальность врача — клинического фармаколога (приказ МЗ РФ № 131 «О введении специальности «клиническая фармакология»).

В 2008 г. в медицинских учреждениях Республики Татарстан работали 35 клинических фармакологов.

По мнению профессора Colin Dollery, «клиническая фармакология — это не просто лаборатория, изучающая биомаркеры, фармакокинетику, метаболизм лекарств; не просто проектирование и оценка клинических испытаний; отбор препаратов для использования на местном и национальном уровнях и составление клинических руководств по использованию лекарственных средств; не просто мониторинг безопасности лекарственных средств и «рука помощи» для врачей других специальностей; изучение новых и старых лекарственных средств; исследования взаимодействия лекарственных средств в организме человека. Она сочетает в себе все это». Клинические фармакологи имеют строгую медицинскую и научную подготовку, выступают в качестве мощного сторонника доказательной медицины.

Цель — изучить влияние службы клинической фармакологии больницы на рациональное использование лекарственных средств на примере мониторинга использования β -адреноблокаторов в терапевтических отделениях.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе терапевтических отделений двух городских больниц — опытная больница имела службу клинической фармакологии, контрольная больница такой службы не имела. В исследование было включено всего 144 медицинских карт стационарного

больного с диагнозом «стенокардия напряжения». Медицинские карты пациентов медицинского учреждения, где действовала служба клинической фармакологии, составили 1-ю (опытную) группу ($n=74$), во 2-ю (контрольную) группу ($n=70$) вошли медицинские карты пациентов медицинского учреждения, где отсутствовала служба клинической фармакологии. С целью изучения врачебных назначений были заполнены карты на каждую историю болезни, включающие следующие данные о пациентах: номер истории болезни; адрес проживания; дата госпитализации; диагноз; пол, возраст; количество койко-дней; перечень лекарственных средств, назначенных больному; доза, длительность приема препарата, путь введения; случай назначения лекарственного средства, не входящего в республиканский формулярный список лекарственных средств; рекомендованные дозы лекарственных средств при выписке пациента из стационара.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил в 1-й группе 65 лет, во 2-й — 70 лет. Сопутствующие заболевания имели 100% пациентов в обеих группах. Большинство пациентов в обеих группах составили больные стенокардией напряжения III ФК (МКБ-10 I20): в 1-й группе — 83%, во 2-й — 93% ($p>0,05$).

На 1-м этапе, используя данные заполненных карт, мы провели ретроспективный анализ врачебных назначений больным стенокардией напряжения. С этой целью применяли частотный (количественный анализ), VEN- и АТС/DDD-анализ.

На 2-м этапе исследования мы проследили судьбу больных в течение одного года. В обеих группах путем мониторинга проводили регистрацию повторных сердечно-сосудистых событий по твердым (сердечно-сосудистая смертность) и промежуточным (повторная госпитализация, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) точкам. Итоговая база данных для анализа составила 91 наблюдение.

При статистической обработке использованы описательная статистика и оценка значимости различий.

Результаты и обсуждение. Изучение структуры назначенных лекарственных средств показало, что всего больным 1-й группы было назначено 68, а 2-й группы — 67 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств. Первую позицию по частоте назначения в обеих группах занимает глюкозокалиевая смесь. Доля больных, получавших ее, составила: в 1-й группе — 86%, во 2-й группе — 97%. Выявлено, что к наиболее часто назначаемым лекарственным средствам относятся ацетилсалициловая кислота — 77 и 89%, изосорбида динитрат — 58 и 36%, эналаприл — 56 и 44%, β -адреноблокаторы — 69 и 54% (доля больных соответственно в 1-й и во 2-й группах). Во 2-й группе (контрольной) в число часто назначаемых препаратов вошли рибоксин (13%) и никотиновая кислота (26%). В 1-й группе (опытной) рибоксин и никотиновая кислота больным стенокардией напряжения не назначались.

Количество жизненно важных (V, vital) лекарственных средств, назначенных пациентам 1-й группы, составило 23 (39%), 2-й группы – 12 (18%) МНН лекарственных средств. Количество второстепенных (N, non-essential) лекарственных средств в 1-й группе составило 12 (17%), во 2-й – 25 (37%) наименований. Остальные лекарственные средства составили группу необходимых (E, essential) – 33 (42%) и 30 (45%) наименований соответственно.

Среднее количество лекарственных средств, назначенных одному больному в 1-й группе, составило 7,3, во 2-й группе – 8,5 МНН лекарственных средств.

Таким образом, структура лекарственных средств, назначенных врачами исследуемых терапевтических отделений, отличается: в терапевтическом отделении с действующей службой клинической фармакологии в 2 раза выше частота назначения жизненно важных лекарственных средств, в 2 раза меньше частота назначения второстепенных лекарственных средств, в 1,4 раза выше частота назначения аденоблокаторов больным стенокардией напряжения.

В 1-й группе β -аденоблокаторы получали 69% (53 чел.) больных, во 2-й группе – 54% (38 чел.) ($p=0,04$) больных стенокардией напряжения.

С целью получения результатов исследования в наиболее однородных группах пациентов в дальнейшем мы изучали врачебные назначения и исходы заболевания в подгруппах пациентов с диагнозом стенокардии напряжения, получавших β -аденоблокаторы. В обеих выборках вычислили количество потребленных DDD β -аденоблокаторов по АТС/DDD-методологии.

В 1-й группе метопролол получали 40% больных, во 2-й – 84% ($p=0,0001$), атенолол – в 1-й группе 30% больных, во 2-й – 4% ($p=0,04$), бисопролол – в 1-й группе 15% больных, во 2-й – 2% ($p=0,17$).

Для сравнения (измерения) интенсивности использования β -аденоблокаторов в 1-й и во 2-й группах мы использовали АТС/DDD-анализ. Анализировалось назначение метопролола и атенолола. Используя установленные значения – DDD метопролола 150 мг, DDD атенолола 75 мг, были рассчитаны DDD на 100 койко-дней метопролола и атенолола в обеих группах.

В 1-й (опытной) DDD/100 койко-дней метопролола – 50, во 2-й (контрольной) DDD/100 койко-дней метопролола – 25.

Полученная в 1-й группе 50 DDD метопролола на 100 койко-дней показывает, что 50% больных 1-й группы получают одну DDD метопролола.

Во 2-й группе 25 DDD метопролола на 100 койко-дней показывает, что 25% больных 2-й группы получают одну DDD метопролола.

В 1-й (опытной) DDD/100 койко-дней атенолола – 61, во 2-й (контрольной) DDD/100 койко-дней атенолола – 59.

1-я группа: 61 DDD атенолола на 100 койко-дней показывает, что 61% больных 1-й группы получают одну DDD атенолола.

2-я группа: 59 DDD атенолола на 100 койко-дней показывает, что 59% больных 2-й группы получают одну DDD атенолола.

Таким образом, измерение использования метопролола по АТС/DDD методологии показало, что в терапевтическом отделении ЛПУ с действующей службой клинической фармакологии интенсивность использования метопролола в 2 раза выше. Интенсивность использования атенолола в двух исследуемых отделениях практически одинакова – 61 и 59 DDD на 100 койко-дней.

Также было проведено измерение рекомендованных доз β -аденоблокаторов (в DDD) при выписке из стационара, в 1-й группе при выписке рекомендовано 0,58 DDD метопролола, во 2-й группе 0,25 DDD, атенолол по 1 DDD в обеих группах.

Анализ исходов болезни в течение года после выписки. Общая смертность (смертность от всех причин) в течение года в обеих группах составила 9,9% (9 чел.): в 1-й группе умерло 7,5% (4 чел.), во 2-й группе – 13,1% (5 чел.) пациентов ($p>0,05$). От сердечно-сосудистых причин за данный период умерло 8 больных (8,8%), из них в 1-й группе – 7,5% (4 чел.), во 2-й группе 10,5% (4 чел.) ($p>0,05$). От других причин (онкологические заболевания) умер 1 (1,1%) больной во 2-й группе, что составляет 2,6% в структуре причин смерти во 2-й группе. Определить долю ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения в структуре причин смерти от фатальных кардиоваскулярных событий не представилось возможным, так как случаи смерти больного дома зафиксированы как смерть от острой сердечно-сосудистой недостаточности. В целом, на долю ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) приходилось 100% всех смертельных исходов в 1-й и 97,4% смертельных исходов во 2-й группе пациентов. Нефатальные события у больных стенокардией напряжения, получавших β -аденоблокаторы, за годичный период наблюдения: сердечно-сосудистые события нефатальные (инфаркт, инсульт) в 1-й группе 7,5% (4), во 2-й 7,9% (3) ($p=0,95$). Повторная госпитализация в течение года в 1-й группе 30,2% (16), во 2-й – 36,7% (14) ($p=0,5$).

Для представления эффекта внедрения службы клинической фармакологии мы выбрали следующие показатели: относительное снижение частоты неблагоприятных исходов – снижение относительного риска (COP); абсолютное снижение частоты неблагоприятных исходов – снижение абсолютного риска (CAP); число больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ).

$COP_{\text{серд.-сосуд. соб.}}$ (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий у больных в 1-й группе по сравнению со 2-й группой больных: $COP_{\text{серд.-сосуд. соб.}} = 0,13$ (13%).

$ЧБНЛ_{\text{серд.-сосуд. соб.}}$ – число больных, которых необходимо лечить в условиях терапевтического отделения с функционированием службы клинической фармакологии, чтобы предотвратить нефатальные сердечно-сосудистые события у одного больного: $ЧБНЛ_{\text{серд.-сосуд. соб.}} = 76,7$ (77 больных).

$SOR_{\text{госп.}}$ (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты повторной госпитализации в течение года у больных в 1-й группе по сравнению со 2-й группой больных: $SOR_{\text{госп.}} = 0,26$ (26%).

$ЧБНЛ_{\text{госп.}}$ – число больных, которых необходимо лечить в условиях терапевтического отделения с функционированием службы клинической фармакологии, чтобы предотвратить повторную госпитализацию в течение года у одного больного: $ЧБНЛ_{\text{госп.}} = 9,09$ (9 чел).

Заключение. Проведенное исследование показало, что в терапевтических отделениях практика врачебных назначений отличается в зависимости от наличия службы клинической фармакологии. Это подтверждается уменьшением полипрагмазии, рациональным выбором лекарственного средства и дозы препарата, приверженностью к клиническим рекомендациям. Не выявлено достоверного влияния службы клинической фармакологии медицинского учреждения в отдельно взятом терапевтическом отделении на исходы течения заболевания: сердечно-сосудистую смерть, нефатальные сердечно-сосудистые события, повторную госпитализацию. Выявлено снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 13%, снижение относительного риска повторных госпитализаций на 26%.

Е.В. Юдина^{1,2}, А.И. Сафина³, Л.Е. Зиганшина²

Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей Казани: результаты фармакоэпидемиологического исследования

¹ Городская детская больница № 1, Казань (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

³ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра педиатрии и неонатологии (Россия)

Актуальность. Устойчивость к антибиотикам – одна из основных проблем здравоохранения, поэтому вопросы рационального использования антибактериальных средств являются национальным приоритетом и ключевым звеном в глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности [1]. Согласно эпидемиологическим и популяционным данным, инфекции мочевой системы (ИМС) занимают ведущее место среди инфекций детского возраста после острых респираторных инфекций и требуют обязательного назначения антибактериальной терапии [3–6]. Существующие клинические рекомендации и протоколы лечения ИМС у детей пока не позволяют принять правильные решения в выборе режима лечения в каждом конкретном случае, и реальная практика назначения антибиотиков по-прежнему не отвечает принципам рациональной антибактериальной терапии [7]. Для улучшения практики применения антибиотиков необходимо сформировать и внедрить в практическую деятельность здравоохранения опреде-

ленную модель, которая обеспечит комплексный подход для принятия информированных рациональных решений и улучшения качества лечения.

Цель – на основании фармакоэпидемиологического и клинико-лабораторного исследования разработать фармакоэпидемиологическую модель рациональной антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей.

Материал и методы. Проведен проспективно-ретроспективный анализ 750 случаев лечения ИМС у детей в условиях профильных детских городских стационаров (г. Казань) в 2005–2008 гг., источником информации служили медицинские карты стационарного и амбулаторного больного. В исследование были включены дети от 1 мес до 18 лет в остром периоде заболевания, с диагнозами «острый пиелонефрит» – 222, «хронический пиелонефрит» – 339, «острый цистит» – 33, «хронический цистит» – 32, «инфекция мочевыводящих путей без уточненной локализации» – 124. Фармакоэпидемиологический анализ включал в себя оценку рациональности выбора, пути введения и режима дозирования антибактериальных средств. Выбор антибиотика считали рациональным при соблюдении следующих условий: спектр активности охватывает наиболее значимые уропатогены (*эмпирический выбор*); чувствительность к антибиотику подтверждена результатами микробиологического исследования (*этиотропный выбор*); обеспечение достаточных концентраций в месте локализации инфекции; соблюдение принципа минимальной достаточности (назначение антибиотиков с менее широким спектром действия и меньшим риском индукции резистентности при равной чувствительности и потенциальной эффективности с антибиотиками более широкого спектра); эффективность доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, соответствующих критериям качества; при потенциально равной эффективности и безопасности – выбор наименее затратного антибактериального средства. Парентеральный путь введения антибиотиков считали обоснованным при наличии диспептических явлений, аллергических реакций или непереносимости пероральных антибиотиков в анамнезе, тяжелом состоянии пациента, невозможности обеспечить прием внутрь, возрасте ребенка до 3-х мес. Адекватность режима дозирования оценивали в соответствии с рекомендациями Государственного реестра лекарственных средств и Британского национального формуляра для детей. Для сравнительной оценки клинико-лабораторной эффективности различных режимов антибактериальной терапии активной стадии пиелонефрита проанализировали 497 назначений антибиотиков у 397 пациентов. В качестве клинических исходов использовали полную и частичную клинико-лабораторную ремиссию, а также отсутствие эффекта от лечения, которые оценивали на 7–10-й день антибактериальной терапии. Полную клинико-лабораторную ремиссию регистрировали при исчезновении клинических симптомов (нормализация температуры, исчезновение признаков интоксика-

кации, болевого синдрома и дизурических явлений), «воспалительной активности» крови (нормализация количества лейкоцитов и лейкоформулы) и мочевого синдрома (исчезновение протеинурии, лейкоцитурии, бактериурии), частичную – при уменьшении выраженности мочевого синдрома и «воспалительных» изменений в общем анализе крови, исчезновении клинической симптоматики. При сохранении исходной «воспалительной активности» крови и мочевого синдрома и/или сохранении клинических симптомов регистрировали отсутствие эффекта от лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Revman 5.00.11 (*Cochrane collaboration*) (рассчитывали показатели отношения рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом) и специализированного пакета прикладных программ для обработки статистических данных SPSS 11.5.

Результаты

Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии ИМС у детей

В структуре назначений антибиотиков, используемых в качестве стартовой терапии ИМС у детей в 2005–2008 гг., лидирующие позиции занимали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон, цефиксим): 73% назначений – при пиелонефрите, 35% – при цистите, 36% – при инфекциях мочевыводящих путей без уточненной локализации. Из цефалоспоринов III поколения наиболее часто назначали цефтриаксон (60%), что можно объяснить удобством однократного введения суточной дозы и сохраняющейся приверженностью медицинского персонала к парентеральному назначению антибиотиков.

В соответствии с клинико-фармакологическими критериями рациональности эмпирический выбор антибиотиков при пиелонефрите был рационален в 30% случаев ($n=74$), а *этиотропный выбор* – в 48% случаев ($n=123$). Среди выявленных нерациональных назначений антибиотиков при ИМС у детей: назначение в активной стадии пиелонефрита антибактериальных средств, которые не создают терапевтических концентраций в крови и почечной паренхиме (нитрофураны, хинолоны, фосфомицин; 8%); использование антибактериальных средств с недоказанной эффективностью (макролиды, нитроксилин, фуразидин, фуразолидон, линкомицин; 28%); необоснованное назначение антибиотиков, не разрешенных для применения у детей (фторхинолоны; 50%). Выбор парентерального режима антибактериальной терапии был клинически не обоснован в 29% случаев. Длительность использования парентерального режима терапии в большинстве случаев (97%) была избыточной (в среднем – 7–10 дней) при доказанной равной эффективности короткого курса парентеральной терапии (2–4 дня) с переходом на пероральный режим. Режим дозирования антибактериальных средств не соответствовал существующим рекомендациям при пиелонефрите –

в 9% случаев, при цистите – в 7%, при инфекциях мочевыводящих путей без уточненной локализации – в 12% случаев.

Сравнение клинико-лабораторной эффективности различных режимов антибактериальной терапии активной стадии пиелонефрита

Используя вышеперечисленные клинико-лабораторные исходы, мы провели сравнительный анализ эффективности следующих групп антибактериальных средств:

1) аминопенициллины (включая ингибиторзащищенные) (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; $n=75$) vs цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон; $n=366$);

2) аминогликозиды (амикацин, гентамицин; $n=36$) vs цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон; $n=366$);

3) ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; $n=57$) vs аминогликозиды (амикацин, гентамицин; $n=36$);

4) ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; $n=57$) vs цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон; $n=64$);

5) пероральные (амксициллин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефиксим, цефтибутен, цефуроксим; $n=95$) vs парентеральные антибиотики (амикацин, гентамицин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон; $n=402$);

Время исчезновения острых симптомов заболевания (лихорадка, дизурические явления, болевой синдром) было одинаковым при назначении всех представленных антибиотиков и занимало в среднем от 1 до 3 дней. Статистический анализ показал отсутствие достоверных различий в частоте положительных исходов лечения – полной и частичной клинико-лабораторной ремиссии между аминопенициллинами (включая ингибиторзащищенные) и цефалоспорины III поколения (66/75 vs 336/366; ОР 0,96, 95%-ный ДИ [от 0,88 до 1,05]); аминогликозидами и цефалоспорины III поколения (32/36 vs 336/366; ОР 0,97, 95%-ный ДИ [от 0,86 до 1,09]); ингибиторзащищенными аминопенициллинами и аминогликозидами (51/57 vs 32/36; ОР 1,01, 95%-ный ДИ [от 0,87 до 1,16]); ингибиторзащищенными аминопенициллинами и цефалоспорины III поколения (51/57 vs 58/64; ОР 0,99, 95%-ный ДИ [от 0,88 до 1,11]); пероральными и парентеральными антибиотиками (84/95 vs 368/402; ОР 0,97, 95%-ный ДИ [от 0,89 до 1,04]).

Отсутствие статистически значимых различий в частоте достижения клинико-лабораторной ремиссии при использовании аминопенициллинов (включая ингибиторзащищенные), цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов, а также пероральной и парентеральной антибактериальной терапии, говорит

о равной эффективности их использования в активной стадии пиелонефрита.

Изменение структуры и резистентности возбудителей ИМС у детей Казани на фоне изменений клинической практики назначения антибиотиков

Сравнение тактики антибактериальной терапии пиелонефрита у детей Казани в условиях стационара в 2005–2008 гг. с данными 2001–2003 гг. (Сафина А.И.) позволило выявить значительное снижение использования аминопенициллинов (с 13–22 до 0,4%, $p < 0,05$) и 4-кратное увеличение использования цефалоспоринов III поколения (с 21–27 до 82%, $p < 0,05$).

На фоне изменений в тактике антибактериальной терапии за 7-летний период (2002–2008 гг.) произошло изменение структуры возбудителей пиелонефрита у детей Казани в сторону двукратного увеличения грамположительных возбудителей, в основном за счет значительного роста *E. faecalis* (с 2 до 20%), уменьшения этиологической роли *K. pneumoniae* (с 8 до 1%), *Ps. aeruginosae* (с 4 до 1%). За анализируемый период времени также произошли изменения в показателях антибиотикорезистентности ведущего уропатогена – *E. coli*: статистически значимо увеличилась резистентность к цефалоспорином II–IV поколения (в 1,5–6 раз), снизилась резистентность к амикацину (\approx в 3 раза), появились устойчивые и умеренно-устойчивые штаммы к фторхинолонам и значительно выросла резистентность к уросептикам (нитрофуранам, хинолонам и нитроксолину – в 1,7–7 раз). Можно предположить, что под воздействием селективного давления антибиотиков, имеющих сходный спектр активности, «выжили» и получили селективное преимущество возбудители, обладающие природными или приобретенными механизмами устойчивости.

Обсуждение. Отечественные фармакоэпидемиологические исследования, проведенные за последнее десятилетие, оценивали рациональность выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей у взрослых и детей с позиций доказательной эффективности (данных рандомизированных контролируемых исследований) и микробиологической активности *in vitro* [8–11]. В отличие от предыдущих исследований в нашем исследовании впервые была изучена реальная эффективность антибактериальных средств, используемых для лечения ИМС.

Сравнительный фармакоэпидемиологический мониторинг позволил выявить, что значительное увеличение использования цефалоспоринов III поколения для стартовой терапии ИМС у детей за 7-летний период было не рационально: отсутствовали преимущества в клинико-лабораторной эффективности по сравнению с аминопенициллинами (включая ингибиторзащищенные) и аминогликозидами, и произошла индукция антибиотикорезистентности *E. coli* и изменение структуры возбудителей.

Результаты проведенного исследования показали, что фармакоэпидемиологический мониторинг – важное и необходимое связующее звено между рандомизированными контролируемыми исследованиями и исследова-

ниями антибиотикорезистентности ведущих возбудителей для построения оптимальной модели рационального использования антибиотиков. Разработка модели основана на концепции основных лекарственных средств ВОЗ, согласно которой рациональный выбор лекарственных средств для клинической практики должен быть основан на доказательствах эффективности и безопасности [12–13]. В результате на основе независимых доказательных исследований – клинических испытаний и фармакоэпидемиологических исследований, которые показывают, какие антибиотики реально используются и с каким результатом, разрабатываются клинические руководства, стандарты, протоколы и алгоритмы лечения. Выбор наиболее эффективных и безопасных антибиотиков для лечения ИМС у детей позволяет формировать перечень антибактериальных средств, который в дальнейшем может быть использован при разработке больничного формуляра.

Фармакоэпидемиологические исследования, проведенные ранее на кафедре клинической фармакологии КГМА (зав. кафедрой – Л.Е. Зиганшина), показали эффективность обучающих мероприятий по рациональному использованию лекарственных средств для улучшения клинической практики при различных нозологиях. Среди них: острые респираторные заболевания [Магсумова Д.Р., Пикуза О.И., Зиганшина Л.Е., 2003], бронхиальная астма [Кораблева А.А., Пикуза О.И., Зиганшина Л.Е., 2004], железодефицитная анемия [Прохорова И.В., Пикуза О.И., Зиганшина Л.Е., 2006] у детей. После проведения обучающих мероприятий осуществляется применение клинических рекомендаций, протоколов и алгоритмов лечения в клинической практике, разработанных на основе результатов фармакоэпидемиологического мониторинга и РКИ.

Важной особенностью предлагаемой фармакоэпидемиологической модели является то, что фармакоэпидемиологический мониторинг антибактериальной терапии ИМС у детей не заканчивается на этапе разработки клинических рекомендаций и алгоритмов лечения, а проводится непрерывно, создавая систему постоянного получения объективных данных для своевременной коррекции используемых рекомендаций. Предложенная система поможет врачам принимать правильные решения, невзирая на все виды давления и факторы нерационального назначения.

Выводы. 1. Аминопенициллины (включая ингибиторзащищенные), цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, парентеральная и пероральная антибактериальная терапия равноэффективны при лечении активной стадии пиелонефрита у детей.

2. Снижение использования аминопенициллинов и увеличение использования цефалоспоринов III поколения при лечении инфекций мочевой системы у детей в Казани в 2002–2008 гг. сопровождалось ростом резистентности *E. coli* к цефалоспорином II–IV поколения, фторхинолонам, уросептикам и изменением структуры уропатогенов с увеличением доли грамположительных возбудителей.

3. Необходимо внедрять в практику лечебных учреждений фармакоэпидемиологическую модель рациональной антибактериальной терапии ИМС у детей, которая включает в себя регулярное проведение фармакоэпидемиологического мониторинга с оценкой клинических исходов.

1. WHO Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2001.
2. Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник для вузов / Под ред. В.И. Петрова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 384 с.
3. Паунова С.С. Инфекция мочевой системы у детей (этиология, патогенез, клиника) // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. — 2002. — № 9. — С. 56–72.
4. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Инфекция мочевыводящих путей: методическое письмо. — М., 2007. — 12 с.
5. American academy of pediatrics. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103, N 4. — P. 843–852.
6. Watson A.R. Management of urinary tract infection in children // BMJ. — 2007. — Vol. 335. — P. 356–357.
7. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М.: Видар-М, 2004. — 223 с.
8. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей: Автореф. дис. ... -д-ра мед. наук. — Смоленск, 2004. — 35 с.
9. Рохликов И.М. Клинико-микробиологическая и фармакоэпидемиологическая характеристика внебольничных инфекций мочевыводящих путей в г. Москве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2006. — 24 с.
10. Хайкина Е.В. Оптимизация антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей у пациентов с сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2006. — 22 с.
11. Шевелев А.Н. Оптимизация антибактериальной терапии внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2005. — 22 с.
12. WHO. The selection of essential drugs: report of a WHO expert committee. (Tech Rep Ser WHO no 615). — Geneva: World Health Organization, 1977.
13. Laing R., Waning B., Gray A. et al. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges // Lancet — 2003. — Vol. 361, N 17. — P. 1723–1729.

В.В. Юшков, Т.А. Юшкова

Анализ официальной информации по иммуномодуляторам на соответствие требованиям концепции рационального использования лекарственных средств

ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрав» (Россия)

Актуальность. Иммуномодуляторы относятся к лекарственным средствам, фармацевтический рынок которых развивается быстрыми темпами. В России зарегистрировано более 500 препаратов данной фармакологической группы, а в постоянном обращении на фармацевтическом рынке находится около 100 иммунофармакологических средств. Несомненно, это связано с широким внедрением иммуномодуляторов в клиническую практику. Естественно, назрела необходимость анализа качества информации и рационального использования иммуномодуляторов во врачебной практике.

Цель — провести анализ качества информации и рационального использования иммуномодуляторов во врачебной практике.

Материал и методы. Анализ были подвергнуты официальные источники информации РФ [2, 3], а также произведена оценка рационального использования иммуномодуляторов в клинической практике, в частности в одном из педиатрических стационаров г. Перми.

Результаты и их обсуждение. По результатам наших исследований рост продаж иммуномодуляторов только в Пермском крае в среднем за год возрастает в 2–3 раза. Лидирующие позиции занимают арбидол (в 3 раза), изопринозин (в 2,9 раза), препараты эхинацеи и циклоферон (в одинаковой мере, т.е. в 1,8 раза).

По уровню потребления иммуномодуляторов для профилактики и лечения при заболеваниях верхних дыхательных путей у детей выходят ИРС-19 (83,3%), бронхо-мунал (58,3%) и препараты эхинацеи (55,3%).

На основании анализа установлено, что в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) 2010 г. включено 63 иммуномодулятора — продукта органического синтеза и природного происхождения.

В соответствии с первым постулатом определения концепции рационального использования лекарств иммуномодуляторы, как и другие лекарственные средства, должны применяться в клинической практике для иммунофармакотерапии адекватно клиническому состоянию пациента.

К основным показаниям применения иммуномодуляторов относятся вторичные иммунодефициты или состояния, клиническим проявлением которых является инфекционная патология, различная по этиологии, манифестации симптоматики, течению и тяжести, направленность и выраженность которых зависит от направленности и степени выраженности дефекта в иммунной системе. Следует отметить, что критериями выбора у 60 из 63 иммуномодуляторов, которые включены в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств 2010 г., действительно является инфекционная патология. Вместе с тем в существующих стандартах лечения заболеваний инфекционной природы в качестве препаратов выбора обоснованно указаны этиотропные средства (антибиотики, противовирусные препараты и др.). Следовательно, иммуномодуляторы как препараты, восстанавливающие механизмы иммунорегуляторной защиты организма от инфекции, не могут быть альтернативными средствами целевой фармакотерапии, а являются препаратами второй линии, обеспечивающими повышение эффективности препаратов выбора, т.е. этиотропных средств.

В связи с этим возникает вопрос, почему, к сожалению, в клинической практике, как для лечения, так и для профилактики заболеваний, где этиологическим фактором выступает инфекция, иммуномодуляторы становятся препаратами первого выбора и используются в виде монотерапии. В частности для профилактики и лечения простудных заболеваний рекомендуются препараты эхинацеи, анаферон и другие.

В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств 2010 г. практически у всех включенных в национальный формуляр иммуномодуляторов указана доказательность их эффективности преимущественно В и С. Доказательность клинической эффективности отсутствует у имуноикса, стемокина, рибонуклеата натрия, суперлимфа, тубосана, стимфорта.

Вместе с тем в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств 2010 г. нет указаний на источники метаанализа, поэтому невозможно получить точные представления по доказательности клинической эффективности иммуномодуляторов, причем нет указаний и на конкретные нозологии, и на категории пациентов. Следует отметить, что у одних и тех же иммуномодуляторов, оцененных с позиции доказательной медицины в нашей стране и за рубежом, показана разная доказательность иммунофармакологических средств. Это касается препаратов интерферонов, эхинацеи, тимомодуллинов (естественные пептиды гормонов тимуса). Особый резонанс в этом плане получили данные по исследованию профилактической эффективности ряда иммуномодуляторов при бронхолегочных инфекциях у детей. Показано, что с позиции доказательной медицины лишь иммуномодуляторы бактериального происхождения уменьшают частоту развития острых инфекций дыхательных путей у детей на 40%, тогда как тимомодуллины, препараты эхинацеи и чеснока, а также рекомбинантного интерферона не дают преимуществ перед плацебо [4].

Сложность выбора иммуномодуляторов заключается в том, что при одной нозологии показаны несколько иммунофармакологических средств, а критерии выбора и сравнительная характеристика преимуществ и недостатков данных препаратов отсутствуют. Это ставит врача в затруднительное положение при назначении иммуномодулятора конкретному пациенту. Так, при анализе типовых клинико-фармакологических статей препаратов эхинацеи, гриппферона, амиксина, циклоферона, дерината и ингавирина, показанных для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, т.е. иммунодефицитов, проявляющихся заболеваниями вирусной этиологии, установлено, что лишь у ингавирина указаны критерии клинической эффективности данного иммуномодулятора. Она проявляется уменьшением периода лихорадки, уменьшением интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижением числа осложнений и продолжительности заболевания в целом. Вместе с тем аргументированные с позиции доказательной медицины критерии выбора иммуномодуляторов при иммунодефицитах вирусной этиологии в официальных источниках отсутствуют.

Если в типовых клинико-фармакологических статьях обозначено, какие лабораторные показатели состояния иммунной системы изменяются, то в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств эти сведения отсутствуют. К сожалению, анализ показал, что ряд показателей функционального состояния иммунной системы уже не соответствуют современным достижениям иммунологии, в частности Т-хелперы и Т-супрессоры, соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов и др. Более того, при этом абсолютно не обозначены показатели, направленность и выраженность изменений которых имеет непосредственное отношение к противовирусному иммунитету, а значит к фармакодинамике иммуномодуляторов. Следовательно, существующая информация является

усредненным описанием иммунофармакологических свойств иммунокорректоров, без учета профиля сдвигов в иммунной системе, соответствующих клинической патологии и целевой иммунофармакотерапии. Это свидетельствует о том, что в официальных источниках информации отсутствуют и лабораторные критерии выбора иммуномодуляторов у конкретных пациентов при конкретном вторичном иммунодефиците, проявляющемся инфекционной патологией.

В анализируемых источниках официальной информации отсутствуют понятные сведения о механизмах иммуномодулирующего (препаратов эхинацеи, гриппферона, амиксина, циклоферона, дерината, ингавирина), противовирусного (гриппферона, циклоферона, дерината), противовоспалительного (препаратов эхинацеи, гриппферона, циклоферона, дерината) действия иммуномодуляторов. Следует отметить, что в разделе «фармакодинамика» типовых клинико-фармакологических статей иммуномодуляторов из их иммунофармакологических свойств представлены частные эффекты реагирования иммунной системы на соответствующий препарат, но при этом отсутствуют механизмы их развития и механизмы реализации клинико-фармакологических целевых эффектов препаратов данной фармакологической группы. Это в определенной мере препятствует определению четких критериев выбора иммуномодуляторов, адекватных клиническому состоянию пациента, т.е. критериев, соответствующих стандартизации фармакотерапевтической помощи пациента со вторичным иммунодефицитами, проявляющимися инфекционной патологией.

Кроме того, к дискуссионным аспектам относится и то, что в качестве критерия выбора иммуномодуляторов при вторичных иммунодефицитах, обусловленных вирусной этиологией, является их способность (препаратов эхинацеи, гриппферона, циклоферона, ингавирина) индуцировать интерфероны, причем α -, β - и γ - интерферон, имеющих различное иммунофизиологическое значение в поддержании иммунного гомеостаза. Фирмы-разработчики клиническую эффективность иммуномодуляторов (препаратов эхинацеи, гриппферона, циклоферона, ингавирина) связывают с влиянием α - и β -интерферонов на репликацию вирусов. Подобное действие у интерферонов обычно проявляется в очень высоких дозах, что чаще всего модулирует не целевой эффект противовирусной защиты, а побочные эффекты, проявление которых является показанием к отмене препаратов интерферонов. Вместе с тем интерфероны являются медиаторами иммунитета, следовательно, по-видимому, они первично оказывают иммуномодулирующее действие, т.е. адаптируют иммунитет к создавшейся в организме ситуации, гармонизируя все звенья и составляющие (клетки, цитокины и т.д.) на обеспечения иммунного гомеостаза, а при вторичном иммунодефиците вирусной этиологии – включение всех иммунных механизмов обеспечения противовирусного иммунитета. Вероятно, закономерно, что элиминация/инактивация вирусов осуществляется при неосложненных фор-

мах вирусной инфекции на 7–8-й день после манифестации заболевания.

Следует признать, что у 2 из 6 рассматриваемых иммуномодуляторов (амиксина и ингавирина) четко описаны механизмы противовирусного действия, благодаря которым подавляется репродукция вирусов гриппа А и В (ингавирин) и репродукция РНК- и ДНК-геномных вирусов (амиксин).

Проведенная нами ретроспективная оценка использования иммуномодуляторов при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей в лечебно-профилактическом учреждении Перми показала, что препаратами выбора из иммуномодуляторов являлись лекарственные средства α -интерферона: виферон (удельный вес которого в 2006–2007 гг. составлял соответственно 78,2 и 75,9%), интерферон лейкоцитарный человеческий сухой (удельный вес которого в 2006–2007 гг. составлял соответственно 14,5 и 19,2%), гриппферон (удельный вес которого в 2006–2007 гг. составлял соответственно 1,2 и 1,0%), интраль и реаферон (удельный вес которого в 2006–2007 гг. составлял соответственно 4,5 и 2,7%), циклоферон (удельный вес которого в 2006–2007 гг. составлял соответственно 1,6 и 1,2%). Вряд ли такой выбор иммуномодуляторов можно отнести к адекватной иммунофармакотерапии из-за необоснованного использования реаферона и интерала, отсутствия лабораторного мониторинга эффективности иммунофармакотерапии. В качестве критерия эффективности нами использовался показатель длительности ремиссии. К сожалению, не выявлено увеличения длительности ремиссии у пациентов, получавших иммуномодуляторы, по сравнению с группой сравнения, т.е. пациентов, у которых проводилась терапия согласно стандартам оказания медицинской помощи детям с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (без иммуномодуляторов).

В соответствии со вторым постулатом определения концепции рационального использования лекарств иммуномодуляторы, как и другие лекарственные средства, должны применяться в клинической практике для иммунофармакотерапии в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям пациента. Наши исследования показали, что данный принцип не всегда соблюдается. Так, в частности, в педиатрическом стационаре было выявлено, что циклоферон был назначен ребенку 3 лет (показан с 4 лет), реаферон назначен ребенку с 6,5 мес (показан с 3 лет).

Третье положение концепции рационального использования лекарств утверждает, что проведение фармакотерапии/иммунофармакотерапии должно осуществляться в течение должного времени. Проведенная нами ретроспективная оценка использования иммуномодуляторов при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей в лечебно-профилактическом учреждении Перми показала, что не соблюдаются сроки курса иммунофармакотерапии. Чаще всего они сокращены в 2 раза.

Анализ официальных источников показал, что в них отсутствуют аргументированные сроки назначения препаратов, влияющих на иммунную систему. Так, в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств для профилактики гриппа и ОРВИ более 14 дней назначаются следующие иммуномодуляторы: рибомунил (3-месячные профилактические курсы 2 р/год, 6-месячные – 1 р/год), препараты эхинацеи (1–4 нед), имунорикс (15–90 сут), амиксин (4–6 нед). Нет сведений о том, что происходит с иммунной системой при длительном применении иммунокорректоров. В официальных источниках отсутствуют критерии мониторинга иммунной системы, определяющие обоснованную продолжительность использования иммунокорректоров в клинической практике.

Согласно четвертому положению концепции рационального использования иммунокорректоров препараты данной группы должны быть доступными по цене пациентам, однако 89% врачей и провизоров относят данную группу препаратов к лекарственным средствам, имеющим высокую цену.

Очень важно в реализации концепции рационального использования консультирование. По нашим данным, лишь 20% пациентов и клиентов аптек могут воспроизвести консультацию врача или провизора. Известно, что качественная консультация позволяет уменьшить на 30% количество осложнений на лекарства [1]. К сожалению, провизоры выделяют фармацевтическое консультирование, однако правильнее определять консультирование как фармакотерапевтическое, а по иммунокорректорам как иммунофармацевтическое. Основные критерии консультирования разработаны экспертами ВОЗ, где обязательным является представление пациенту информации:

- какие симптомы исчезнут, когда, почему столь важно принимать это лекарство. Что произойдет в случае неприема?
- каковы возможные побочные эффекты, как их распознать, как долго они будут продолжаться и что делать в случае их появления?
- когда и как принимать, как хранить? Как долго продолжать курс фармакотерапии? Как поступить в затруднительных ситуациях?
- чем нельзя заниматься. Максимальная доза. Необходимость продолжения фармакотерапии.

К сожалению, в официальных источниках информации на большую часть вопросов ответов нет. Это свидетельствует об отсутствии должной информации, необходимой для качественной консультации пациентов.

Консультирование врачом и провизором осуществляется по одним официальным источникам, существующим в России, следовательно, консультация врача и провизора по лекарственному средству должна содержать одинаковую информацию. Существенно возрастает роль провизора при консультации безрецептурных препаратов, которые применяются для ответственного самолечения, особенно в период сезонных

эпидемий, преимущественно вирусной этиологии. В этот период возрастает потребление иммуномодуляторов. Вместе с тем безрецептурные иммуномодуляторы отличаются от препаратов других фармакологических групп. Если безрецептурные лекарственные средства являются симптоматическими, то иммуномодуляторы — патогенетическими. Если основным критерием безрецептурных лекарственных средств является эффективность, отсутствие серьезных побочных эффектов, доказанные не только клиническими исследованиями, но и многолетним опытом применения, то с позиции доказательной медицины клиническая эффективность за рубежом и в России установлена для иммуномодуляторов бактериального происхождения. Что же касается безопасности, то в формулярной системе она представлена как несерьезная. Вместе с тем о безопасности иммуномодуляторов можно было бы получить более точные сведения, если бы врачами и провизорами регистрировались случаи неблагоприятных побочных реакций у данной группы фармакологических средств. К сожалению, этого не осуществляется.

Выводы

1. Официальные источники не содержат информации об иммуномодуляторах, отвечающей требованиям доказательной медицины и концепции ВОЗ рационального использования лекарств.

2. Проведенный анализ практики использования иммуномодуляторов показал, что имеет место нерационального использования иммуномодуляторов, в частности в педиатрии.

3. Наличие существующих проблем в отношении обращения иммуномодуляторов связано с несовершенством существующей системы регистрации лекарственных средств, требованиями к официальным источникам информации, отсутствием стандартов выбора иммунокорректоров, их мониторингования, стандартов иммунофармакотерапии конкретных нозологий, стандартов иммунофармакотерапии различных возрастных групп. Пути решения этих проблем являются очевидными лишь в том случае, когда к иммуномодуляторам станут относиться как к одной из многочисленных фармакологических групп, поскольку в отношении большинства из них многие из перечисленных проблем решены или решаются в их современном понимании. Однако это не означает, что концепция рационального использования лекарств и иммуномодуляторов в частности является чем-то законченным и определенным, так как предела совершенства качества оказания медицинской помощи нет.

1. Астахова А.В., Лепашин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору. — М: Когито-Центр, 2004. — 200 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: Информационно-издательское агентство «Ремедиум», 2008. — Т. II. — 1208 с.
3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). — М.: ЭХО, 2010. — Вып. XI. — 944 с.
4. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Is. 4.

А.Н. Яворский

Новые знания о лекарственных средствах и информационное обеспечение регуляторного процесса

ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора», Москва (Россия)

В число наиболее значимых медико-социальных проблем современной России, несомненно, входит и проблема лекарственного обеспечения организаций здравоохранения и населения. Предпринятая в последние годы попытка ее решения путем замены государственной системы лекарственного обеспечения на свободный фармацевтический рынок позволила ликвидировать дефицит лекарств. Но на смену дефициту пришли новые проблемы экономической доступности (*высокая стоимость лекарств*), качества (*брак и фальсификации лекарств*) и, главное, объективной информации о лекарственных средствах.

Действительно, начиная с 1992 г. в России ежегодно регистрировалось и поступало в обращение более 1000 ранее не известных медицинским и фармацевтическим работникам и населению страны наименований лекарств. Сегодня на фармацевтическом рынке страны более 1500 фармацевтических предприятий и фирм предлагают потребителю более 15 тысяч лекарственных препаратов. В результате ни врачи, ни тем более потребители уже не в состоянии разобраться в бесчисленных и быстро меняющихся наименованиях лекарств и вынуждены ориентироваться на доступные им источники информации. Для удовлетворения этой потребности появились десятки новых печатающихся огромными тиражами изданий: энциклопедий, справочников, журналов, газет и рекламных приложений, содержащих информацию.

Однако при всем кажущемся многообразии все эти издания едины в одном — основу их содержания составляет информация, представляемая и оплачиваемая фармацевтическими фирмами. Обратной стороной заказного характера публикуемой информации, является следующая ситуация: если фармацевтическая фирма не платит, ее препарат не попадает ни в одно такое рекламно-коммерческое издание. В результате вне поля зрения врачей и потребителей остаются главным образом отечественные препараты, в том числе специально воспроизведенные российскими предприятиями в рамках государственной программы импортозамещения. В то же время наличие на фармацевтическом рынке доступных воспроизведенных препаратов в условиях ограниченного финансирования является основой независимости врача и пациента от монополизма фирм-производителей, что, как свидетельствует международный опыт, дает очевидный экономический эффект для системы здравоохранения.

Таким образом, созданные на коммерческой основе справочно-информационные системы и печатные

издания уже по определению не могут гарантировать ни полноты, ни объективности информации.

Единственным методически верным подходом к решению возникших в силу реалий современного отечественного фармацевтического рынка проблем с информацией о лекарствах является использование Государственного реестра лекарственных средств как единственного источника официальной информации обо всех лекарственных средствах, зарегистрированных в стране.

Ведение Государственного реестра лекарственных средств является важнейшим элементом процесса экспертизы и государственной регистрации лекарственных средств, в основе которого находятся базы данных и информационные поисковые системы, позволяющие накапливать и систематизировать весь объем информации о каждом лекарственном средстве. Для того чтобы поддерживать такие базы данных в актуальном состоянии постоянно ведется серьезная и кропот-

ливая научно-аналитическая работа, целью которой является обеспечение полноценной информацией не только участников регуляторного процесса, но и всех других субъектов сферы обращения лекарств.

Однако в нынешнем виде издание Государственного реестра носит служебный характер, публикуется ограниченным тиражом и мало доступно для массовой аудитории. С целью решения проблемы доступности объективной информации о лекарствах целесообразно расширить спектр официальных информационных источников, практическое использование которых в сфере обращения лекарственных средств позволит обеспечить медицинских и фармацевтических работников и потребителей лекарств полной и объективной информацией о зарегистрированных в стране лекарственных препаратах как важного условия их научно обоснованного использования для достижения максимального лечебного действия и сведения до минимума опасности возникновения побочных эффектов.



ИНФОРМАЦИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ – КАЧЕСТВЕННОМУ КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВ

А.В. Арльт, Г.В. Масликова, В.В. Юшков, М.Н. Ивашев

Церебропротекторные эффекты препарата «Профеталь»

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Профеталь (альфа-фетопротеин) – оригинальное патентованное дозированное лекарственное средство, основным действующим веществом которого является альфа-фетопротеин (АФП). Белок АФП обладает рядом уникальных свойств и вырабатывается только на стадии эмбрионального развития человека. Он имеет сродство к ряду ключевых регуляторных молекул в организме (стероидные гормоны, простагландины, полиненасыщенные жирные кислоты, белки экстрацеллюлярного матрикса). Физиологическая роль АФП заключается в целенаправленной рецептор-опосредованной регуляции пролиферации клеток. Поскольку такие рецепторы обнаруживаются у делящихся клеток (в том числе опухолевых, кроветворных, иммунокомпетентных клеток), то АФП в значительной мере влияет на уровень их функциональной активности. Альфа-фетопротеин обладает антиэстрогенными свойствами. В зависимости от исходного состояния иммунной системы АФП способен активировать цитотоксические лимфоциты, осуществлять генерацию и созревание дендритных клеток. В случае развития аллергии и аутоиммунных реакций АФП подавляет реакции на тканевые аутоантигены организма. АФП как транспортный белок осуществляет целенаправленную доставку к клеткам цитокинов, жирных кислот, различных лекарственных препаратов

Препарат изготавливают с использованием методов аффинной хроматографии из абортной, плацентарной и пуповинной крови, проверенной на отсутствие поверхностного антигена гепатита В, антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2), антител к вирусу гепатита. У больных хронической ишемией нижних конечностей (тромбангииты, облитерирующие эндартерииты) применение в комплексном лечении препарата «Профеталь» вызывает улучшение внутрисосудистой и тканевой гемоперфузии, стимулирует заживления трофических язв.

Учитывая высокую эффективность препарата при нарушениях периферического кровообращения, можно предположить его выраженную цереброваскулярную активность. В связи с этим представляло интерес изучить влияние препарата «Профеталь» на мозговую гемодинамику.

Цель – оценить цереброваскулярные эффекты препарата «Профеталь» и изучить его влияние на устойчивость животных к гипоксии.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 16 крысах массой 200–220 г под общей анестезией хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно) и 20 интактных белых мышах одинакового веса (разброс не более 2 г на группу). Регистрацию объема кровотока (ОСМК) проводили методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса (в области стока синусов) [1, 6]. Системное артериальное давление измеряли ртутным манометром в области правой сонной артерии. Оценка антигипоксических свойств препарата проводилась на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [2, 7]. С этой целью животных помещали в герметично закрываемый сосуд объемом 750 см³. Признаками гипоксии служило резкое учащение дыхания, цианоз конечностей и ушных раковин, появление судорог и потеря сознания. Эта модель является наиболее простым методом оценки антигипоксической активности. Животные, поглощая кислород из замкнутого пространства вследствие дыхания, вызывают развитие его дефицита – гипоксическую гипоксию, что позволяет оценивать исследуемые вещества по интегральным показателям летальности за определенное время наблюдения и устойчивости к дефициту кислорода (максимальной продолжительности жизни). Препарат профеталь в дозе 1,0 и 2,0 мкг/кг вводили внутримышечно. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида [3, 4, 7].

Результаты. На 1-м этапе экспериментов у животных контрольной группы (8 крыс) в течение 45 мин наблюдения значимых изменений ОСМК не выявлено. С 60-й по 120-ю мин эксперимента наблюдали незначительное снижение ОСМК (в среднем на 7,4±1,3%), которое стабилизировалось к 120 мин. Препарат профеталь в дозе 1,0 мкг/кг (8 опытов) с 5 по 15 мин после

введения вызвал достоверное повышение ОСМК (в среднем на $15,2 \pm 2,8\%$). С 30-й по 60 мин эксперимента мозговой кровоток был выше исходного уровня в среднем на $5,5 \pm 1,2\%$. Через час после введения препарата и до конца эксперимента (120 мин) наблюдали достоверное повышение ОСМК, наиболее выраженное на 90 мин (на $25,2 \pm 2,2\%$ выше исходных данных).

На 2-м этапе экспериментов препарат «Профеталь» вводили белым мышам внутримышечно за 45–60 мин до исследования антигипоксической активности (в дозе 1,0 и 2,0 мкг/кг). В контрольной серии опытов выживаемость мышей составила в среднем 22,4%. При введении исследуемого препарата в дозе 2,0 мкг/кг выживаемость мышей составила 37,3%. «Профеталь» в дозе 1,0 мкг/кг достоверно увеличивал устойчивость животных к гипоксической гипоксии, количество выживших животных было на 68,6% выше относительно контрольной серии опытов.

Таким образом, «Профеталь» в дозе 1 мкг/кг обладает выраженными цереброваскулярными свойствами: вызывает достоверное увеличение мозгового кровотока у интактных животных. Наиболее значимый цереброваскулярный эффект наблюдался на 90-й мин наблюдения. В условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией альфа-фетопротеин проявлял выраженную антигипоксическую активность.

Обсуждение. Гипоксия – один из универсальных механизмов действия различных патогенных факторов, играющих в той или иной мере важную роль практически при всех патологических состояниях. Отличительной особенностью острой гипоксии является доминирование в процессе ее развития прогрессирующего нарушения функций центральной нервной системы [2–4].

В ранее проведенных исследованиях [1, 5, 6] было показано, что средства повышающие уровень мозгового кровотока могут оказывать защитное влияние при гипоксических состояниях. В данном экспериментальном исследовании положение о взаимосвязи влияния на ОСМК и антигипоксическим действием подтвердилось. «Профеталь» вызывает увеличение ОСМК и обладает антигипоксическим эффектом.

Выводы

1. При введении препарата «Профеталь» наблюдали двухфазное действие на изменение объемной скорости мозгового кровотока – первая фаза 5–15 мин и 60–120 мин эксперимента значимое повышение ОСМК. Вторая фаза 30–45 мин – незначительное повышение ОСМК относительно исходных данных.

2. При изучении устойчивости к гиперкапнической гипоксии наиболее выраженно показала доза препарата профеталь – 1,0 мкг/кг: выживаемость животных составила – 68,8%.

1. Арлыт А.В., Салман Али М., Ивашев М.Н. Влияние предуктала и триметазидина на мозговой кровоток // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 32–34.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. – 2000. – № 1. – С. 33–36.

4. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции // Бюл. exper. биол. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244–254.
5. Масликова Г.В., Буй Тхи Миш Тху, Арлыт А.В. Экспериментальное обоснование комбинированного применения натрия селенита и витамина Е при ишемии мозга, вызванной гравитационными перегрузками // Клини. фармакол. и тер. – 2009. – № 6. – С. 279–281.
6. Молчанов А.А., Арлыт А.В., Ивашев М.Н. Изучение скорости мозгового кровотока при алкогольной интоксикации // Фармация. – 2009. – № 4. – С. 50–52.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 41–47.

Е.Ю. Афанасьева, Г.А. Фомичева

Исследование N-замещенных аминов, перспективных для создания новых антиаритмических средств

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России», лаборатория лекарственной токсикологии, Москва (Россия)

Актуальность. Научный поиск антиаритмических средств начался с 1914 г., когда К.Ф. Wenckebach обратил внимание на восстановление синусового ритма у 2 больных с мерцательной аритмией, которые получали хининидин с целью профилактики малярии. В последующие годы появилось достаточно большое количество антиаритмических препаратов, оказывающих влияние на различные электрофизиологические параметры при нарушениях сердечного ритма у больных с разнообразными формами аритмии [1]. Нарушения сердечного ритма являются частыми симптомами, встречающимися при различных заболеваниях и в первую очередь при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [2].

Аритмии осложняют течение таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда, ИБС, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, пролапс митрального клапана, миокардит и др. [3–5].

Профилактика и лечение нарушений сердечного ритма остается на сегодняшний день одной из важнейших задач в кардиологии.

При длительной антиаритмической терапии следует выбирать такие препараты, которые обладают высокой эффективностью и минимальным побочным действием.

В настоящее время придается большое значение рациональному выбору антиаритмиков в соответствии с механизмами возникновения аритмий и с учетом характеристик их электрофизиологического действия [6–8]. Однако возникающие при этом проблемы пока далеки от полного решения. Возможности фармакотерапии нарушений сердечного ритма ограничиваются недостаточной эффективностью используемых препаратов и наличием у них ряда нежелательных побочных эффектов. Поэтому поиск новых высокоэффективных и безопасных антиаритмических лекарственных средств, обладающих оптимальным сочетанием антиаритмических свойств и оригинальным механизмом действия, является одной из самых актуальных задач современной фармакологии.

Отличительными особенностями современного поиска и создания лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма является широкое использование соединений различных химических классов, ранее не являвшихся традиционными для разработки антиаритмических препаратов [9].

Цель — исследовать токсичность, фармакологические свойства и антиаритмическую активность впервые синтезированных N-замещенных аминов. Выявить среди изучаемых соединений вещества, обладающие низкой токсичностью и выраженными антиаритмическими свойствами.

Материал и методы. Изучение острой токсичности впервые синтезированных N-замещенных аминов проводилось с использованием двухэтапного метода на мышах (самцы и самки, масса тела 18–20 г) при внутривенном введении (в/в). Для этого на I этапе исследования токсичности методом Deichman, Le Blanc на малом количестве животных (5–7 мышей) определяли показатели ориентировочной ЛД₅₀. Затем ставили развернутый опыт на трех группах животных по 5–10 мышей в каждой с дозами, равноудаленными от ориентировочной ЛД₅₀. Полученные данные обрабатывали методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона с вычислением ЛД₁₀, ЛД₅₀ и других параметров токсичности; гибель животных отмечали в течение 7–10 дней [10]. Было установлено, что токсичность исследуемых веществ находится в диапазоне доз 250–2050 мг/кг.

Использованный 2-этапный метод определения токсичности изучаемых химических соединений зарекомендовал себя быстрым экономичным и высокоинформативным [11].

Далее для первичной оценки антиаритмических свойств соединений использовали аконитиновую модель аритмии у крыс, механизмы возникновения которой обусловлены изменением функционального состояния натриевых каналов кардиомиоцитов [12]. Внутривенное введение наркотизированным уретаном (850 мг/кг, в/в) крысам Wistar аконитина гидробромида в дозе 40,0 мкг/кг вызывало желудочковую экстрасистолию, быстро переходящую в тахисистолию, трепетание, фибрилляцию желудочков и приводящую более чем в 95% случаев к гибели животных. Аритмия возникала через 1–2 мин после введения аконитина гидробромида. Гибель наступала на 15–25-й мин. Этот вид аритмии смешанного предсердно-желудочкового типа близок расстройствам сердечного ритма, наблюдаемым в клинике при различных поражениях миокарда. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс оценивали электрокардиографически во II стандартном отведении с помощью одноканального электрокардиографа ЭКГ-ОЗМ2 (Россия) при скорости записи 25 мм/с и калибровке 10 мм/мВ на 1-й, 2-й, 5-й, 10-й, 15-й, 20-й, 30-й мин и далее каждые 15 мин в течение 120 мин после в/в введения препаратов и аконитина. Исследуемые соединения в дозах 1/10–1/100 от ЛД₅₀ (для мышей при в/в введении) и препараты сравнения вводили в/в за 5–7 мин

до введения аконитина. Эффективность антиаритмического действия изучаемых соединений оценивали по длительности аритмии или по ее предотвращению, а также по увеличению латентного периода и выживаемости животных.

Углубленное изучение антиаритмических свойств наиболее активных веществ на таких моделях нарушений сердечного ритма, как бариевая аритмия у кроликов и крыс (BaCl₂ 6 и 25 мг/кг в/в), хлоридкальциевая аритмия у крыс (CaCl₂ 250–300 мг/кг в/в), аритмии при питуитриновом коронарораспаде у кроликов (питуитрин 1 ед/кг в/в) подтвердило их высокую антиаритмическую активность и показало перспективность разработки на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Оценку эффективности исследуемых антиаритмических свойств проводили в сравнении с известными антиаритмическими средствами, применяемыми в клинике — амиодароном, пропранололом (обзиданом), лидокаином и верапамилом.

В связи с перспективой разработки лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма на основе отобранных активных соединений были изучены их фармакологические свойства. Так, было изучено влияние соединений в диапазоне доз ЕД₅₀ (по антиаритмическому действию) — 1/10 ЛД₅₀ для мышей при в/в введении на параметры ЭКГ. При исследовании влияния этих веществ на функциональное состояние ЦНС было изучено их действие на продолжительность наркотического сна, вызванного уретаном в дозе 1500 мг/кг и этанолом в дозе 40% 14мл/кг, исследованы их антиконвульсивные свойства на фоне действия судорожного яда М-холинотропика ареколина 25 мг/кг п/к, изучено их влияние на продолжительность двигательной стереотипии при введении гармина 10 мг/кг п/к.

Кроме того, была проведена оценка влияния отобранных соединений на функциональное состояние почек в условиях водной нагрузки, местноанестезирующее (метод Ренье) и анальгетическое действие (методом определения порога болевой чувствительности у крыс по тесту Ранделл–Селетто). При доклиническом токсикологическом изучении отобранных наиболее активных соединений исследованы некоторые особенности их токсикокинетики с применением метода элиминации токсического эффекта, изучены мутагенные свойства (тест Эймса) [13].

Результаты. Проведенные исследования показали, что ЛД₅₀ изучаемых соединений находятся в широком диапазоне доз и зависят от их химической структуры. По результатам исследования был проведен отбор изучаемых аминоксидов и аминоксифиров. Обладающие наименьшей токсичностью соединения, ЛД₅₀ которых составило (или было в диапазоне) 250–2000 мг/кг, были подвергнуты дальнейшему более детальному и расширенному изучению.

Сравнение различных функционально замещенных аминов позволило проследить влияние природы основной группы на токсичность соединений. При сравнении аминоксидов и аминоксифиров выяс-

нилось, что аминоксиды в 1,5–3 раза токсичнее аминоксифиров.

Было важно проследить влияние характера ацильного остатка в амидной группе на токсичность соединений. Это хорошо прослеживается в разных рядах. Токсичность увеличивается при введении фенильного радикала в ацильную группу, а при введении заместителя в бензольное кольцо снижается [14].

Токсичность функционально замещенных аминов в значительной степени зависит от характера заместителей аминоксиды: наличие морфолинового цикла в молекуле аминоксиды снижало токсичность соединения в несколько раз. Установлено, что токсическое действие аминоксидов в зависимости от характера аминоксиды уменьшается в ряду NC_5H_{10} (пиперидино) > $N(C_2H_5)_2$ (диэтиламино) > NC_4H_8O (морфолино).

Характер замещения в аминоксиды оказывает заметное влияние и на выраженность антиаритмического действия. Наличие в молекуле исследуемого вещества пиперидинового цикла обеспечивает соединению более высокую антиаритмическую активность. Введение в структуру соединения морфолинового фрагмента (вместо пиперидинового заместителя) приводит к заметному снижению антиаритмической активности соединений.

Среди отобранных веществ наиболее высокой антиаритмической активностью обладали соединения, антиаритмические индексы которых (соотношение LD_{50}/ED_{50}) на модели аконитиновой аритмии у крыс превосходили в 20–200 раз соответствующие показатели пропранолола (обзидан), лидокаина, верапамила и амиодарона, используемых в качестве препаратов сравнения.

Изучение фармакологических свойств функционально замещенных аминов, проявляющих выраженную антиаритмическую активность, показало, что при внутривенном введении в эффективных антиаритмических дозах они не влияют на частоту и ритм сердечных сокращений у бодрствующих кроликов.

Изучаемые вещества, обладающие антиаритмической активностью, в испытанных дозах ($1/10$ от LD_{50} для мышей при в/б введении) не влияют на длительность сна, вызванного уретаном, барбитуратами и этанолом, т.е. не обладают седативным действием.

В эффективных антиаритмических дозах указанные вещества не влияют на функциональное состояние почек при водной нагрузке, не обладают анальгетическим и местноанестезирующим свойствами.

Скрининговые исследования на модели аконитиновой аритмии у крыс (аконитина нитрат 40 мкг/кг в/в), имитирующей тяжелые, несовместимые с жизнью, нарушения сердечного ритма у человека, показали, что ряд полифункциональных аминов существенно ослабляет проявления нарушений сердечного ритма, вызванных аконитином, и увеличивают выживаемость подопытных животных до 80–90%. Некоторые из впервые синтезированных веществ в диапазоне испытанных доз полностью предотвращали развитие аконитиновой аритмии.

Выводы. 1. В результате совместных исследований по синтезу и поиску средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма, проводившихся в Московской академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова и в Институте экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития России, среди впервые синтезированных полифункциональных аминов выявлены вещества, обладающие выраженной антиаритмической активностью и перспективные для создания на их основе лекарственных средств.

2. При изучении токсичности установлено, что по показателям среднесмертельных доз (LD_{50}) при однократном введении лабораторным животным исследуемые функционально замещенные амины являются малотоксичными веществами.

3. Выявленные в результате проведенных исследований соединения, обладающие выраженными антиаритмическими свойствами и высокими антиаритмическими индексами (LD_{50}/ED_{50}), представляют большой практический интерес для разработки на их основе новых лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма

4. В эффективных антиаритмических дозах указанные вещества не влияют на функциональное состояние почек при водной нагрузке, не обладают анальгетическим и местноанестезирующим свойствами, седативным эффектом и не влияют на частоту и ритм сердечных сокращений у бодрствующих кроликов.

5. При исследовании мутагенных свойств наиболее активных по антиаритмическому действию соединений установлено, что в испытанных концентрациях и дозах они не обладают мутагенными свойствами в тесте Эймса, ДНК-повреждающим действием в SOS-хромотесте и перспективны для разработки лекарственных средств.

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд. – М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002. – С. 134–162.
2. Долицын В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 18. – С. 736–739.
3. Розенберг В.Д. Причины и механизмы смерти при кардиомиопатиях // Врач. дело. – 1990. – № 9. – С. 32–35.
4. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Невский диалект, 2003. – 223 с.
5. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 913–920.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2004 – 972 с.
7. Каверина Н.В., Сколдинов А.П. Новая группа антиаритмических средств (поиск, результаты, концепция) // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 3. – С. 26–28.
8. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Междунар. журн. мед. практики. – 2000. – № 10. – С. 56–64.
9. Толстиков Г.А., Борисова Е.Я., Черкашин М.И. и др. Синтез и реакционная способность N-замещенных аминоксидов, антиаритмическая и местноанестезирующая активность // Успехи химии. – 1991. – Т. 60, № 4. – С. 852–880.
10. Белецкий М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963.
11. Arzamastsev E.V. A cheap combined method for determination LD_{50} // Abstracts of VI International Congress of Toxicology. – Rome, 1992.
12. Szekeres L. Experimental models for the study of antiarrhythmic agents // Prog. Pharmacol. – 1979. – Vol 214. – P. 25–31.
13. Ames B.N., Dursten W.E., Yamasaki E. Sarcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 1973. – P. 2281–2285.
14. Борисова Е.Я., Гайдаров А.А., Арзамасцев Е.В. и др. Исследование фармакологических свойств и токсичности аминоксифиров и их производных // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 555–556.

Д.А. Бондаренко^{1,2}, И.А. Дьяченко¹

Исследование спонтанной двигательной активности мышей CD-1 при различных способах введения препарата тилорон

¹ Филиал учреждения Российской академии наук Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (ФИБХ), лаборатория биологических испытаний, Пущино (Россия)

² ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрав», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Тилорон – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда, относящийся к производным флуоренового ряда. Химическое название – 2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-ОН (и в виде дигидрохлорида). Брутто-формула – $C_{25}H_{34}N_2O_3$. Тилорон обладает достаточно широким спектром фармакологической активности: противоопухолевой, и антивирусной, стимулирует образование в организме интерферонов α , β и γ – низкомолекулярных гликопептидов из системы цитокинов. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Тилорон стимулирует гуморальный иммунитет, повышает продукцию IgM, IgA, IgG, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов, обладает прямым противовирусным действием. Под действием интерферона повышается эффективность иммунного распознавания антигена и усиливается фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя и/или антигенно измененных клеток.

Цель – изучение механизмов действия фармакологических веществ (тилорона) на одни из основных функций центральной нервной системы – двигательную активность и эмоциональный статус животных.

Материал и методы. Определение двигательной активности проводили с помощью компьютеризированной установки «ОПТО-VARIMEX» [Буреш, 1991]. Объективное определение спонтанной двигательной активности и эмоционального состояния мышей проводили в течение 3 мин в Opto-Varimex с компьютеризированной системой Auto-Track System (ATS) фирмы Columbus Instruments (США), представляющей собой «мягкий вариант» системы «открытое поле»: слабое освещение и размеры камеры близки к обычным условиям содержания животных. Auto-Track является усовершенствованной системой с использованием новейших технологий количественного анализа двигательной и поведенческой активности животного. Животные помещаются в прозрачную клетку из оргстекла размером 15 см × 15 см с однородным белым пластиковым полом. Для детекции движений животных используются высокой интенсивности, модулированные инфракрасные лучи света. Система

измерения горизонтальной спонтанной двигательной активности состоит из двух рядов перпендикулярных друг другу 15 инфракрасных датчиков расположенных в 3 см над уровнем пола. Дополнительные ряды инфракрасных лучей в горизонтальной плоскости (15 на каждой оси) используется для подсчета вертикальных движений. Расстояние между лучами составляет 2,4 см. Последовательные прерывания инфракрасных лучей автоматически записываются компьютером с программным обеспечением Auto-Track System V3.20A; Columbus Instruments. Расстояние, пройденное животным определяли для каждой сессии. Процедура исследования включала подготовительный период и собственно тестирование. Все исследования проводились в светлое время суток (между 8 и 10 ч утра). Тестирование осуществлялось до введения препарата. В подготовительном периоде, с интервалом в 3–4 дня, регистрировали исходные характеристики поведения мышей. Причем в день регистрации характер поведения крыс тестировали дважды с интервалом в один час. За 100% был принят уровень характеристик поведения мышей, зарегистрированный за 1 ч до введения соответствующего препарата. Не менее чем за 24 ч до тестирования с животными проводились такие процедуры как метка, перемещение из домашней клетки в другую, формирование новых групп. В утренние часы мышей подвергали экспериментальным манипуляциям (введение препаратов, исследование характеристик поведения). Инъекции фармакологических веществ, проводимые в подготовительный период, выполнялись максимально стандартным способом, так, чтобы погрешность опыта имела систематический характер. За 60 мин до начала исследования животных помещали в специальное звукоизолированное, слабо освещенное помещение, с температурой 23 °С. В этот период исключалась перегруппировка животных, кормление, взятие в руки и другие активные манипуляции. Все исследования проводились в строго стандартных условиях. С учетом того, что поведение животных в первые 2–4 мин тестирования связано с такими эмоциогенными факторами, как внезапность, необычность и новизна, продолжительность опыта для каждой отдельной мыши составляла 3 мин.

Тестируемое животное помещалось в центр арены хвостом к экспериментатору. Регистрировались горизонтальная и вертикальная двигательная активность, время замириания, эпизоды груминга, дефекации и урикации характеризующие целостное поведение животных.

Результаты. АктOMETрические исследования, проведенные с целью объективизации эффектов тилорона на психомоторное поведение животных показали, что при внутримышечном введении отмечалось дозозависимое угнетение поведения и снижение спонтанной (горизонтальной) двигательной активности с последующим их восстановлением на следующие сутки. Отмечалось удлинение времени замириания свидетельствующего о повышенном уровне страха. Количество подъемов (вертикальная активность), дефекаций и

уринаций, как одних из косвенных показателей состояния тревожности и настороженности животных, было больше, чем в контрольной группе. Не имелось достоверных отличий между контрольными и подопытными группами в динамике поведения и двигательной активности при подкожном и ректальном введении инъекционного раствора тилорона.

Выводы. На основании проведенных исследований выяснено, что субстанция тилорон при введении подкожно и ректально не оказывает эффекта на двигательную активность мышей, при внутримышечном введении эффект дозозависим.

1. Hall C.S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1936. – Vol. 22. – P. 345–352.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119–122.

**И.Х. Валеева¹, А.Ф. Титаренко²,
В.Н. Хазиахметова², Л.Е. Зиганшина²**

Особенности процессов перекисного окисления липидов в тканях при хроническом аутоиммунном воспалении лап крыс, вызванном адьювантом Фрейнда

¹ ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», центральная научно-исследовательская лаборатория (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. Аутоиммунный артрит относится к системным заболеваниям соединительной ткани, при котором поражаются не только суставы, но и другие органы и системы. Одной из причин нарушения структуры и функции многих органов является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), рассматриваемая в качестве универсального механизма повреждения клеточных и внеклеточных структур [6]. Ранее в экспериментах на животных при моделировании различных патологических состояний нами был показан антиоксидантный эффект димефосфона и ксидифона при различных патологических состояниях [3–5, 7, 8]. Сведений об изменении интенсивности процессов ПОЛ и возможностях их коррекции в различных органах при аутоиммунном артрите нет.

Цель настоящей работы – изучение изменений показателей перекисного окисления липидов в различных органах крыс на модели адьювантного артрита и оценка влияния димефосфона, ксидифона и ионола на процессы перекисидации.

Материал и методы исследований. Эксперименты проведены на 40 беспородных белых лабораторных крысах обоего пола, массой 180–200 г, разделенных на 5 групп по 8 в каждой, содержащихся в стан-

дартных условиях вивария. 1-я группа – интактные. У животных 5 опытных групп вызывали развитие адьювантного артрита путем введения в подушечку левой задней лапы 0,1 мл адьюванта Фрейнда [11]. С момента введения адьюванта крысам опытных групп в желудок с помощью зонда вводили изучаемые препараты в равномолярных дозах, соответствующих 1 мМ/кг массы тела в сутки: димефосфон – 208 мг/кг [8], ксидифон (этиндронат) в дозе 45 мг/кг [1], эталонный антиоксидант ионол – 220 мг/кг [2]. Крысам контрольной группы (модель) зондом в желудок вводили дистиллированную воду. На 41-е сутки животных декапитировали под легким эфирным наркозом. В гомогенатах печени, почек, селезенки определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных высших жирных кислот и ТБК-взаимодействующих продуктов ПОЛ (МДА) [10]. Содержание суммарного, восстановленного и окисленного глутатиона в ткани печени оценивали спектрофотометрически [12]. Результаты исследований обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На высоте развития хронического аутоиммунного воспаления – адьювантного артрита у крыс (41-е сутки) – наблюдается повышение в ткани печени уровня продуктов перекисного окисления липидов – МДА на 48% и ДК на 44% по сравнению с показателями животных интактной группы. При этом происходило снижение содержания в ткани печени суммарного глутатиона (СГ) на 29%, его окисленной формы (ОГ) на 40% и повышения восстановленной формы (ВГ) на 80% в сравнении с интактной группой. Как известно, возможные причины стойкой интенсификации ПОЛ многочисленны и могут исходить из различных звеньев сложной многокомпонентной системы свободнорадикального окисления липидов. Причиной активации процессов перекисидации может быть усиление активности систем, генерирующих липидные перекиси, повышение содержания инициаторов и субстратов перекисного окисления липидов, снижение уровня α -токоферола, а также высокая активность ферментов антирадикальной защиты [3].

Введение димефосфона снижало повышенное моделью содержание МДА на 22% и уровень ДК в ткани печени на 36%. Димефосфон нормализовал уровень суммарного глутатиона, повышая его на 43% относительно контроля (модели), за счет повышения окисленного глутатиона в ткани печени на 67%.

Введение ксидифона также способствовало снижению интенсивности перекисного окисления липидов в ткани печени: содержание МДА уменьшалось на 31%, ДК на 26% относительно показателей контроля. Ксидифон не вызывал достоверно значимых изменений суммарного и окисленного глутатиона, а уровень восстановленного глутатиона в ткани печени снижал на 22% в сравнении с контролем.

Введение ионола вызывало снижение содержания продуктов ПОЛ в ткани печени: МДА на 80% относительно контроля и на 71% – относительно уровня

интактных крыс; содержание ДК было ниже на 36% в сравнении с контролем. При этом содержание ВГ и СГ не отличалось от контроля, а его окисленная форма увеличилась на 33% от уровня контрольной группы.

Почки являются центральным органом системы детоксикации организма и регуляции гомеостаза, характеризуются высоким уровнем кровообращения и потребления кислорода. Почки относятся к важнейшим гомеостатическим органам, участвуют в поддержании на постоянном уровне объема, осмотической концентрации, ионного состава и кислотно-щелочного равновесия крови [9]. При различных токсических воздействиях ксенобиотиков на организм увеличивается риск повреждения почек. Нарушение равновесия между интенсивностью действия прооксидантных факторов и мощностью антиоксидантной системы клетки, приводящее к окислительному стрессу, является патогенетическим фактором для многих заболеваний почек.

При определении содержания продуктов ПОЛ в тканях почек наблюдали повышение содержания МДА на 58% и ДК на 71% по сравнению с показателями интактных животных. Введение димефосфона уменьшало уровень МДА на 24%, ДК – на 62%, введение ксидифона способствовало снижению уровня МДА и ДК на 47% и 32%, соответственно, введение ионола способствовало снижению уровня МДА и ДК на 44% и 41% относительно показателей группы контроля.

Селезенка выполняет защитную функцию, которая проявляется в виде фильтрации, фагоцитоза и образования антител. Поэтому изучение состояния ПОЛ в ткани селезенки на модели адьювантного артрита вызывало определенный интерес. В ткани селезенки наблюдали повышение содержания МДА на 122%, ДК – на 19% по сравнению с показателями животных интактной группы. Димефосфон в ткани селезенки снижал содержание только МДА на 25%. После введения ксидифона по сравнению с интактными животными отмечено повышение МДА на 91% и ДК на 46%, выявлено повышение уровня ДК по сравнению с контролем на 22%. Ионол вызывал уменьшение повышенного моделью содержания МДА на 45%, уровня ДК – на 30% относительно контроля.

Таким образом, на модели хронического аутоиммунного воспаления суставов крыс – адьювантном артрите, вызванном субплантарным введением адьюванта Фрейнда, – показано увеличение содержания молекулярных продуктов перекисного окисления липидов: диеновых конъюгатов, ТБК-взаимодействующих продуктов в ткани печени, почек, селезенки и изменения показателей окислительно-восстановительной системы глутатиона в печени. Полученные нами результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительной вовлеченности процессов пероксидации липидов в механизмы повреждения жизненно важных органов при аутоиммунном поражении суставов.

Введение димефосфона, ксидифона, ионола способствовало снижению интенсивности образования

продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени, почек. В ткани селезенки ионол уменьшал содержание как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, димефосфон снижал только уровень МДА (вторичные продукты ПОЛ), ксидифон повышал содержание первичных продуктов ПОЛ (ДК), не влияя на уровень МДА. Повышение ксидифоном уровня первичных продуктов ПОЛ в селезенке, возможно, подтверждает полученные ранее сведения о характерном для него прооксидантном эффекте [1, 5, 8]. В то время как выявленное нами снижение уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в разных органах при применении ионола и димефосфона свидетельствуют о выраженной антиоксидантной активности препаратов. При этом антиоксидантный эффект димефосфона в разных органах практически сопоставим с антиоксидантным эффектом эталонного антиоксиданта ионола.

Выводы

1. При моделировании хронического аутоиммунного воспаления лап крыс, вызванного введением адьюванта Фрейнда, повышается содержание как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в тканях печени, почек и селезенки крыс.

2. Ионол проявляет выраженный антиоксидантный эффект: снижает уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах печени, почек, селезенки.

3. Димефосфон проявляет антиоксидантный эффект: снижает уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах печени, почек; в селезенке он понижает только уровень МДА.

4. Ксидифон проявляет неполный антиоксидантный эффект: снижает уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах печени, почек; в селезенке повышает содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных высших жирных кислот.

1. Алексеева Н.В., Юрьева Э.А., Баландин Е.К. и др. Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии. – М., 1982. – С. 111–115.
2. Биленко М.Б. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
3. Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А. и др. Влияние димефосфона на минеральный обмен и перекисное окисление липидов крыс на модели «пульс-терапии» преднизолоном // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 46–49.
4. Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А. и др. Лечебная эффективность димефосфона и ксидифона на экспериментальной модели «пульс-терапии» преднизолоном // Бюл. экспер. биол. – 2003. – № 7. – С. 72–75.
5. Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А. и др. Влияние димефосфона и ксидифона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс, длительно получавших преднизолон // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 4–43.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. – М.: Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.
7. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. и др. И.Х. Механизм действия димефосфона // Экспер. и клин. фармакол. – 1992. – № 2. – С. 43–45.
8. Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Валеева И.Х. и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 39–42.
9. Маляхова М.Я. // Эфферент. терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.
10. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
11. Триус Ф.П., Клебанов Б.М., Кондратов В.И. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. – 1983. – 16 с.
12. Чернышов В.Г. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 31–33.

Б.А. Ералиева

Фармакокинетическая характеристика антибактериальных препаратов, применяемых при лечении пневмонии у детей

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра клинической фармакологии, Алматы (Казахстан)

Актуальность. Антибактериальная терапия является одним из самых сложных методов медикаментозного лечения. Лечение антибиотиками и их полусинтетическими и синтетическими аналогами основывается не только на знаниях механизма действия и спектра противомикробной активности, но и на расчетах фармакокинетических параметров с учетом физиологического и патофизиологического состояния органов и систем организма для определения оптимального режима дозирования [1, 2].

Цель – изучение фармакокинетики антибактериальных препаратов при пневмонии у детей Алматы и Семей и обоснование рационального лечения на основе критериев эффективности, безопасности, удобства применения и стоимости.

Материалы и методы. Было изучено и обработано 1845 архивных карт, проведено 615 клинических, микробиологических, фармакокинетических, лабораторно-инструментальных методов исследований, 32 экспериментальных исследований.

Идентификация видов и частоты встречаемости микроорганизмов, наиболее часто вызывающих внебольничные пневмонии, основывались на подборе архивного материала, а также на проведении бактериологических исследования методами диффузии в агар и метод серийных разведений, окрашивание по Граму, микроскопия. Метод серийных разведений использовался в 2 модификациях – последовательные разведения на жидкой и плотной питательных средах [1].

Для исследований использовались следующие материалы (см. таблицу).

Материалы для исследования антибактериальных препаратов

| Антибиотик | Содержание в диске, мкг | Цвет диска | Регистрационный номер |
|------------------|-------------------------|------------|-----------------------|
| Ампициллин | 10 | Белый | 60 119 |
| Бензилпенициллин | 6 | Белый | 60 006 |
| Канамицин | 30 | Желтый | 64 108 |
| Гентамицин | 10 | Белый | 64 136 |
| Цефалексин | 30 | Белый | 66 065 |
| Цефазолин | 10 | Белый | 66 074 |
| Эритромицин | 15 | Красный | 65 048 |
| Ципрофлоксацин | 30 | Серый | 68 094 |

Исследования фармакокинетики проводились на основе диффузии в агар стандартными дисками по методу M. Mitchard и A. Ball (1986). Расчет концентрации антибиотика в биологическом материале складывался из диаметра подавления роста музейного штамма золотистого стафилококка Р 209 или соответствующего тест-микроба, вводимой дозы, известной концентрации, содержащегося в стандартном диске антибиотика и временных точек исследования. Заборы крови и необходимого биологического материала (в данном случае – мокрота) проводились через 30 мин, 1,5, 4, 6 или 8 ч после первого введения антибактериального препарата. Зная концентрации в биологических субстратах, периодичность временных промежутков, площади под кривой достаточно просто было рассчитать необходимые фармакокинетические параметры. Необходимо отметить, что данная методика в совершенстве отработана и ее точность составляет 95–98% [2].

Результаты. При исследовании уровня концентрации антибиотиков в крови у детей с пневмонией было установлено снижение количества антибиотика, циркулирующего в плазме крови, по сравнению с контролем. Например, уровень концентрации цефамандола в крови через 1,5 ч составлял (пик концентрации) $15,9 \pm 0,4$ мкг/мл, а в группе сравнения – $12,5 \pm 0,1$ мкг/мл ($p < 0,05$). Снижение концентрации в группе сравнения было зафиксировано на всех фармакокинетических точках исследования.

При исследовании фармакокинетики антибактериальных препаратов в контроле получены результаты, которые заставляют задуматься о возможных региональных особенностях.

Выраженные достоверные изменения в показателях концентраций антибактериальных препаратов прослеживаются на протяжении всех временных промежутков между регионами. Например, уровень концентрации ампициллина через 1,5 ч у больных детей с пневмонией в г. Семей составил $7,4 \pm 1,3$ мкг/мл, а в г. Алматы $10,4 \pm 2,5$ мкг/мл соответственно. Между уровнями препаратов в сыворотке крови детей г. Алматы и Семей до определенной временной точки достоверной разницы не было, но в фазе медленного экспоненциального снижения концентрации было отмечено, что общая концентрация антибиотиков в крови у больных детей с пневмонией г. Алматы превышает таковую г. Семей.

Расчет фармакокинетических параметров, проведенный по общепринятым формулам, достоверно показал повышение объема распределения препаратов, снижение общего клиренса, свидетельствующий о задержке лекарственного средства в организме, несмотря на увеличение выделения его за счет мочевыделительной системы, что, вероятней всего, свидетельствуют об увеличении объема препаратов, экскретируемых почками за счет более интенсивной работы почек. При расчете было установлено снижение связи с белками крови и снижение константы и скорости элиминации препаратов, что также показывает увеличение длительности циркуляции и повышение объема распределения кровь–ткань.

Проведенный анализ показал, что эффективность эмпирической антибиотикотерапии достигала больше 80% при продолжительности курса лечения 7–10 суток теми антибиотиками, в чей спектр входили грамположительные стрептококки и гемофильная палочка. Ими оказались цефалоспорины II поколения, а также ампициллин. Кроме того, аналогичную эффективность имели комбинации цефалоспоринов II поколения или ампициллина с гентамицином.

При назначении макролидов эффективность терапии составила около 60%. Это по-видимому, связано с тем, что макролиды оказались малоэффективны в отношении *H. influenzae*. Однако это не повлияло на эффективность азитромицина, которая составила при лечении внебольничной пневмонии более 90%. Препарат оказался активен в отношении как стрептококков и гемофильной палочки, так и *Moraxella*.

В отношении безопасности проводимой терапии наиболее безопасными оказались назначения парентерально ампициллина, цефалоспоринов II поколения, пероральных цефалоспоринов II поколения и азитромицина.

Если оценивать экономичность антибиотикотерапии, то наиболее предпочтительными оказались пероральные формы цефалоспоринов II поколения и новые макролиды. При оценке стоимости лечения оказалось, что замена комбинации ампициллина с гентамицином на пероральный препарат цефалоспоринов II поколения или тот же азитромицин, стоимость лечения сокращается в 1,5–1,8 раза.

Выводы

1. На фармакокинетику антибиотиков оказывает влияние вид микроорганизма, определяющий изменение фармакокинетических параметров антибактериальных препаратов в различной степени, это необходимо учитывать при проведении антибактериальной терапии.

2. Фармакокинетические показатели продемонстрировали изменение циркуляции антибактериальных препаратов в организме при пневмонии у детей, что требует принципиального расчета режима дозирования и кратности назначения антибиотиков.

1. Таточенко В.К., Катосова Л.К. Этиология и лечение пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 1. – С. 14–19.
2. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной антибиотикотерапии. – М., 2005. – 423 с.
3. Холодов Л.Е. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985. – 463 с.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – М.: Боргес; 2002. – 384 с.
5. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. – Смоленск: Макмах, 2007. – 608 с.
6. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children // Am. Fam. Physician. – 2004. – Vol. 70. – P. 899–908.
7. Сидоренко С.В., Резван С.П., Сперанская О.Н. и др. Сравнительная активность *in vitro* ампициллина, цефоперазона, их комбинаций с сульбактамом, а также других антибиотиков в отношении стафилококков и пневмококков // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т 40, № 3. – С. 22–28.
8. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: Дискдиффузионный метод: интерпретация результатов. – М., 1999.
9. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черенькая Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. – М., 1999. – С. 13–23.

М.Н. Ивашев, Г.М. Оганова

Эффекты полипептидов коры головного мозга скота при хронической сердечной недостаточности

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрав», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Демографическая ситуация в развитых странах свидетельствует об увеличении продолжительности жизни. У лиц пожилого и старческого возраста наиболее часто возникает патология сердечно-сосудистой системы – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Метаболизм в сердечной мышце приводит к повышенной потребности не только кислорода и глюкозы, но и заменимых и незаменимых аминокислот. В комплексной терапии метаболических нарушений функции мозга широко и довольно эффективно применяется отечественный препарат полипептидов коры головного мозга скота (Кортексин). Этот препарат представляет собой набор наиболее известных аминокислот (глицин, серин, пролин, аргинин, валин, тирозин, метионин, аланин и другие, всего 15 аминокислот) и низкомолекулярных белков [1, 2, 5]. В доступной литературе нами не обнаружено данных по изучению эффективности полипептидов коры головного мозга скота при ХСН, что и послужило обоснованием для проведения данного экспериментального исследования.

Цель — изучить эффективность полипептидов коры головного мозга скота (кортексин) при ХСН в эксперименте.

Материал и методы. Биологические эффекты полипептидов коры головного мозга скота (курсовое введение в течение 14 дней) при ХСН проводили на крысах линии Вистар массой 230–250 г.

Для моделирования ХСН всем крысам подкожно вводился новодрин (изопротеренола гидрохлорид, «Sigma–Aldrich», США) в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом 24 ч [3, 4]. На 7-й день после введения животным второй дозы новодрина проводили плавательную пробу для анализа физической работоспособности. Исследуемые препараты и физиологический раствор назначали на следующий день после плавательного теста курсом в течение 14 дней. На 14-й день после курсового введения полипептидов коры головного мозга скота, препарата сравнения Капотена и физиологического раствора (в контрольных опытах) животных (в т.ч. и интактных) наркотизировали (этаминал натрия, 40 мг/кг, внутривенно), катетеризировали через правую сонную артерию полость левого желудочка. С использованием компьютерной программы «Биошел» и датчиков СП-1 (прямым методом через катетер) регистрировали следующие показатели кардиодинамики: внутрижелудочковое давление (ВЖД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), скорости сокращения и расслабления миокарда (+dP/dt и –dP/dt, соответственно), индекс сократимости миокарда – индекс Верагута (ИВ), конечное диастоличес-

кое давление (КДД) и индекс энергетических затрат сердца (ИЭЗС). Исследования проведены на 32 крысах 4 серии по 8 крыс в каждой. 1 серия – интактные животные, которым дважды подкожно вводился физиологический раствор вместо новодрина; 2 серия – животные, которым дважды подкожно вводился новодрин, на 7-й день плавательная проба, с 8-го дня вводили физиологический раствор в течение 14 дней (контрольная группа); 3 серия – животные, которым дважды подкожно вводился новодрин, на 7-й день плавательная проба, с 8-го дня вводили Капотен (Акрихин) в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 14 дней (опытная группа сравнения); 4 серия – животные, которым дважды подкожно вводился новодрин, на 7-й день плавательная проба, с 8-го дня вводили полипептиды коры головного мозга скота (Кортексин, Герофарм) в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 14 дней (опытная группа). Эффекты полипептидов коры головного мозга скота сравнивали с препаратом сравнения Капотеном, контролем и интактной группой.

Статистическую обработку полученных результатов производили по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ для парных и непарных выборок по критерию Стьюдента [6].

Результаты. Исследование физической работоспособности в условиях плавательного теста через 7 дней после двукратного введения новодрина показало, что этот показатель был на 40–60% ниже по сравнению с группой интактных животных, т.е. имеются характерные признаки ХСН на уровне целостного организма.

В контрольных опытах на фоне курсового применения физиологического раствора на 14-й день у наркотизированных животных регистрировали следующие достоверные изменения показателей сердечной деятельности по сравнению с интактной группой крыс: ВЖД было ниже на 30–38%, ЧСС было выше на 46–54%, ИВ было ниже на 28–36%, КДД было выше на 58–66%, ИЭЗС был выше на 20–24%. Достоверных изменений показателей $+dP/dt$ и $-dP/dt$ не было выявлено. Таким образом, через три недели после назначения второй дозы новодрина в показателях работы сердечной мышцы выявлены достоверные характерные признаки ХСН.

Препарат сравнения Капотен после 14-дневного курсового применения в дозе 1 мг/кг достоверно изменял следующие показатели сердечной деятельности по сравнению с контрольной группой животных: понижал уровень ЧСС на 18–26%, ИВ увеличивался на 16–22%, КДД понижался на 25–29%, ИЭЗС понижался на 14–17%. Регистрировали тенденцию к увеличению ВЖД. Достоверных изменений показателей $+dP/dt$ и $-dP/dt$ не было выявлено. В сравнении с группой интактных животных достоверных изменений работы сердца не выявлено.

Полипептиды коры головного мозга скота после 14-дневного курсового применения в дозе 1 мг/кг достоверно изменяли следующие показатели сердечной деятельности по сравнению с контрольной группой животных: увеличивал ВЖД на 13–18%, пони-

жал уровень ЧСС на 19–28%, ИВ увеличивался на 13–18%, КДД понижался на 33–37%, ИЭЗС понижался на 17–19%. Достоверных изменений показателей $+dP/dt$ и $-dP/dt$ не было выявлено. В сравнении с группой интактных животных достоверных изменений работы сердца не выявлено. При статистической обработке экспериментальных данных не выявлено достоверных отличий между показателями сердечной деятельности у животных получавших Капотен и полипептиды коры головного мозга скота, кроме одного показателя. Препарат полипептидов коры головного мозга скота увеличивал ВЖД более значимо ($p < 0,05$) по сравнению с Капотеном на 10–14%.

Обсуждение результатов. По данным авторов [3], предложивших изадриновую модель ХСН, после введения изадрина в дозе 80 мг/кг двукратно через сутки в мышце сердца образуются очаги гипоксии и ишемии, что приводит развитию очагов некроза. В дальнейшем гибель части кардиомиоцитов приводит к ухудшению работы сердца и развитию ХСН. На основании полученных экспериментальных данных можно сделать следующее заключение, что полипептиды коры головного мозга скота в дозе 1 мг/кг массы тела обладают терапевтическим действием при моделируемой сердечной недостаточности. Установлено, что полипептиды коры головного мозга скота восстанавливают метаболические процессы в головном мозге при патологии. Это действие связывают с корригирующим влиянием тех аминокислот и низкомолекулярных биорегуляторных пептидов, которые находятся в данном препарате [1, 2, 5]. Скорее всего, фармакологически благоприятный эффект полипептидов коры головного мозга скота при ХСН у белых крыс при курсовом назначении также связан с терапевтическим воздействием комплекса физиологически активных соединений, которые находятся в полипептидах коры головного мозга скота. В ходе проведенного исследования установлено, что полипептиды коры головного мозга скота не уступают по эффективности препарату Капотен, который довольно широко назначается в комплексной терапии ХСН.

Выводы

1. Препарат полипептидов коры головного мозга скота при курсовом применении восстанавливает основные показатели сердечной деятельности при ХСН у белых крыс.

2. Терапевтический эффект полипептидов коры головного мозга скота сравним с действием препарата сравнения Капотеном.

1. Кулейб А.А. и др. Влияние дибикора и таурина на мозговой кровоток в постшемическом периоде // Фармация. – 2009. – № 1. – С. 45–47.
2. Кузнецов В.В. Полипептиды коры головного мозга скота в терапии церебральной патологии // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 4 (14). – С. 113–116.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 418–420.
4. Саркисян К.Х., Ивашев М.Н. Кардиотропные эффекты фенотиазина // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
5. Скорыходов А.П. Опыт применения полипептидов коры головного мозга скота в лечении ишемического и геморрагического инсульта: Полипептиды

кору головного мозга скота 5-летний опыт отечественной неврологии. – М.: Наука, 2006. – С. 68–82.

6. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алиева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

М.Н. Ивашев, Р.Е. Чуклин

Влияние кофейной кислоты на сердечный ритм

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрави», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Кофейная кислота, относится к органическим ароматическим кислотам, также как и феруловая кислота (оксикоричные кислоты). Эти соединения широко представлены как в растительных объектах, так и в продуктах жизнедеятельности животных и активно участвуют в биохимических процессах во всех тканях организма. Возможность коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы для феруловой кислоты показано в ряде экспериментальных исследований [2, 3], а для кофейной кислоты встречаются единичные исследования [6].

Цель – изучение антиаритмического действия кофейной и феруловой кислот на модели аконитиновой и хлоридкальциевой тахикардий.

Материал и методы. Тахикардии моделировали при помощи внутривенного введения 1% раствора аконитина в дозе 15 мкг/кг, и 10% раствора кальция хлорида в дозе 100 мг/кг под этиминаловым наркозом (30–40 мг/кг, внутривенно). При этом наблюдалась 100% выживаемость животных. Исследуемые соединения вводили внутривенно (в яремную вену) в дозах 50 и 100 мг/кг за 2 мин до (профилактическое действие) введения аритмогенных агентов. Контрольной группе животных внутривенно (в яремную вену) вводили физиологический раствор в эквивалентных количествах за 2 мин до введения аритмогенных веществ. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали с использованием электрокардиографа ЭКТ-04 (Россия). Электрокардиограмму регистрировали во II стандартном отведении в течение 60 мин. Нарушение ритма контролировали по изменению зубцов электрокардиограммы. За критерий антиаритмического действия оксикоричных кислот принимали уменьшение частоты сердечных сокращений и числа тахикардий в сердечном цикле [1, 4, 5]. Эксперименты выполнены на белых крысах обоего пола линии Wistar массой 220–240 г (в серии по 8 животных). Статистическая обработка опытов проведена с использованием t-критерия Стьюдента в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

Результаты. Аконитин при внутривенном введении вызывал существенное увеличение ЧСС на 16–18% и появление аритмий на 1-й мин наблюдений, на 10-й мин опытов повышение ЧСС составляло 21–26% и регистрировали аритмии в виде экстрасистол, бигеминий и тригеминий, на 20–30-й мин эксперимента увеличение ЧСС было недостоверным (на 6–11%) и к 60-й мин

наблюдений ЧСС возвращалась к исходному уровню. С 30-й мин наблюдений и до конца экспериментов не регистрировали наличие экстрасистол после внутривенного введения аконитина в дозе 15 мг/кг массы тела животных. Установлено, что модель аконитиновой тахикардии позволяет с большой долей вероятности отнести активные соединения на этой модели к I классу антиаритмических средств, так как аконитин оказывает модулирующее влияние на быстрые натриевые каналы [4]. Кальция хлорид вызывал достоверное увеличение ЧСС на 1 мин после внутривенного введения на 26–33% и появление экстрасистол, на 10 мин ЧСС повышалось на 20–26% с наличием экстрасистол, на 20–30 мин ЧСС была выше исходного уровня на 13–16% и к 60 мин регистрации этого показателя ЧСС достоверно не отличалась от исхода. С 40 мин после внутривенного введения кальция хлорида в дозе 100 мг/кг не регистрировали аритмий на электрокардиограмме. При скрининге биологически активных соединений на фоне введения хлорида кальция, соединения, оказывающие фармакологический эффект, как правило, относят к I и 4 классам антиаритмических средств, так как данное средство влияет на кальциевые каналы в мембране кардиомиоцитов и модулирует активность натриевых каналов [4]. Дозы аритмогенных агентов аконитина и хлорида кальция подбирались так, чтобы выживаемость животных составляла 100%. При моделировании аконитиновой и хлоридкальциевой тахикардий регистрировали аритмии в виде экстрасистол, бигеминий и тригеминий, изменения комплекса PQRS. Физиологический раствор, вводимый за 2 мин до назначения аритмогенных веществ не вызывал существенных изменений как количества сердечных сокращений, так и числа аритмий.

При введении кофейной и феруловой кислот в дозе 50 мг/кг массы тела при аконитиновой тахикардии получили достоверный положительный эффект по существенному снижению ЧСС и числа аритмий на 1 мин на 25–30%, на 10 мин наблюдалась только тенденция к снижению ЧСС и числа аритмий на 10–12%. Кофейная и феруловая кислоты в дозе 100 мг/кг достоверно предотвращали увеличение ЧСС и число экстрасистол, бигеминий, тригеминий как на 1-й мин на 40–44%, так и на 10 мин регистрации показателей на 23–28%.

Кофейная и феруловая кислоты в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела при внутривенном введении вызывали достоверный положительный дозозависимый эффект при хлоридкальциевой модели тахикардий. Кофейная кислота уменьшала ЧСС и количество аритмий на 22–38% как на 1-й, так и на 10-й мин экспериментов, а феруловая кислота понижала выраженность ЧСС и хлоридкальциевых тахикардий на 13–18% как на 1-й мин, так и на 10-й мин регистрации.

На основании ранее проведенных исследований было установлено, что феруловая кислота обладает кардиопротективным эффектом при инфаркте миокарда, который является основной причиной появления аритмий [2]. Кофейная и феруловая кислоты

содержатся в суммарных извлечениях плодов боярышника, а следовательно, как установлено в проведенном исследовании [3] участвуют в регуляции деятельности функций сердечно-сосудистой системы. Кофейная и феруловая кислоты могут вызывать гипотензивное действие и брадикардический эффект [6]. Литературные данные [2, 3, 6] позволяют предположить, что оксикоричные кислоты (кофейная и феруловая кислоты) могут обладать антиаритмическим действием, что и послужило поводом для проведения данного исследования. Полученные результаты экспериментальных опытов показывают, что кофейная и феруловая кислоты уменьшают ЧСС и количество экстрасистол у животных как при аконитиновой, так и при хлоридкальциевой моделях тахикардий. Соединения вводились в двух дозах 50 и 100 мг/кг, в результате исследования выявлено, что с увеличением дозы веществ, увеличивается и противоаритмогенный и брадикардический эффекты. Сравнивая эффекты кофейной и феруловой кислот на изучаемых моделях тахикардий, следует отметить, что биологический эффект кофейной кислоты более значим по сравнению с феруловой кислотой.

Выводы

1. Кофейная и феруловая кислоты, относящийся к оксикоричным кислотам, обладают профилактическим дозозависимым антиаритмическим действием в экспериментальных исследованиях на моделях аконитиновой и хлоридкальциевой тахикардиях.

2. Исследуемые соединения можно отнести к 1 группе (мембраностабилизаторы) и к 4 группе (антагонисты кальция) антиаритмических средств.

1. Галенко-Ярошевский П.А., Гацара В.В. Методы поиска и доклинического исследования специфической активности потенциальных сердечно-сосудистых средств. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2005. – 249 с.
2. Дьяков А.А. Кардиопротекторные свойства феруловой кислоты: Дис. ... канд. биол. наук. – Пятигорск, 2002. – 141 с.
3. Ляхова Н.С. Фармакологическое изучение суммарных извлечений из плодов боярышника: Дис. ... канд. фармац. наук: 14.00.25. – Пятигорск, 2008. – 139 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 421–427.
5. Скоробогатова Т.А., Панцуркин В.И., Иващев М.Н. Биологические эффекты анилокаина и лидокаина // Экспер. и клин. фармакол. – 2010. – Прил. – С. 81.
6. Чулкин Р.Е., Иващев М.Н. Влияние кофейной кислоты на системную гемодинамику // Клин. фармакол. и тер. – 2009. – № 6. – С. 307–308.

Г.И. Ковалев, Ю.Ю. Фирстова

Ноотропные препараты: разные мишени – общий эффект

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

Актуальность. Особенностью пиррацетама и других препаратов класса ноотропов долгое время являлось отсутствие экспериментальных доказательств рецепторного компонента в нейробиохимическом спектре их

действия. Считается, что специфическое действие пиррацетама и его аналогов на сенситивно-когнитивную сферу обусловлено их преимущественным влиянием на метаболизм макроэргов, нуклеиновых кислот и белка (нейрометаболическая стимуляция). Второй отличительной особенностью ноотропных препаратов представляется широкое разнообразие их химического строения – производные пирролидина (рацетама), пиридоксина, ГАМК, глутамата, предшественники ацетилхолина, нейропептиды, растительные вещества и др., что предполагает существование разных первичных мишеней их фармакологического действия.

Цель. Провести комплексный радиолигандный анализ влияния ноотропов разного строения на рецепторы мозга в условиях *in vitro* (А) и *ex vivo* в норме и при моделировании психопатологии (Б – тест «условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ)» [1] и В – тест «крестообразный лабиринт» [2]).

Материал и методы. При изучении рецепторного связывания использовали следующие лиганды: для дофаминовых D1-, D2- и D3-подтипов в стриатуме – [$G^{-3}H$]-SCH-23390 (60 Кюри/ммоль), [$G^{-3}H$]-спиперон (95 Кюри/ммоль), 7-ОН- $[G^{-3}H]$ -DPAT (120 Кюри/ммоль), соответственно; для серотониновых 5-HT₂-подтипа во фронтальной коре – [$G^{-3}H$]-кетансерин (60 Кюри/ммоль); для глутаматных NMDA-подтипа в гиппокампе – [$G^{-3}H$](+)МК-801 (210 Кюри/ммоль); для глутаматных АМПА-подтипа в целом мозге – [$G^{-3}H$]Ro 48-8587 (22 Кюри/ммоль); для глутаматных mGlu рецепторов 2/3 типа – [$G^{-3}H$]LY 354740 (42 Кюри/ммоль); для холинорецепторов никотинового подтипа в целом мозге – [$G^{-3}H$](±) Никотин (140 Кюри/ммоль); для бензодиазепинового сайта ГАМК-А рецептора в лобной коре – [N -метил- 3H]-флунизтазепам (67 Кюри/ммоль). Подбор конкретных лигандов осуществляли в соответствии с рекомендациями International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) [3]. Результаты поведенческих экспериментов и экспериментов по связыванию радиолигандов обрабатывали с помощью пакета программ STATISTICA версия 6.0. и использовали одноуровневый анализ дисперсий (ANOVA) со встроенным критерием Фишера для парного сравнения средних величин.

Для построения кривой насыщения специфического связывания каждая концентрация меченного лиганда была взята в 3 повторностях. Конечные результаты ($m \pm SEM$) для величин K_d и B_{max} , рассчитаны в программе GraphPad 4.0 Prism [4].

Результаты. А. При изучении возможности прямого воздействия ноотропов (ноопепт, нооглютил, семакс, меклофеноксат, пантокальцин, фенотропил и пиррацетам) на основные типы рецепторов мозга *in vitro* установлено, что производные пирролидина пиррацетам и фенотропил специфически связываются с никотиновыми холинорецепторами с величинами концентрации полуингибирования (IC₅₀) 4,0±0,2 и 5,2±0,1 мкМ. Известный ноотропный препарат пантогам (пантокальцин) проявил сродство к ГАМК-рецепторам (63±7 мкМ) [5]. Перспективный отечественный

ноотроп нооглютил ((N-5-оксиникотиноил)-L-глутаминовая кислота) проявил избирательную тропность к глутаматным АМПА-рецепторам ($6,4 \pm 0,2$ мкМ), но не к NMDA- или mGlu-подтипов. Пептидный препарат семакс конкурировал с местами специфического связывания на метаболитном рецепторе $2/3$ подтипа с $IC_{50} = 33 \pm 2,4$ мкМ.

Б. В серии экспериментов по выработке у крыс УРПИ скополамин-индуцируемым нарушением навыка и последующим воздействием ноотропным препаратом фенотропилем показано, что проамнестический эффект скополамина сопровождается *ex vivo* снижением плотности концентраций для бензодиазепиновых и D1-дофаминовых рецепторов в коре и стриатуме, а также увеличением концентраций D3-дофаминовых рецепторов в стриатуме, никотиновых холинорецепторов в коре мозга и NMDA-рецепторов в гиппокампе. Фенотропил вводили на фоне действия скополамина, воспроизведение рефлекса проверяли через 24 ч. Установлено, что нормализация поведения крыс в тесте под влиянием 100 мг/кг фенотропила сопровождается полным восстановлением концентрации рецепторов D1, D3, nACh, а также частичной – для NMDA-рецепторов.

В. Ранее нами было установлено [6], что популяция аутобредных мышей ICR по показателю эффективности исследования крестообразного лабиринта подразделяется на две субпопуляции: с исходно низкой эффективностью исследовательского поведения (НЭИП) и с исходно высокой эффективностью исследовательского поведения (ВЭИП). Ноотропные препараты (пирacetам, фенотропил, ацефен, пантокальцин, семакс, нооглютил) после субхронического введения оказывают положительный модулирующий эффект лишь на спонтанное ориентировочное поведение мышей с НЭИП в крестообразном лабиринте. В радиолигандных исследованиях установлено, что после субхронического введения ноотропных препаратов (пирacetам, фенотропила, пантокальцина, семакса, нооглютила, но не ацефена) позитивное модулирование плотности NMDA-рецепторов наблюдается лишь в гиппокампах субпопуляции с исходным дефицитом спонтанного исследовательского поведения. Обнаружено, что модулирующий эффект на n-холинорецепторы коры мозга мышей с низкой эффективностью исследовательского поведения осуществляется пирacetамом и фенотропилем через воздействие на плотность как высокоаффинного сайта ($\alpha 4\beta 2$), так и низкоаффинного сайта ($\alpha 7$), а ацефеном и семаксом – только на плотность низкоаффинного сайта ($\alpha 7$).

Выводы

1. В условиях *in vitro* среди ряда подтипов рецепторов нейромедиаторов мозга выявлены возможные мишени первичного фармакологического действия для различных ноотропных препаратов – пирacetам, фенотропила, пантогама, семакса, нооглютила.

2. Нарушение условно-рефлекторного поведения крыс под влиянием скополамина приводит *ex vivo* к изменени-

ям в плотности бензодиазепиновых, D1- и D3-дофаминовых, никотиновых и NMDA рецепторов. Восстановление навыка сопровождается полной нормализацией количества мест специфического связывания на никотиновых, бензодиазепиновых и D1-дофаминовых рецепторах, а также частично – глутаматных NMDA-типа.

3. Мозг мышей с исходным дефицитом исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте характеризуется повышенной плотностью никотиновых холинорецепторов и сниженной плотностью NMDA-рецепторов, которые нормализуются с помощью субхронического введения Пирacetам, Фенотропила, Пантогама, Семакса, Нооглютила.

1. Воронина Т.А., Островская Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 153–158.
2. Салимов Р.М., Ковалев Г.И. Влияние лигандов никотиновых холинорецепторов и ноотропных веществ на эффективность обследования лабиринта у мышей // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 3–5.
3. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. Guide to receptors and channels // BJP. – 2006. – Vol. 147, suppl. 3. – P. 146.
4. Motulsky H.J., Neubig R.R. Analyzing Binding Data, Current Protocols in Neuroscience 7.5.1-7.5.65, July 2010. Published online July 2010 in Wiley Interscience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/0471142301.ns0705s52.
5. Ковалев Г.И. Роль рецепторного компонента в нейрхимическом механизме действия пантогама и пантогам актив // Пантогам и Пантогам актив – фундаментальные и клинические исследования, 11 декабря 2009. – Изд. ФАРМИНФО. – С. 129–139.
6. Ковалев Г.И., Фирстова Ю.Ю., Салимов Р.М. Влияние пирacetам и ацефена на NMDA и никотиновые рецепторы мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 12–17.

Н.М. Насыбуллина, Ф.А. Эль Али, Р.А. Мустафин

Доклинические исследования в создании лекарственных форм нестероидной структуры

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармацевтической технологии (Россия)

Актуальность. На сегодня актуален поиск высокоэффективных лекарственных средств (ЛС), подавляющих воспаление и обладающих минимальными побочными реакциями. Одним из подходов является изыскание ЛС среди препаратов производных 1,2-бензотиазина. К ним относятся мелоксикам (МК) и теноксикам (ТК), однако их пероральные лекарственные формы (ЛФ) обладают ulcerогенностью. Этого недостатка лишены мази, создание которых предусматривает проведение доклинических исследований в эксперименте на животных.

Цель работы – доклинические этапы исследований разработанных нами ЛФ МК и ТК.

Материал и методы. Объектами исследования являлись субстанции МК и ТК, отвечающие требованиям нормативной документации и образцы разработанных мазей. Изучение общетоксического действия мазей МК и ТК включало следующие этапы: оценка острой и хронической токсичности и местнораздражающего действия.

Результаты и обсуждение. На I-м этапе на белых мышях массой 18–25 г и крысах массой 180–220 г

в соответствии с нормативной документацией проводили оценку острой и хронической токсичности МК и ТК при однократном *per os* введении. Оценка острой токсичности МК и ТК показала, что для МК полулетальная доза (LD_{50}) для мышей соответствовала 2110 мг/кг, для крыс к 2085 мг/кг при однократном его введении перорально, а для ТК на крысах LD_{50} – 1150 мг/кг, для мышей – 1500 мг/кг. Оценка хронической токсичности ТК и МК показала, что использование крысами МК в дозе 208 мг/кг и ТК в дозе 115 мг/кг при однократном введении в сутки в течение 30 дней не вызывало нарушений со стороны общего состояния животных. Также на крысах массой 180–220 г и кроликах массой 2,8 кг проводили опыты при нанесении ЛС на кожу. Мази МК и ТК наносили 1 раз в день в течение 20 дней в объеме 1–2 мл на правый бок животных, а на левый бок без МК и ТК. За животными наблюдали в течение всего опыта. Наличие у МК и ТК раздражающих свойств определяли визуально. При аппликации мазей с МК и ТК на кожу крыс и кроликов видимых изменений не было. Кожная складка до аппликации была у крыс 1,5 мм, у кроликов 2,0 мм и в последующие 10 дней размеры складки не изменялись. Признаков раздражения не наблюдали. На 2-м этапе оценивали местнораздражающее действие.

Вывод. В соответствии с целью и методами исследования проведенные этапы по оценке общетоксического действия МК и ТК в опытах на животных показали, что МК и ТК не обладают токсичностью, по ГОСТу – 2.14.95 их токсичность классифицирована как невыраженная. Полученные данные позволяют говорить об отсутствии раздражающего и кумулятивного действия.

М.А. Оганова, Л.Е. Назарова

Влияние феруловой кислоты на динамику изменения лейкоцитарной формулы при введении 5-фторурацила

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрав», кафедра биологии, физиологии и патологии (Россия)

Актуальность. Противоопухолевая химиотерапия сопровождается развитием значительного количества побочных токсических эффектов. Одним из наиболее выраженных является лейкопения различной степени тяжести. В зависимости от свойств лекарственных препаратов они в разной степени влияют на лейкоцитарное звено гемопоэза, что выражается в качественном и количественном сдвигах лейкоцитарной формулы в период регенерации. Антиоксиданты способствуют ускорению регенерации костного мозга после апластических состояний вызванных введением цитостатиков. В связи с этим интересным представляется изучение механизма восстановления лейкоцитарной формулы на фоне антиоксидантной терапии.

Цель – изучение влияния кислоты феруловой, обладающей выраженными антиоксидантными свойствами, на динамику восстановления лейкоцитарной формулы при однократном введении 5-фторурацила в дозе 125 мг/кг ($1/2 LD_{50}$).

Материал и методы. Опыты проводили на крысах линии Wistar массой 180–200 г. Животные были разделены на 5 групп. Животные контрольной группы получали 5-фторурацил в дозе 125 мг/кг. В первой опытной группе животные получали кислоту феруловую в дозе 50 мг/кг (ФК 50). Во второй – в дозе 100 мг/кг (ФК 100). В первой группе сравнения животные получали мексидол в дозе 50 мг/кг. Во второй – деринат в дозе 5 мг/кг. Животные группы биологического контроля получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Кислоту феруловую и мексидол вводили профилактически за 30 мин до введения 5-фторурацила, а деринат через 24 ч. Все вещества вводили однократно внутривентриально. Изучение мазков крови вели на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й дни эксперимента. В мазках крови определяли количество сегментоядерных (СЯ) и палочкоядерных (ПЯ) нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Данные представлены в процентах от исходных значений. Статистически обработанные данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M – среднее арифметическое, SEM – стандартная ошибка среднего. Достоверность отличий между средними в различных группах опытов находили при помощи t -критерия Стьюдента. Все статистические расчеты проводили с применением стандартного пакета приложений программы MS Excel 97.

Результаты. 5-фторурацил в большей степени подавляет гранулоцитарное звено лейкопоэза, вызывая развитие картины крови, напоминающую лимфолейкоз. Регенерация начинается с резкого повышения содержания лимфоцитов периферической крови. Восстановление гранулоцитов и моноцитов происходит несколько позднее.

Результаты эксперимента показали, что в группе биологического контроля абсолютное число СЯ и ПЯ нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, а также их соотношение на протяжении всего периода наблюдения достоверно не изменялось.

На 3-й день наблюдения 5-фторурацил вызывал достоверное ($p < 0,001$) снижение абсолютного числа нейтрофилов в контрольной, опытных и группах сравнения. На 7-й день в мазках группы контроля СЯ и ПЯ нейтрофилов обнаружено не было. В группах ФК 50, ФК 100 на 7-й день число нейтрофилов достоверно превышало контрольные значения и составило $10,3 \pm 2,22\%$ ($p < 0,01$), $11,5 \pm 6,78\%$ ($p < 0,01$) – СЯ форм; $15,7 \pm 5,42\%$ ($p < 0,01$), $35,7 \pm 15,23\%$ ($p < 0,01$) – ПЯ нейтрофилов, от исхода, соответственно. На 10-й день в контрольной группе содержание СЯ и ПЯ нейтрофилов параллельно возросло до $14,5 \pm 5,18\%$ и $16,6 \pm 7,34\%$, соответственно, и продолжало увеличиваться до 14-го дня, составив $46,7 \pm 5,26\%$ и $46,2 \pm 9,37\%$ относительно исхода, но оставаясь к 14-му дню наблюдения достоверно сниженным относительно исходных значений ($p < 0,001$). В группах ФК 50 и ФК 100 на 10-й день содер-

жание нейтрофилов продолжало возрастать и достигло по количеству СЯ нейтрофилов $35,0 \pm 6,13$ ($p < 0,05$) и $48,3 \pm 4,70\%$ ($p < 0,01$), а содержание ПЯ составило $87,2 \pm 23,42$ ($p < 0,05$) и $121,0 \pm 43,59\%$ ($p < 0,05$) от исхода, соответственно. На 14-й день наблюдения в опытных группах содержание СЯ нейтрофилов в группах ФК 50 и ФК 100 достигло $89,9 \pm 4,47$ и $82,5 \pm 2,25\%$ от исхода, соответственно, что достоверно не отличалось от исходных значений, но было выше контроля ($p < 0,001$). Количество ПЯ нейтрофилов при этом достоверно не отличалось от исходных и контрольных значений.

В группе сравнения, получавшей мексидол, СЯ и ПЯ нейтрофилов на 7-й день в мазках крови обнаружено не было. Возрастание количества СЯ нейтрофилов наблюдалось на 10-й день и составило $17,8 \pm 3,24\%$ от исходных значений, однако, достоверных отличий от контроля не зафиксировано. Содержание ПЯ форм нейтрофилов составило $50,0 \pm 4,55\%$ от исходных значений, что достоверно выше контроля ($p < 0,02$). На 14-й день содержание ПЯ форм относительно контроля было недостоверно, а содержание СЯ нейтрофилов превысило контрольные показатели и составило $89,2 \pm 8,38\%$ от исходных значений ($p < 0,001$). Относительно опытной группы ФК 50 число СЯ нейтрофилов было достоверно ниже в группе, получавшей мексидол на 7-й ($p < 0,01$) и 10-й ($p < 0,05$) дни наблюдения, а ПЯ форм только на 7-й день ($p < 0,05$). Относительно группы опыта ФК 100 ($p < 0,01$) достоверные различия содержания СЯ форм зафиксированы на 10-й день эксперимента.

В группе сравнения, получавшей деринат, содержание СЯ нейтрофилов составило $17,6 \pm 1,47$, $50,0 \pm 2,05$ и $100,0 \pm 6,47\%$, ПЯ нейтрофилов $37,5 \pm 7,05$, $40,0 \pm 12,5$ и $82,5 \pm 22,49\%$ от исходных значений на 7-й, 10-й и 14-й дни, соответственно. Расчеты показали, что полученные результаты достоверно превышали значения контроля ($p < 0,001$) по содержанию СЯ нейтрофилов. Содержание ПЯ нейтрофилов достоверно превышало контроль только на 7-й день наблюдения ($p < 0,01$). Относительно группы опыта ФК 50 содержание СЯ нейтрофилов было достоверно выше в группе, получавшей деринат, на 7-й и 10-й дни наблюдения ($p < 0,05$), а количество ПЯ форм на 7-й день ($p < 0,05$). Относительно группы опыта ФК 100 в группе, получавшей деринат, содержание СЯ форм было достоверно выше на 14-й день, а ПЯ нейтрофилов на 7-й день наблюдения ($p < 0,05$).

Динамика изменения количества лимфоцитов при введении 5-фторурацила имела свои характерные особенности. На 7-й день в контрольной группе количество лимфоцитов снизилось до $23,9 \pm 3,58\%$ от исхода ($p < 0,001$). Восстановление численного количества лейкоцитов в контрольной группе начиналось с 10-го дня с повышения содержания лимфоцитов до $47,0 \pm 7,83\%$. В группах опыта ФК 50 и ФК 100 наблюдалась схожая тенденция уже на 7-й день, при этом количество лимфоцитов по абсолютным значениям достоверно превышало контроль на аналогичный период и составило $73,5 \pm 9,33$ ($p < 0,01$) и $52,9 \pm 8,92\%$ ($p < 0,05$) от исхода, соответственно. В группе сравнения, получавшей мексидол, содержание лимфоцитов достоверно превысило

значения контроля только на 14-й день наблюдения и составило $98,4 \pm 9,12\%$ от исхода ($p < 0,05$). В группе сравнения, получавшей деринат, число лимфоцитов периферической крови достоверно превышало контрольные значения на 7-й и 14-й дни и составило $35,6 \pm 2,22$ и $94,8 \pm 6,89\%$ от исходных значений, соответственно ($p < 0,05$).

Абсолютное число моноцитов резко снизилось в контрольной группе на 3-й день до $29,3 \pm 9,42\%$ от исхода. На 7-й день моноциты в мазках не обнаруживались. Содержание моноцитов в контрольной группе на 10-й и 14-й дни начало увеличиваться и составило $21,8 \pm 5,00$ ($p < 0,001$) и $70,9 \pm 7,09\%$ ($p < 0,01$) от исхода, соответственно, что достоверно ниже исходных значений.

Во всех опытных группах число моноцитов на 3-й день также было снижено и не имело достоверных отличий от контроля на аналогичный период. Количество моноцитов в группе ФК 50 превышало контрольные значения на 7-й, 10-й и 14-й дни, составив $20,4 \pm 3,52$ ($p < 0,01$), $71,1 \pm 7,13$ ($p < 0,01$), $96,9 \pm 3,22\%$ ($p < 0,02$) от исхода, соответственно.

В группе ФК 100 число моноцитов достигло $37,0 \pm 7,89$ ($p < 0,01$) и $48,3 \pm 8,96\%$ ($p < 0,01$) на 7-й и 10-й дни соответственно. В группе, получавшей деринат, количество моноцитов имело достоверные отличия от контроля только на 7-е сутки наблюдения и составило $35,6 \pm 2,22\%$ от исхода ($p < 0,001$). В группе ФК 50 содержание моноцитов достоверно превысило значения, полученные в группе дерината на 10-й день наблюдения ($p < 0,05$), а от результатов группы ФК 100 не имело достоверных отличий на всем протяжении эксперимента.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием феруловой кислоты костномозговое кроветворение восстанавливается в том же принципиальном порядке, что и в контроле. Регенерация также начинается с резкого подъема уровня лимфоцитарной фракции крови. Однако следует заметить, что кислота феруловая в дозах 50 и 100 мг/кг заметно ускоряет восстановление моноцитов и нейтрофилов. Мексидол не оказал выраженного влияния на скорость и механизм восстановления лейкоцитарной формулы после воздействия 5-фторурацила, в целом повторяя динамику, наблюдаемую в контрольной группе. Более интересным представляется сравнение с группой, получавшей деринат. Значительно стимулируя гранулоцитарное звено лейкопоза, деринат вызывает более выраженное по сравнению с группами контроля и опыта увеличение количества нейтрофилов уже к 7-му дню эксперимента. При этом выраженного подъема лимфоцитов, в отличие от опытных групп на данный период, не замечено, что приводит к некоторому замедлению возрастания общего количества лейкоцитов периферической крови.

Выводы. Кислота феруловая оказывает выраженное антилейкопеническое действие при введении масированных доз 5-фторурацила, способствуя при этом ускорению регенерации гранулоцитарного ростка лейкопоза, не уступая по данному показателю результатам группы, получавшей деринат.

1. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Гематология животных. – Томск, 1973. – 213 с.
2. Гемостимулирующие свойства пантогематогена в условиях миелосупрессии, вызванной цитостатиками / А.М. Дыгай [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 6. – С. 34–36.
3. Новицкий В.В. Реакции системы крови при однократном введении массивных доз 5-фторурацила и фторафура в эксперименте // Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов: Сб. науч. тр. – Томск, 1971. – Т. 3. – С. 223–229.

А.В. Пантюхин, В.В. Алипов

Разработка и сравнительное фармакологическое исследование корригированной суспензии парацетамола

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского Росздрова» (Россия)

Актуальность. Профилактика и лечение заболеваний представляет собой комплекс социально-экономических и медицинских мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья людей, поэтому создание современных технологий и развитие базы производства современных, высокотехнологичных лекарственных препаратов, несомненно, относятся к приоритетам государственного значения. В этом плане, особенно остро, стоит вопрос разработки эффективных препаратов для использования в педиатрии.

Отечественные препараты нестероидных противовоспалительных средств по лекарственным формам представлены, в основном, таблетками и порошками. В то же время зарегистрированные в РФ аналогичные зарубежные препараты, наиболее востребованные и пользующиеся спросом у населением, представляют собой корригированные суспензии. В большей мере последние содержат парацетамол и поставляются в Россию под различными торговыми названиями – Калпол «ГлаксосмитКляйн» (Великобритания), Панадол «СмитКляйн Бичем» (Бельгия), Парацетаол 120 «Берлин-Хеми» (Германия), Тайленол «МакНейл Консьюмер Продактс», Пацимол «Ипка Лабораториз», Эффералган «УПСА Лабораториз»; из отечественных препаратов на рынке представлена суспензия Парацетамола «Фармстандарт лексредства». Относительно корригированных суспензий для детей как лекарственной формы в сравнении с другими, следует отметить, что по ассортименту выпускаемые отечественными производителями они занимают последнее место. Основной причиной этого, на наш взгляд, является недостаточное внимание к этому вопросу, связанное с отсутствием теоретических подходов к проблеме технологий стабилизации гетерогенных систем и коррекции их органолептических свойств. Популярность парацетамола связана с его малой токсичностью и незначительной способностью вызывать образование метгемоглобина. За рубежом нестероидные противовоспалительные препараты с содержанием парацетамола получают методом диспергирования, однако необходимая научная информация в патентной литературе не раскрывается. Используемые как

стабилизаторы суспензий синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ) обладают комплексом побочных эффектов в отличие от ПАВ природного происхождения [4, 5]. Таким образом, исследования по созданию корригированной суспензии для детей на основе парацетамола с использованием важны, актуальны [3].

Цель – разработка технологии и оценка фармакологической активности корригированной суспензии парацетамола на основе ПАВ природного или полусинтетического происхождения.

Материал и методы. Образцы суспензий получали из субстанции парацетамола диспергированием в лабораторном блендере (США) со стаканом SAS-30. Режимы диспергирования: время от 30 до 120 сек.; скорость измельчения от 3 до 15 тыс. об./мин; дисперсионная среда: воздух, вода и растворы ПАВ. Анализ фракционного состава образцов суспензий исследовали с помощью микроскопа Биолам С11 с цифровой фотокамерой Olimpus 12 Mps. Подсчет размера и количества частиц по фракциям проводили с помощью программ Photochop и MS Excel. Оценку острой токсичности и антипиретической активности суспензии на лабораторных животных, проводили в соответствии с правилами GLP и рекомендациями по доклиническим исследованиям [1, 2]. Острую токсичность исследовали на крысах обоего пола массой 200–250 г с помощью зонда интрагастрально в дозах от 100 до 5100 мг/кг. Наблюдение вели в течение 5 дней после введения суспензии. Экспериментальную модель гипертермии у крыс создавали введением препарата «Пирогенал» в одинаковых дозах – 2,5 МПД на кг массы тела крысы. Исследование проводилось в течение 7 дней на 20 крысах обоего пола, по 10 крыс в каждой экспериментальной группе. 1-я группа получала препарат сравнения – «Детский парацетамол», 2-я получала разработанную суспензию.

Результаты. Полученные в ходе микроскопического изучения фракционного состава дисперсной фазы, свидетельствуют о том, что основной фракцией суспензий, полученных диспергированием без жидкой дисперсионной среды являются частицы с размером от 100 до 200 мкм., увеличение скорости измельчения более 10 тыс. об./мин не приводит к значительному повышению дисперсности частиц. Диспергирование в воде и воде с добавлением в качестве ПАВ раствора экстракта солодкового корня густого способствовало получению суспензии с размером частиц менее 3 мкм. Для повышения вязкости и седиментационной стабильности добавляли карбоксиметилцеллюлозу. Седиментационная стабильность разработанной суспензии более 7 суток.

В эксперименте по изучению острой токсичности процессе наблюдения за животными не выявлено отклонений по сравнению с контрольной группой животных, следовательно, $LD_{50} > 5100$ мг/кг. По результатам исследования установлено, что введение разработанной суспензии в дозе 5100 мг/кг не вызвало гибели животных, по классификации К.К. Сидорова (1973) суспензия относится к малоопасным веществам

(4-й класс опасности). В ходе изучения общетоксического действия установлено, что препарат в течение 60 дневного применения в дозе 3 и 6 мл/кг оказывают на организм экспериментальных животных одинаковое действие. Антипиретическую активность сравниваемых препаратов изучали на экспериментальной модели гипертермии у крыс. В качестве препарата сравнения нами был выбран «Детский парацетамол» (Фармстандарт, Россия), так как он близок по составу и обладает антипиретическим действием, близким ожидаемому в полученной суспензии. В результате эксперимента установлено, что температура тела крыс до введения пирогенала $38,3 \pm 0,3$ и $40,2 \pm 0,4$ °C после введения. Затем животным обеих групп вводили разработанную суспензию и препарат сравнения температура тела снижалась эффективно до $38,5 \pm 0,3$ °C и через 3 ч не происходило ее повышения. Таким образом выраженный антипиретический эффект препаратов позволяет снизить температуру и избежать ее дальнейшего поднятия в течение, как минимум, 3 ч. Сравнение средних температур для исследуемого и заводского препаратов с помощью критерия Стьюдента показывает, что на уровне значимости $p < 0,05$ гипотеза о равенстве средних не отвергается.

Выводы. Разработана жидкая, скорректированная лекарственная форма парацетамола – суспензия, в которой в качестве ПАВ использован глицерин, содержащийся в экстракте солодки густом. Отсутствие токсичности суспензии свидетельствует о ее безопасности при длительном использовании в клинической практике. Таким образом, разработана суспензия стабилизированная натуральным ПАВ, по своей эффективности аналогична препаратам выпускаемым фармацевтическими предприятиями.

1. *Гаевый М.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Петров В.И.* Фармакотерапия с основами клинической фармакологии: Учеб. для учащихся фармацевт. вузов. – Волгоград, 1996. – С. 204–207; 214–216.
2. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Вестник Фармакол. комитета. – 1998. – № 1. – С. 27–2.
3. *Пантюхин А.В., Петров А.Ю.* Разработка и изучение стабильности фармацевтических эмульсий на примере эмульсии винилина // Вестн. новых медицинских технологий (Тула). – 2005. – Т. 12, № 3–4. – С. 102.
4. *Решетько О.В., Луцевич К.А., Семибратова А.М. и др.* Регуляторный статус и проблема безопасности средств растительного происхождения // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 30–33.
5. *Решетько О.В., Луцевич К.А., Рыженкова И.Г. и др.* Фармакоэпидемиологическая оценка безопасности фитопрепаратов и пути минимизации риска их лекарственных взаимодействий // Клин. фармакол. и тер. – 2009. – Т. 18, № 5. – С. 74–80.

К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев

Изучение влияния соединения МИКС-8 и каптоприла на показатели работы сердца у крыс с хронической сердечной недостаточностью

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным,

тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность клинически выраженной ХСН увеличивается, особенно среди лиц пожилого возраста, и составляет в развитых странах мира около 1–2% среди населения в целом и от 10 до 25% среди лиц старше 65 лет [1, 2].

Цель – оценить наличие и выраженность кардиопротекторного действия производного фенотиазина соединения МИКС-8 и препарата сравнения каптоприла в условиях экспериментальной ХСН на крысах линии Wistar при и курсовом введении.

Материал и методы. Изучение влияния соединения МИКС-8 при ХСН проводили на наркотизированных (хлоралгидрат, 350 мг/кг внутривенно) крысах при курсовом введении (14 дней).

Для моделирования ХСН всем крысам подкожно вводился изадрин (изопротеренола гидрохлорид, «Sigma – Aldrich», США) в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом 24 ч [3–5].

Исследования проведены на 24 крысах линии Wistar: 3 серий по 6 крыс в каждой. 1-серия – наркотизированные животные, которым дважды подкожно вводился изадрин (контроль); 2-серия – наркотизированные крысы с ХСН, которым в течение 14 дней вводили вещество МИКС-8 в дозе 1 мг/кг (1/3000 от максимально введенной); 3-серия – наркотизированные животные с ХСН, которым в течение 14 дней вводили каптоприл в дозе 0,1 мг/кг (1/3000 от среднесмертельной). Эффекты соединения МИКС-8 сравнивали с препаратом сравнения каптоприлом и контролем (наркотизированные крысы с ХСН), эффекты каптоприла – с контролем (наркотизированные крысы с ХСН).

Статистическую обработку полученных результатов производили по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ для парных и непарных выборок по критерию Стьюдента [6].

Результаты. При исследовании показателей работы сердца в условиях экспериментальной ХСН при курсовом введении в течение 14 дней соединения МИКС-8 и препарата сравнения каптоприла у наркотизированных животных, которым дважды подкожно вводили изадрин, были получены следующие результаты.

Так, препарат сравнения каптоприл после 14-дневного «лечения» в дозе 0,1 мг/кг достоверно повышал уровень максимального левожелудочкового давления (МЛЖД) у наркотизированных животных с ХСН на 10% на 10-й, 40–90-й мин эксперимента по сравнению с контрольной группой животных (ХСН). Исследуемое производное фенотиазина – соединение МИКС-8 также привело к повышению уровня максимального левожелудочкового давления, достоверное в течение всего наблюдаемого периода на 20–25% относительно контроля (ХСН) и на 8%

относительно препарата сравнения, что говорит об оптимизации работы сердечно-сосудистой системы в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

При изучении уровня частоты сердечных сокращений было установлено, что МИКС-8 и каптоприл при их курсовом введении вызывают достоверное снижение частоты сердечных сокращений на протяжении всего наблюдаемого периода (на 9 и 11% соответственно).

Исследуемые соединения не вызывают достоверных изменений скорости сокращения и расслабления миокарда ($+dP/dt$ и $-dP/dt$, соответственно) в течение всего наблюдаемого периода.

При исследовании уровня модифицированного ($dP/dt/PD$) и немодифицированного ($dP/dt/PI$) индексов сердца у наркотизированных нормотензивных крыс и крыс, которым вводили изадрин, было установлено, что соединение МИКС-8 вызывает достоверное на протяжении всего наблюдаемого периода повышение индексов сократимости сердца ($dP/dt/PI$ и $dP/dt/PD$) по сравнению с контрольной группой животных (ХСН) (на 48 и 53% соответственно) относительно препарата сравнения (16 и 13% соответственно), что также говорит об улучшении работы сердца.

Каптоприл также вызывает достоверное на протяжении всего наблюдаемого периода повышение индексов сократимости сердца ($dP/dt/PI$ и $dP/dt/PD$) по сравнению с контрольной группой животных (ХСН) на 37 и 35%, соответственно.

При изучении влияния соединения МИКС-8 и каптоприла на динамику изменения конечного диастолического давления было установлено, что соединение МИКС-8 вызывает достоверное снижение уровня данного показателя, начиная с 15 мин эксперимента в среднем на 46–52% относительно контрольной группы животных (ХСН) и на 31–35% относительно препарата сравнения на протяжении всего наблюдаемого периода.

Уровень ИЭЗС у наркотизированных у крыс, которым вводили изадрин достоверно не отличается от данного показателя у нормотензивных крыс.

При исследовании влияния МИКС-8 и каптоприла на динамику изменения индекса энергетических затрат сердца (ИЭЗС) у наркотизированных крыс через 14 дней «лечения» в дозах 1 и 0,1 мг/кг соответственно, после введения 2-ой дозы изадрина было установлено, что каптоприл достоверно снижает уровень ИЭЗС лишь на 15 и 30 мин эксперимента в среднем на 3% относительно исхода. Соединение МИКС-8 не вызывает достоверных изменений уровня данного показателя у наркотизированных крыс после курсового лечения относительно контроля (ХСН).

В контрольном опыте физиологический раствор с добавлением твина-80, при внутрибрюшинном введении в течение 14 дней наркотизированным и бодрствующим животным, не оказывал достоверного изменения регистрируемых показателей работы сердца в течение всего наблюдаемого периода.

Как видно из представленных данных, изучаемое производное фенотиазина – соединение МИКС-8 обладает кардиопротекторным действием в условиях

экспериментальной хронической сердечной недостаточности. Это позволяет рекомендовать его для дальнейшего, более углубленного исследования как потенциального кардиопротекторное средство при ХСН в комплексной терапии.

Выводы. При изучении влияния соединения МИКС-8 и препарата сравнения каптоприла на показатели работы сердечной мышцы у наркотизированных животных после 14-дневного введения в дозах 1 и 0,1 мг/кг было установлено неоднозначное влияние исследуемых соединений на показатели работы сердца в условиях экспериментальной ХСН. Однако новое N-замещенное производное фенотиазина – соединение МИКС-8 обладает выраженным кардиопротекторным действием по сравнению в каптоприлом.

1. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации: данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин [и др.] // Сердеч. недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 112–115.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Сердеч. недостаточность. – 2007. – № 4. – С. 164–171.
3. Влияние дибикора и таурина на мозговой кровоток в постшемическом периоде / А.А. Кулейб [и др.] // Фармация. – 2009. – № 1. – С. 45–47.
4. Саркисян К.Х., Иващев М.Н. Кардиотропные эффекты фенотиазина // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 418–420.
6. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алиева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

С.К. Саханова

Изучение ноотропной активности масляного экстракта из корней девясила в эксперименте

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе (Республика Казахстан)

Актуальность. Поиск новых растительных лекарственных средств с ноотропным действием на мозг с целью повышения интегративных функций является актуальной проблемой фармакологии.

Цель – изучить ноотропное действие масляного экстракта из корней девясила.

Материал и методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах весом 150–180 г, содержащихся в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Масляный экстракт их корней девясила разработан на кафедре фармакологии ЗКГМУ имени М. Оспанова. Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа животных – контрольная, 2-я группа получала подсолнечное масло, 3-я группа – масло девясила. Масляный экстракт вводили внутривенно с помощью атравматичного зонда в дозе 1 мл/кг массы тела, в течение 30 дней. Амнезию вызывали введением скополамина из расчета 0,5 мг/кг внутривенно (согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических

ких веществ [Воронина Т.А. и соавт., 2000]. Масляный экстракт вводили до обучения УРПИ и введения скополамина. Скополамин вводили непосредственно после обучения УРПИ. Воспроизведение УРПИ осуществляли через 24 ч. Регистрировали латентное время захода в опасный отсек камеры и время пребывания в ней.

Результаты. Показано, что масляный экстракт из корней девясила при воспроизведении УРПИ достоверно увеличивает латентное время захода в темную камеру на 24% и уменьшает время пребывания в опасном темном отсеке по сравнению с контролем. Показатели животных, получавших подсолнечное масло, не отличались от контрольных величин.

Выводы. Масляный экстракт из корней девясила оказывает ноотропное действие.

С.К. Саханова

Влияние масляного экстракта их корней девясила на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему при экспериментальной амнезии

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе (Республика Казахстан)

Актуальность. Известно, что мозговые структуры имеют слабую антиоксидантную систему, что делает их более чувствительными к оксидативному стрессу. Поэтому поиск новых средств лекарственной нейропротекции остается актуальной задачей фармакологии.

Цель – изучить антиоксидантное действие масляного экстракта из корней девясила при амнезии.

Материал и методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах весом 150–180 г, содержащихся в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Масляный экстракт их корней девясила разработан на кафедре фармакологии ЗКГМУ имени М. Оспанова. Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа животных – контрольная, 2-я группа – вводили скополамин (модель патологии), 3-я группа получала масло девясила на фоне амнезии. Масляный экстракт вводили внутривенно с помощью атравматичного зонда в дозе 1 мл/кг массы тела в течение 30 дней. Амнезию вызывали введением скополамина из расчета 0,5 мг/кг внутривенно (согласно руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Воронина и соавт., 2000]). Изучали содержание малонового диальдегида (МДА), каталазы и витамина С в крови и ткани мозга.

Результаты. Показано, что при амнезии, вызванной скополамином, происходит накопление первичных продуктов перекисного окисления липидов, а масляный экстракт из корней девясила достоверно снижает уровень МДА в крови и ткани мозга в среднем в 1,5 раза по сравнению с показателями животных 2-й группы и

доводит до контрольных величин. Содержание каталазы, аскорбиновой кислоты достоверно повышается в изученных органах и соответствует контролю.

Выводы. Масляный экстракт из корней девясила оказывает антиоксидантное действие.

**И.И. Семина, А.З. Байчурина, Е.В. Шилова,
Р.И. Тарасова, Р.С. Гараев, М.А. Мухамедьяров,
Е.А. Макарова**

Препарат Капах: новый подход к лечению деменций?

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Приоритетом Казанской фармакологической школы является разработка фосфорсодержащих лекарственных препаратов. Особый интерес представляют препараты, имеющие в своей химической структуре гидразидную, арильную и карбонильную группы – фосфорилацетогидразиды. Эти группы являются биологически активными и присутствуют во многих лекарственных препаратах.

На основе фосфорилацетогидразидов разработан препарат нового поколения – капах (2-хлорэтоксипара-N –диметиламинофенилфосфорилацетогидразид), который в настоящее время находится на стадии завершения доклинических испытаний. Препарат обладает антиамнестическим действием, улучшает обучение у экспериментальных животных, проявляет нейропротекторные и антидепрессивные свойства. Показана высокая эффективность этого препарата при введении даблтрансгенным мышам с болезнью Альцгеймера, а также его способность уменьшать токсичность β-амилоидного пептида.

Капах позиционируется как препарат для лечения деменций нейродегенеративного происхождения (в том числе болезни Альцгеймера), хронической церебрально-сосудистой недостаточности с нарушениями памяти и внимания; после травм и интоксикаций и в период восстановления после этих состояний; для лечения депрессий; для повышения устойчивости организма при иммунодефицитных состояниях.

Препарат имеет оригинальный механизм действия, который может быть направлен на различные патогенетические звенья, обуславливающие развитие когнитивных, мнестических и других психических нарушений:

- улучшает глутаматергическую передачу через глициновые стрихниннечувствительные участки NMDA-рецепторов;
- взаимодействует с нейрокининовыми рецепторами, подобно нейропептиду субстанции P;
- проявляет антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства.

В настоящее время на примере производных фосфорилированных карбоновых кислот нами разрабатываются новые технологии поиска потенциальных лекарственных средств с использованием комплек-

сного анализа компьютерного моделирования связи «структура–активность», что позволит осуществить обоснованный прогноз и дизайн новых молекул биологически активных и безопасных веществ среди фосфорсодержащих препаратов.

А.В. Сергиенко, М.У. Алиева

Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на экспериментальный ulcerогенез слизистой оболочки желудка

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Язвенно-эрозивное поражение желудка и дуоденума как причина, либо следствие патологии других органов и систем, характеризует последовательность образования морфологических и функциональных нарушений ЖКТ, приводящая к эндоэкологическому дисбиозу, снижению тканевой резистентности и индукции системного иммунитета [1, 5].

Язвенная болезнь поражает людей наиболее активного, трудоспособного возраста, обуславливая временную, а иногда и стойкую утрату трудоспособности. В связи с омоложением патологии, хроническим рецидивирующим течением, возможностью опасных для жизни осложнений и снижением эффективности лечения язвенно-эрозивная патология представляет серьезную проблему современной фармакологии, клиники и общества в целом. Предотвращение язвенно-эрозивного дефекта слизистой оболочки желудка и дуоденума на раннем этапе является важной проблемой современной фармакологии, клинически и экономически оправданным действием. Язвенные поражения слизистой оболочки сопровождаются иммунодефицитными процессами. Иммунотропные препараты нивелируют этот дефицит, что способствует более быстрому восстановлению поврежденной ткани. В фармакотерапии патологии ЖКТ большое значение придается средствам, повышающим резистентность слизистую оболочку желудка и кишечника.

Данное обстоятельство определяет необходимость изучения влияния иммунотропных препаратов на развитие ulcerогенеза [1, 4].

В этой связи, целесообразно изучение гастропротекторной активности иммуномодулятора биотехнологического происхождения глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП).

Цель работы – изучение влияния иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ликопида) на экспериментальный ulcerогенез слизистой оболочки желудка крыс и мышей.

Материал и методы. Эксперименты проводили на белых крысах линии Wistar массой 220–240 г и белых неимбредных мышцах массой 21–22 г согласно руководству по исследованию лекарственных препаратов в эксперименте [3]. Субхроническое повреждение слизистой оболочки желудка вызывали введением кры-

сам в желудок 150 мг/кг кислоты ацетилсалициловой дважды с интервалом в 4 ч. Через 3 ч после индукции ulcerогенеза, вводили приготовленную взвесь таблеток ликопида (ГМДП) в теплой воде. По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации под легким эфирным наркозом, вскрывали брюшную полость, извлекали желудок, вскрывали по малой кривизне, промывали в теплом растворе Рингера–Локка. Ишемическую гастропатию моделировали по Н. Shay et al. (1945), что выражалось в полной 3-часовой перевязке лигатурой пилорической части желудка крыс. Проводили макроморфологическое исследование слизистой оболочки желудка. Результаты эксперимента фиксировали цифровым микрофотографированием. Острое симпатолитическое повреждение слизистой оболочки желудка мышшей вызывали интрагастральным введением адельфана эзидрекс. Адельфан вводили мышам перорально, в дозе 2,5 мг/кг в водном растворе с последующим охлаждением животных до 7 °С в течение 2 ч. Исследуемый препарат вводили при данном повреждении желудка через 3 ч после воздействия ulcerогена. Контрольная группа получала раствор Рингера–Локка. Через 24 ч вскрывали желудки по *curvatura ventriculi minor*, проводили подсчет количества, площади и массы язвенно-эрозивных образований, массы желудка. Изучаемый препарат ГМДП (ликопид) применяли в дозировке, исходя из рекомендаций по применению препарата 10 мг и 1 мг 1–2 раза в день на человека весом 70 кг. Для адекватности проведения эксперимента использовали коэффициент межвидового переноса доз с организма человека на животного. Человек получает 0,3 мг на 1 кг, при использовании 20 мг ГМДП в сутки и 0,03 мг на 1 кг при использовании 1 мг 2 раза в сутки. Использовали коэффициент межвидового переноса доз на мышь 11,8, и на крысу 5,9, таким образом, экспериментальная доза составила: 3,37 мг/кг (большая доза) и 0,37 мг/кг (малая доза) при использовании мышей. Крысам вводили 1,7 мг/кг (большая доза) и 0,17 мг/кг (малая доза). Результаты фиксировали QX3tm Computer Microscope. Расчеты проводили с применением t-критерия Стьюдента (Microsoft Excel Ver 9, 2000).

Результаты. На модели острого стероидно-этанолового повреждения слизистой оболочки желудка ГМДП (ликопид) оказывал лечебное действие, при этом в дозе 1,7 мг/кг практически полностью отсутствовали язвы и эрозии на 99,18%, а в дозе 0,17 мг/кг на 82,99% предотвращая язвообразование. Средняя масса желудка контрольных животных (с моделированной язвой, не получивших лечения) составила всего 600,0±10,45 мг. Вес язвенных повреждений суммарно был равен 40,17±0,4 на 1 животное при площади 6,37±0,4 мм² и количестве язвенных дефектов 4,66±0,4 шт. на 1 желудок. Лекарственное средство растительного происхождения с выраженными, изученными и описанными иммуностимулирующими свойствами – облепиховое масло проявило некоторый гастропротекторный эффект, масса желудка при

приеме облепихового масла снизилась незначительно: лишь на 5,35%.

Синтетический иммуномодулирующий препарат метилурацил обусловил достоверное снижение мышечного слоя желудка более выражено на 15,37% ($p < 0,05$), при этом масса желудка группы животных, получивших на фоне иммунодепрессивной язвы метилурацил, составила $1058,33 \pm 0,1$ мг. Официальный противоязвенный препарат ранитидин массу желудка достоверно понизил на 5,49% и не предотвратил образование язвенных дефектов.

Проведенный эксперимент показал, что у животных с подострой НПВС-индуцированной язвой (аспирином), не получивших лечение (контроль, раствор Рингера-Локка), слизистая оболочка желудка была гиперемирована, наблюдались геморрагии, множественные эрозии, покраснения и язвенные поражения всей поверхности слизистой оболочки, достаточно глубокие и обширные по площади. Это согласуется с результатами обследований в клинике у больных, которые вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты [7]. Средняя масса желудка контрольных животных (с моделированной язвой, не получивших лечения) составила всего $1001,0 \pm 10,5$ мг. Вес язвенных повреждений суммарно был равен $25,33 \pm 0,34$ на 1 животное при площади $4,04 \pm 0,14$ мм² и количестве язвенных дефектов $3,83 \pm 0,3$ шт. на 1 желудок. Слизистая оболочка животных, получивших ГМДП в дозе 1,7 мг/кг, имела равномерную розовую окраску без выраженных поражений слизистой оболочки, петехий. В среднем отмечалось по 0,5 язвы на 1 желудок, площадь 0,1 мм², вес 0,3 мг. Вес желудка составлял в среднем $1066,7 \pm 8,4$ мг. Слизистая оболочка животных, получивших метилурацил, имела темно-розовый, местами переходящий в светло-красный цвет, наблюдались петехии, местами глубокие, одиночные, рассыпью. Вес желудка составлял $1008,3 \pm 0,8$ мг, вес язв – $9,83 \pm 0,6$ мг, площадь – $3,04 \pm 0,4$, количество – $7,1 \pm 0,04$ язв на желудок. Слизистая оболочка животных, получивших облепиховое масло, имела достаточно здоровый вид, язвенные дефекты преимущественно небольшие, в виде мелких, вкраплений. Вес желудка – $1141,67 \pm 0,11$ мг, вес язв – $9,67 \pm 0,2$ мг, площадь – $2,75 \pm 0,08$ мм², $6,2 \pm 0,3$ дефектов на желудок. Слизистая оболочка животных, получивших ранитидин, имела розовый, цвет, местами более яркий оттенок, наблюдались эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и дуоденума. Средняя масса желудка – $1075,0 \pm 0,75$ мг, вес язв – $6,5 \pm 0,4$ мг в среднем, площадь – $2,13 \pm 0,12$ мм², количество – 4,67 мелких язвенно-эрозивных образований на 1 желудок. Следует отметить, что язвенные образования отмечались мелкие и поверхностные, количество их $4,67 \pm 0,1$ штук, тогда как в контроле $3,83 \pm 0,08$ язвы крупного размера и глубокие. При моделированной НПВС-гастропатии введение иммуномодулятора ГМПД (ликопида) в терапии язвенно-эрозивного поражения желудка обеспечило картину наиболее благоприятную. Слизистая оболочка опытных групп животных, получивших изучаемый препарат, имела состояние разной степени угнетения

язвенно-эрозивного саногенеза, но, тем не менее, язвы были не глубокими и носили в большинстве своем поверхностный характер. Выявлен дозозависимый эффект ГМДП. На модели подострой аспириновой гастропатии эрозивные поражения слизистой оболочки желудка крыс, получивших ГМДП 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.

При использовании модели адельфановой язвы мышей слизистая оболочка группы контроль имела нездоровый вид с достаточно глубокими и обильными эрозивными поражениями. Средняя масса желудков в этой серии животных составила $210,83 \pm 0,01$ мг. Площадь язв составила $1,42 \pm 0,004$ мм², количество $5,5 \pm 0,24$ шт. на желудок и общий и вес $9,13 \pm 0,4$ мг. Слизистая оболочка животных, получивших ГМДП 1,7 мг, имела здоровую, нежно-розовую окраску, без эрозивных поражений и петехий. Средняя масса желудков – $220,0 \pm 0,5$ мг. Площадь язв составила $1,375 \pm 0,3$ мм², количество – $3,1 \pm 0,2$ шт. на желудок и общий вес – $3,2 \pm 0,02$ мг. Такие же показатели площади и веса отмечались у животных, получивших ГМДП в 10 раз меньшую дозировку. Площадь язв в этой группе была несколько выше: $1,75 \pm 0,03$ мм². Слизистая оболочка животных, получивших метилурацил, имела розовый вид с небольшими эрозивными поражениями неглубокими. Средняя масса желудков – $210,83 \pm 0,6$ мг. Площадь язв составила $1,33 \pm 0,06$ мм², количество – $2,67 \pm 0,07$ шт. на желудок и общий вес – $7,5 \pm 0,08$ мг. Слизистая оболочка животных, получивших облепиховое масло, имела нежно-розовую окраску с редкими, точечными, темно-розовыми или светло-красными язвочками. Средняя масса желудков – $211,67 \pm 0,8$ мг. Площадь язв составила $0,65 \pm 0,04$ мм², количество – $2,33 \pm 0,07$ шт. на желудок и общий вес – $2,83 \pm 0,03$ мг. Слизистая оболочка животных, получивших ранитидин, имела розовый, не совсем здоровый вид, с эрозивными поражениями, как поверхностного характера темно-розового цвета, так и достаточно глубокими темно-красного цвета. Площадь язв составила $0,92 \pm 0,01$ мм², количество – $3,33 \pm 0,02$ шт. на желудок и общий вес – $5,67 \pm 0,30$ мг. При адельфан-индуцированной гастропатии, установлено, что на трофику желудка все исследуемые препараты практически не оказали влияния, тогда как на язвообразование ГМДП в обеих дозах проявил снижение на $\frac{2}{3}$ по весу язв. Однако по площади язвообразования изучаемый препарат уступал ранитидину и облепиховому маслу.

Ишемическую гастропатию моделировали лигированием привратника крыс. При данной модели фактором агрессии выступает собственные протеолитические ферменты и желудочный сок [6]. Отсутствие оттока в виде механического препятствия потенцирует агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка, и образуются пептические язвы. Слизистая оболочка нелеченных животных, (контрольная группа), имела болезненный вид с довольно глубокими и обильными язвенно-эрозивными дефектами, иногда слизистая была полностью ими покрыта. Средняя масса в этой

группе животных составила желудков $950,0 \pm 0,65$ мг, вес язвенных повреждений составил $113,33 \pm 0,7$ мг, что составляет 11,9% всей площади слизистой оболочки. Площадь язв в абсолютных единицах составила $11,5$ мм², количество язвенных дефектов $8,0 \pm 0,4$. Слизистая оболочка животных, получивших ГМДП (ликопид) в большой дозе 1,7 мг/кг, что эквивалентно 10 мг человеку, имела практически здоровый вид, без петехий и язвенных образований. Масса желудков $1500,0 \pm 0,5$ мг, количество язв на 1 желудок $4,0 \pm 0,03$ шт., при этом площадь их составила $1,8 \pm 0,09$ мм² при весе $8,3 \pm 0,3$ мг. Это составляет 0,5% изъязвления слизистой оболочки желудка. Животные, получившие дозировку ГМДП в 10 раз меньше, имели незначительные эрозивные образования, поверхностные по характеру, отмечалась небольшая припухлость слизистой оболочки. Средняя масса желудков составила $1350,0 \pm 0,9$ мг. Количество и площадь язвенных поражений было больше: $5,8 \pm 0,1$ шт. и $2 \pm 0,03$ мм² на желудок, но вес язвенных дефектов был меньшим, т.е. язвы имели поверхностный характер: $2,2 \pm 0,04$ мг, в процентном отношении к весу всего желудка это составляет 0,37%. Слизистая оболочка группы животных, получивших синтетический иммуномодулятор метилурацил, имела розовый вид с эрозивными повреждениями поверхностными и небольшими. Средняя масса желудков в этой группе составила $1500,0 \pm 0,6$ мг. Вес язвенных поражений $5,17 \pm 0,08$ мг (0,34% от всей массы желудка). Площадь поражения составила $1,17 \pm 0,01$ мм², количество язв было наименьшим в группе $2,83 \pm 0,04$ на 1 желудок. Слизистая оболочка животных, получивших облепиховое масло, имела нежно-розовую окраску с частичными очагами воспаления слизистой. Средняя масса желудков $1433,33 \pm 0,8$ мг, вес язвенных поражений равнялся таковому в предыдущей серии и составил $5,17 \pm 0,2$ мг это составляет 0,36%. Площадь язв $1,42 \pm 0,07$ мм², количество 3,67 на желудок. Слизистая оболочка животных, получивших ранитидин, имела розовый, не совсем здоровый вид, присутствовали эрозивные поражения в количестве $3,5 \pm 0,05$ на 1 желудок и площадь их $1,29 \pm 0,01$ мм². Средняя масса желудков $1400,0 \pm 0,4$ мг, язвенных поражений $5,7 \pm 0,3$ мг, это составило 0,36%. На модели пептической язвы (ишемия привратника), снижалось язвообразование на 92,94% в дозе 1,7, а в дозе 0,17 на 95,56%, превосходя показатели ранитидина, метилурацила и облепихового масла по площади поражения. Но по количеству язв ГМДП проигрывает препаратам сравнения за счет мелких язв и петехий. При пептической язве ГМДП сохранил трофику желудка практически полностью.

Обсуждение. На модели острой стероидно-этаноловой патологии слизистой оболочки желудка установлено наряду с известным иммуномодулирующим эффектом выраженное гастропротекторное действие препарата ликопид (ГМДП). При неотвратимости факторов агрессии и иммунодепрессии в качестве средства гастропротекторной фармакотерапии можно порекомендовать ГМДП, для обеспечения гастропротективного эффекта без отрицательного влияния

на трофику и иннервацию желудка, состояния его мышечной системы и слизистой оболочки. На основании полученных результатов на модели подострой НПВС-гастропатии, индуцированной введением кислоты ацетилсалициловой, можно сделать предположение о целесообразности применения ликопида в клинической практике как профилактического средства пациентам с пониженной резистентностью слизистой оболочки желудка, вынужденным длительное время принимать противовоспалительные препараты.

Модель адефлан-индуцированной гастропатии адекватна клинической ситуации, когда человек вынужден длительное время (месяцы и годы) принимать антигипертензивные, симпатолитические лекарственные препараты. Установлено, что на язвообразование ГМДП в обеих дозах проявил снижение на $2/3$ по весу язв. Однако по площади язвообразования при использовании данной модели изучаемый препарат уступал ранитидину и облепиховому маслу.

При пептической язве ГМДП 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.

Таким образом, все выше сказанное позволяет сделать вывод о перспективности дальнейших исследований влияния ГМДП (ликопида) на репаративные процессы и экспериментально обосновать его использование для лечения и профилактики язвенного поражения желудка.

Выводы

1. Полученные результаты показали возможность применения ГМДП (ликопида) в качестве лечебного и профилактического средства для фармакотерапии язвенной болезни и воспаления желудка и кишечника.

2. Определена зависимость фармакологического эффекта от дозы. На всех моделях язвенно-эрозивного поражения ГМДП (ликопид) снижал дистрофические процессы в желудке, предупреждая падение его веса при ulcerogенезе; снижал по количеству и характеру язвенно-эрозивные повреждения при экспериментальном ulcerogенезе.

3. Препарат можно отнести к группе средств, повышающих регенеративную активность слизистой оболочки желудка и резистентность к факторам агрессии.

1. Иммуногенетические аспекты язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитов у детей / Л.Ф. Казначеева, В.В. Торгалло, А.В. Шевченко и др. // Омский науч. вестн. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 245–247.
2. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации // РМЖ. – 2006. – № 25. – С. 1769–1778.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. – 398 с.
4. Сергиенко А.В., Алиева М.У., Самтиева К.Т., Иващев М.Н. Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2009 – № 8 (113). – С. 68–74.
5. Сергиенко А.В., Алиева М.У. Фармакологическое исследование иммуномодуляторов при экспериментальной патологии желудка и дуоденума // Клин. фармакол. и тер. – 2009. – № 6. – С. 246–247.

6. Яковенко Э.Л., Яковенко А.В., Агафонова И.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 62–67.
7. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi A.J. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID ulcers // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 55–59.

А.В. Сергиенко, И.А. Савенко

Протекторный эффект когитума при экспериментальной гастропатологии

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрав», кафедра фармакологии (Россия)

Когитум (двукальциевая соль ацетиламиноянтарной кислоты) – монокомпонентный аминокислотный препарат, синтетический аналог аспарагиновой кислоты, соответствующий ей по механизму биологического действия в организме. Аспарагиновая кислота относится к неэссенциальным аминокислотам и является биоспецифическим соединением [8]. Применяется когитум в комплексной терапии нарушений деятельности центральной нервной системы, при астенических состояниях различного генеза. Выпускается в ампулах в виде раствора для приема внутрь [2, 3].

Актуальность. Полученные предварительные результаты по изучению влияния когитума на стероидно-этаноловую гастропатию крыс обнаружили, что процесс моделированного язвообразования снижается в группе опытных животных практически вчетверо по сравнению с нелеченной группой животных. Данное обстоятельство определяет необходимость углубленного изучения когитума на формирование язвенно-эрозивных повреждений стероидной, нестероидной, ишемической этиологии [6, 11]. В особенности важно то, что гастропротекторный эффект когитума сопровождается выраженной нейропротекторной активностью. Это определяет цель настоящего исследования.

Цель – фармакологическое обоснование изучения протекторного действия когитума на моделях гастропатологии лабораторных животных.

Материал и методы. Эксперименты проводили на белых крысах линии Wistar. Острую стероидно-этаноловую гастропатию крыс моделировали однократным внутрижелудочным введением преднизолона 20 мг/кг, растворенного в 80% этаноле, в объеме 8 мл/кг [5]. Алкоголь 80% концентрации моделирует фактор агрессии, стероидный гормон в виде таблеток преднизолона обеспечивает иммунодепрессию. Глюкокортикоиды предотвращают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и дуоденума, что приводит к трансформации свойств желудочной слизи, нарушению микроциркуляции в стенке желудка, и, кроме того, вследствие антипролиферативного действия тормозят процессы регенерации и репарации в слизистой оболочке. Через 3 ч после индукции ульцерогенеза, вводили когитум в экспериментальных дозах 1,0, 2,0, 3,0 мл/кг веса крысы, контроль раствор Рингера–Локка. Через 24 ч вскрывали желудка по *curvatura ventriculi minor*, проводили подсчет количества, площади и массы

язвенно-эрозивных образований, массы желудка, объема и кислотности желудочного сока.

Субхроническое повреждение слизистой оболочки желудка вызывали введением крысам в желудок 150 мг/кг кислоты ацетилсалициловой дважды с интервалом в 4 ч. Через 3 ч после вторичного введения аспирина, вводили когитум в экспериментальной дозе 1,0, 2,0, 3,0 мл/кг веса крысы, контроль раствор Рингера–Локка. Через сутки желудка извлекали, проводили подсчет количества, площади и массы язвенно-эрозивных образований, массы желудка, объема и кислотности желудочного сока. В данной модели находит отражение ситуация, когда человек получает терапию нестероидными противовоспалительными препаратами курсом 1 неделю и получает НПВС-гастропатию.

Повреждение желудка по Н. Shay et al. (1945) (ишемическую гастропатию) моделировали полной 3-часовой перевязкой лигатурой пилорической части желудка крыс, препарат вводили за 24 ч. Под наркозом асептически производили срединную лапаротомию и накладывали лигатуру на проксимальную часть двенадцатиперстной кишки. Через 3 ч животных подвергали эвтаназии, желудок извлекали, проводили сбор образцов желудочного содержимого. Измеряли массу желудка, объем желудочного содержимого и его кислотность. Интервал между введением исследуемых препаратов и оперативным вмешательством по Н. Shay составлял 30 мин [1, 4, 10]. При данной модели фактором агрессии выступают собственные протеолитические ферменты и желудочный сок. Отсутствие оттока в виде механического препятствия потенцирует агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка, и образуются пептические язвы. Модель адекватна состоянию у человека дискинезии желчевыводящих путей, застою желчи, спазму кишечника и обстипации.

Результаты фиксировали QX3^(tm) Computer Microscope. Расчеты проводили с применением *t*-критерия Стьюдента (Microsoft Excel Ver 9, 2000).

Состояние моторной функции желудка и кишечника при введении когитума изучено *in vivo* на беспородных белых мышах массой 20–24 г методом меток. В качестве метки в пищеварительный тракт вводили 10% взвесь активированного угля, приготовленного на 2% слизи картофельного крахмала, в количестве 0,5 мл. Исследуемый препарат вводили за 2 ч до введения активированного угля, однократно через зонд в желудок. Животных подвергали эвтаназии методом цервикальной декапитации под эфирным наркозом через 10 мин после введения угля. Желудок с кишечником извлекали и расправляли последний на стеклянной пластине, затем сантиметровой лентой измеряли общую длину кишечника и «дистанцию» угля. Отношение длины заполненной активированным углем части кишечника к общей длине выражали в процентах и таким образом определяли ускорение или замедление моторики.

Влияние когитума на моторику кишечника *in vitro* проводили на изолированном участке тонкой кишки

крыс длиной 4 см интактного и спазмированного введением раствора ацетилхолина.

Результаты. Масса желудка интактных крыс составляла $1710,0 \pm 25,17$ мг. У животных со стероидно-этаноловой язвой, не получивших лечение (контроль, раствор Рингера–Локка), слизистая оболочка желудка была гиперемирована, по всей слизистой наблюдались геморрагии, четко выраженная васкуляризация, значительные эрозии и язвы, занимающие поверхность практически всего слизистого слоя. Площадь язв и их характер свидетельствовали о выраженном угнетении защитной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Средняя масса желудка составила всего $1017,0 \pm 15,43$ мг, что было снижено на 40,5% по сравнению с нормальными показателями, и это свидетельствует о выраженной атрофии данного органа, о снижении массы мышечного слоя с явным дефицитом обменных процессов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

При моделированной стероидно-этаноловой гастропатии слизистая оболочка желудков животных, получивших когитум в дозе 1,0 мл/кг, имела местами воспаленный вид, с отдельными полосовидными язвенными поражениями количество язв $8,64 \pm 1,1$ шт., средняя масса желудков $1228,0 \pm 22,43$ мг, $pH=5,5 \pm 0,2\%$, объем содержимого $7,2 \pm 0,6$ мл. Когитум (2,0 мл/кг): слизистая оболочка розового цвета, с образованием единичных выраженных язв, воспаление средней глубины, язвы небольшие продольные размером $0,98 \pm 0,2$ мм² количество $3,2 \pm 0,2$ шт. на 1 желудок, $pH=5,0 \pm 0,15\%$, средняя масса желудка $1457,4 \pm 18,7$ мг объем содержимого $0,8 \pm 0,05$ мл. Когитум (3,0 мл/кг): слизистая нежно-розовая, практически без выраженного воспаления, с присутствием поверхностных продольных поражений $pH=4,7 \pm 0,12\%$, средняя масса желудка $1757,41 \pm 25,6$ мг объем содержимого $0,6 \pm 0,03$ мл. Это свидетельствует о более благоприятном воздействии когитума в экспериментальной дозе 3,0 мл/кг без отрицательного влияния на трофику желудка, состояния его мышечной системы и слизистой оболочки.

Изучаемый препарат когитум не уступал препаратам сравнения: облепиховое масло, метилурацил и ранитидин. Метилурацил проявил выраженное гастропротекторное действие, но показатель был существенно ниже когитума по площади язвенных дефектов. Масло облепиховое при моделированной язве проявило выраженный гастропротекторный эффект, превышающий показатели метилурацила и ранитидина как по площади, так и по характеру изъязвлений. Площадь язвенно-эрозивных повреждений на фоне применения облепихового масла составила $11,2 \pm 1,0$ мм² при количестве $2,66 \pm 0,2$ дефекта на 1 желудок. Показатели облепихового масла превышали показатели по площади язвенных поражений метилурацила на 7,82%, ранитидина на 17,11%, но были ниже показателя когитум. В таком случае возможно говорить о том, что когитум и масло облепиховое превышает гастропротективные показатели синтетического регенератора тканей – метилурацила и блокатора H₂-гистаминовых рецепторов ранитидина по количеству и характеру

язвенно-эрозивных повреждений при моделированной патологии желудка. Ранитидин – официальный противоязвенный препарат – проявил следующие показатели: на фоне стероидно-этаноловой язвы желудка крыс площадь язвенных поражений $22,1 \pm 2,0$ мм², в количественном выражении это составило $4,45 \pm 0,7$ язвы на 1 желудок; по количеству препарат уступал, но по площади превышал когитум 3 мл/кг.

При НПВС-индуцированной гастропатии у животных, не получивших лечение (контроль), слизистая оболочка желудка была гиперемирована, наблюдались глубокие и обширные геморрагии, множественные эрозии, покраснения и язвенные поражения всей поверхности слизистой оболочки. Это согласуется с результатами обследований в клинике у больных, которые вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты [7, 9]. Средняя масса желудка контрольных животных составила всего $1000,0 \pm 18,3$ мг. Вес язвенных повреждений суммарно был равен $25,33 \pm 1,98$ на 1 животное при площади $3,83 \pm 0,98$ мм² и количестве язвенных дефектов $6,04 \pm 1,09$ шт. на 1 желудок, $pH=3,4 \pm 0,1\%$, объем содержимого – $0,9 \pm 0,02$ мл.

Слизистая оболочка желудков животных, получивших когитум в дозе 1,0 мл/кг, имела в большинстве своем розовую окраску, но присутствовали эрозивные поражения в виде достаточно глубоких петехий темного цвета ($4,0 \pm 1,5$ шт.), средняя масса желудков – $1335,0 \pm 20,88$ мг, $pH=3,5 \pm 0,3\%$, объем содержимого – $0,9 \pm 0,015$ мл. Когитум (2,0 мл/кг): слизистая оболочка имела нежно-розовую окраску с неглубокими легкими изъязвлениями слизистой $0,87 \pm 0,31$ мм² количество – $2,5 \pm 0,15$ шт., $pH=4,6 \pm 0,2\%$, средняя масса желудка – $1625,0 \pm 23,3$ мг, объем содержимого – $0,5 \pm 0,01$ мл. Слизистая оболочка животных, получивших когитум в дозе 0,3 мл/кг, имела нежно-розовую окраску, без эрозивных поражений и петехий, $pH=4,8 \pm 0,2\%$, средняя масса желудка – $1760,0 \pm 25,8$ мг, объем содержимого – $0,5 \pm 0,01$ мл, что свидетельствует о более благоприятном воздействии когитума в экспериментальной дозе 3 мл/кг без отрицательного влияния на трофику желудка, состояние его слизистой оболочки.

Механическую ишемическую язву моделировали перевязкой привратника и проксимальной части двенадцатиперстной кишки крыс. Слизистая оболочка нелеченных животных (контрольная группа), имела болезненный вид с довольно глубокими и обильными язвенно-эрозивными дефектами, иногда слизистая была полностью ими покрыта. Средняя масса желудков в этой группе животных составила $950,0 \pm 18,9$ мг, вес язвенных повреждений составил $38,33 \pm 2,65$ мг. Площадь язв в абсолютных единицах составила $11,5 \pm 1,26$ мм², количество язвенных дефектов – $8,0 \pm 1,1$, $pH=4,0 \pm 0,2\%$, объем содержимого – $0,7 \pm 0,02$ мл.

Слизистая оболочка животных, получивших когитум в дозе 0,1 мг/кг, имела в большинстве своем розовую окраску, но присутствовали единичные изъязвления слизистой. Средняя масса желудков составила $1570,0 \pm 28,7$ мг, $pH=4,0 \pm 0,2$, объем содержимого – $0,7 \pm 0,015$ мл. Площадь язв в абсолютных едини-

цах составила $1,0 \pm 0,17$ мм². Слизистая оболочка животных, получивших когитум в дозе 0,2 мл/кг, также имела здоровую нежно-розовую окраску, без выраженных эрозивных поражений и петехий. Значение рН = $4,0 \pm 0,1$, средняя масса желудка – $1650,0 \pm 30,4$ мг объем содержимого – $0,68 \pm 0,04$ мл. Слизистая оболочка животных, получивших когитум в дозе 0,3 мл/кг, имела здоровую нежно-розовую окраску без выраженных эрозивных поражений и петехий. Средняя масса желудков – $1721,0 \pm 35,7$ мг, рН = $4,0 \pm 0,13$, объем содержимого – $0,7 \pm 0,03$ мл.

Существенное место в механизмах развития язвенной болезни желудка занимает нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта. Замедление эвакуаторной деятельности при язвенной болезни приводит к увеличению времени контакта желудочного сока со слизистой оболочкой желудка, застою пищи и забросу содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что способствует повреждению участков слизистой оболочки желудка. С другой стороны, чрезмерно скорая эвакуация содержимого из выше лежащих отделов ЖКТ в нижеследующие приводит к различным патологическим процессам. Недостаточно переваренная пища раздражает слизистую оболочку кишечника, что препятствует формированию нормального химуса, это влечет в свою очередь раздражение слизистой оболочки кишечника и следующий за ним синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, синдром мальабсорбции, нарушение микробиотоза толстого кишечника – дисбиоз. Ликвидация нарушений моторно-эвакуаторных компонентов функционирования желудочно-кишечного тракта приводит к ускорению процессов рубцевания. Мы провели исследование влияния различных доз когитума (0,1, 0,2, 0,3 мл/кг) на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта у мышей методом «меток». Когитум обладал прямым дозозависимым обстипационным эффектом: доза препарата 0,1 мл/кг замедляла эвакуаторную активность кишечника мышей на 11,6%; доза препарата 0,2 мл/кг замедляла моторику на 26,8%, доза препарата 0,3 мл/кг на 38,9% по сравнению с контрольными животными. Самый выраженный обстипационный эффект проявился когитума в дозе 0,3 мл/кг, он составлял 38,9%.

Влияние когитума на моторику гладкой мускулатуры тонкой кишки крысы *in situ* изучали на отрезках тонкой кишки крыс длиной 4 см. Один конец кишки фиксировали к неподвижному упору, находящемуся на дне кюветы, другой при помощи нити соединяли с легким рычажком. Рычажок соединен с подвижной шторкой, изготовленной из тонкой фольги. Для регистрации перистальтических сокращений изолированного участка кишки использовали фотоэлектрический датчик, соединенный с самопишущим прибором КСП-1. Кювету с изолированным участком тонкого кишечника крысы заполняли стандартным объемом раствора Рингера и термостатировали при 37 °С. Сокращения и движения кишки передавались на подвижный рычажок, который в свою оче-

редь перемещал шторку фотоэлектрического датчика, изменяя световой поток лампочки, закрепленной перед фотодатчиком. Сигнал с фотоэлектрического датчика передавался на самописец и фиксировался на бумажной ленте. Изучали действие когитума на тонус мускулатуры интактного участка изолированного кишечника, а также на спазмированный кишечник. Для моделирования кишечного спазма использовали ацетилхолин в рекомендуемой концентрации 1:2 000 000. Когитум в дозе 0,1, 0,2, 0,3 мл вводили в раствор, омывающий отрезок кишечника. Спазмолитическую активность оценивали в условных единицах, принимая пределы измерения прибора от 0 до 100. Под влиянием когитума тонус изолированного отрезка интактного кишечника достоверно снижался: при введении 0,1 мл на 18,75%, 0,2 мл на 28,3%, 0,3 мл на 48,0%. Влияние на возникновение ацетилхолинового спазма наибольшее, хотя и незначительное, препарат оказал в дозе 0,3 мл.

Выводы. Когитум проявляет выраженный гастропротекторный эффект при экспериментальной патологии на слизистую оболочку желудка и на моторику кишечника. Действующее вещество – ацетиламиноянтарная кислота обеспечивает противовоспалительное, регенеративное и метаболическое действие на моделированное язвенно-эрозивное повреждение слизистой оболочки желудка крыс. Гастропротекторный эффект когитума достоверно выше зарегистрированных препаратов сравнения регенеративного, метаболического и антисекреторного типа действия (метилурацил, облепиховое масло и ранитидин). Как средство профилактики язвенной болезни на этапе формирования язвенно-эрозивного дефекта сразу после воздействия фактора агрессии более рационально применение средства метаболического типа действия, стимулирующего обменные процессы слизистой оболочки желудка и предотвращающего язвообразование независимо от типа альтернативного агента – препарата на основе ацетиламиноянтарной кислоты – когитум.

1. Барнаулов О.Д., Маничева О.А., Комисаренко Н.Ф. Сравнительная оценка влияния некоторых флавоноидов на альтерацию стенки желудка у резерпиновых мышей // Хим.-фарм. журн. – 1993. – № 8. – С. 946–951.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: клинико-фармакологический справочник практического врача. 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Нева, 2005. – 896 с.
3. Гаврилова С.И., Жариков Г.А. Галантамин (реминил) в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – № 12. – С. 59–65.
4. Звартау Э.Э., Рысс Е.С. Фармакотерапия гастродуоденальных язв. – СПб.: Наука, 1992. – 174 с.
5. Зупанец Н.Б. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. ... в форме науч. докл. д-ра мед. наук. – Купавна, 1993. С. 42–43.
6. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: Медпресс, 2001. – 170 с.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клини. рекомендации // РМЖ. – 2006. – № 25. – С. 1769–1778.
8. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. 2-е рус. изд-е / Под ред. Ч. Кэри, Х. Ли, К. Вельте: Пер. с англ. – Практика; Липпинкотт, 2000. – 879 с.
9. Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi A.J. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID ulcers // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 55–59.
10. Lieber C.S. Medical disorders of alcoholism // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1058–1065.
11. Serotonin causes acute gastric mucosal injury in rats, probably via 5HT_{1D} receptors / Gidner S. [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 1995. – Vol. 76. – P. 237–240.

**А.В. Сергиенко, М.В. Шемонаева, М.П. Нефедьева,
Т.А. Лысенко**

Перспективы изучения фармакологической активности масла шиповника при экспериментальной патологии

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздравра», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Неуклонный и повсеместный рост заболеваемости, случаев сочетанной патологии, персистенции и хронизации процессов, формирование полирезистентности к лекарственным препаратам можно оценивать как свидетельство снижения адаптационных систем организма и потребности в препаратах с полимодальным механизмом действия растительного происхождения [4].

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 в народной и в научной медицине, однако в связи с появлением новых методик и новейшего аналитического оборудования они 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. Таким растением является шиповник (*Rosa*). Шиповник – род дикорастущих растений семейства розовые. Плоды шиповника употребляют в свежем виде, в виде чая, напара, отвара, сиропа, сока, джема. Используется в ликеро-водочной, эфирно-масличной промышленности. Масляный экстракт и масло шиповника используют наружно при трофических язвах, некоторых заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Для научно доказанного фармакологического обоснования применения масла шиповника в качестве средства проявляющего лечебный и профилактический эффект при язвенно-эрозивном поражении слизистой оболочки желудка и дуоденума, при заболеваниях кожи и патологии печени, необходимо провести ряд экспериментальных исследований на различных моделях патологии лабораторных животных.

Цель – фармакологическое обоснование гастропротекторного, гепатопротекторного и дерматопротекторного действия масла шиповника при экспериментальной патологии лабораторных животных.

Материал и методы. Стандартные и модифицированные методы *in vivo* на крысах, мышах; модели гастропатии: стероидно-этаноловая, НПВС-индуцированная, стрессорная, ишемическая язва (механическое лигирование, фармакологическая ишемия);

модели кожной патологии крыс: острое экссудативное воспаление (отек каолиновый, гистаминовый, каррагениновый), асептическое пролиферативное воспаление (имплантация ватной гранулемы), линейная кожная рана, ожоговое повреждение контактным способом. Гепатопатия, индуцированная химическим ядом (тетрахлорметан) и лекарственными препаратами (парацетамол, индометацин). Эксперименты проведены на белых крысах линии Вистар массой 220–230 г. Всего проведено 18 серий исследований по 8 животных в каждой серии. В контрольной серии животным вводили физиологический раствор. Применяли масло шиповника в трех дозах 0,1, 1,0 и 10 мл/кг массы тела животных. Расчеты результатов с применением *t*-критерия Стьюдента (Microsoft Excel Ver 9, 2000) [2, 5].

Результаты. Скрининговые экспериментальные исследования на крысах линии Вистар показали, что масло шиповника при наружном и пероральном назначении обладает дозозависимой биологической активностью на моделях кожной патологии крыс: острое экссудативное воспаление (отек каолиновый, гистаминовый, каррагениновый), асептическое пролиферативное воспаление (имплантация ватной гранулемы), линейная кожная рана, ожоговое повреждение контактным способом. Площадь поражения при приеме масла шиповника уменьшается на 19–78% быстрее по сравнению с контрольными опытами. Особенно эффективно масло шиповника при ожоговой травме у экспериментальных животных.

На моделях гастропатии: стероидно-этаноловая, НПВС-индуцированная, стрессорная, ишемическая язва (механическое лигирование, фармакологическая ишемия) масло шиповника эффективно при пероральном применении во всех дозах. Однако наибольший терапевтический эффект регистрировали при назначении в дозе 10 мл/кг. Площадь и количество язв уменьшалась на 26–58% по сравнению с контролем.

При гепатопатиях, индуцированных химическим ядом (тетрахлорметан) и лекарственными препаратами (парацетамол, индометацин) масло шиповника оказывало достоверный терапевтический эффект в дозах 1,0 и 10,0 мл/кг при курсовом применении в течение 14 и 28 суток. Гистологическое изучение ткани печени показало, что эффективность масла шиповника на 44–58% выше по сравнению с контролем, где назначали физиологический раствор.

Масло шиповника обладает регенеративными и гидратационными свойствами, в результате чего наблюдается нормализация репаративных процессов слизистой оболочки желудка, кожи и печени при моделированной патологии у крыс.

Шиповника масло (*Rose hip, Oleum Rosae*) содержит комплекс биологически активных веществ, определяющих фармакологическую направленность исследований. Витамин F обладает выраженным стимулирующим эффектом на трофику кожи, деятельности терморесепторов, повышает тургора и эластичности кожи. Каротиноиды, токоферолы, витамин C улуч-

шают синтез коллагеновых волокон, пролиферацию и регенерацию клеток эпидермиса, а также накопление в коже жирных кислот, ненасыщенных липидов и мукополисахаридов, повышают иммунитет кожи, оказывают антиоксидантное и УФ-протекторное действие. Фитостерины с эстрогеноподобной активностью, насыщая кожу незаменимыми жирными кислотами (линолевая – 47% и линоленовая – 33%). Урсоловая кислота обладает противовоспалительной и ангиопротекторной активностью, является ингибитором эластазы, что препятствует разрушению эластина, нейтрализует действие свободных радикалов. Масло шиповника стало широко применяться сравнительно недавно, поэтому необходимо экспериментально доказанное фармакологическое обоснование применения масла шиповника для коррекции моделированной патологии экспериментальных животных [1].

В последние годы проблема перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус организма привлекают к себе активное внимание. В нормальных условиях жизнедеятельности многие важные метаболические и физиологические процессы протекают с образованием свободных радикалов. Они участвуют в аккумуляции и биотрансформации энергии, обеспечивают детоксикацию некоторых чужеродных соединений, принимают участие в работе системы неспецифической иммунологической защиты организма. В норме интенсивность процессов свободнорадикального окисления поддерживается на определенном уровне сложной системой антиоксидантной защиты, включающей в себя целый ряд витаминов, ферментов, микроэлементов, аминокислот, некоторые гормоны (тироксин, эстрогены). В физиологических условиях перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита представляют собой единую систему, находящуюся в состоянии динамического равновесия, способную к саморегуляции. Загрязнение внешней и внутренней среды организма токсическими веществами, постоянные психоэмоциональные стрессы, значительные физические нагрузки, употребление в пищу большого количества рафинированных углеводов и животных жиров приводит к истощению систем естественной антиоксидантной защиты и чрезмерной активности свободнорадикального окисления. Свободные радикалы, вступая в химические реакции, повреждают ферментные системы, липиды, белки, нуклеиновые кислоты, приводят к нарушениям функций клеток, их считают виновниками многих острых и хронических заболеваний, в том числе атеросклероза, сердечно-сосудистых, онкологических, преждевременного старения организма, сокращения продолжительности жизни. Поддержание систем антиоксидантной защиты организма на оптимальном уровне функционирования играет важную роль для профилактики и оздоровления. В этом отношении большие надежды возлагаются на антиоксиданты растительного происхождения, поскольку они обладают большим сродством к тканям человеческого организма, как правило, малотоксичны, при разумном использовании не вызы-

вают передозировки. Высокое содержание и оптимальное соотношение моно- и полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, жирорастворимых витаминов, обладающих липотропным действием, позволяют рекомендовать включение масла шиповника в оздоровительные диеты для профилактики нарушений липидного обмена и использовать его в лечебном питании больных гепатозами, ожирением и атеросклерозом [1, 3, 4]. Приведенный состав масла шиповника и основной механизм действия привели к положительным эффектам в данном экспериментальном исследовании.

Выводы

1. Масло шиповника оказывает гастропротекторный, гепатопротекторный и дерматопротекторный эффекты у экспериментальных животных.
2. При курсовом применении масла шиповника выявлен дозозависимый эффект.
3. Дальнейшее экспериментальное исследование масла шиповника перспективно при моделируемых патологиях у экспериментальных животных.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. – М., 2009. – 828 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М., 2000. – 398 с.
3. *Сергиенко А.В., Алиева М.У., Самтиева К.Т., Ивашев М.Н.* Влияние метронидазола и ликопида на экспериментальное воспаление / Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2009 – № 8 (113). – С. 68–74.
4. *Сергиенко А.В.* Исследование противовоспалительного действия гастробиола / Экспер. и клин. фармакол. – 2006. – № 2. – С. 37–39.
5. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алиева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.

Т.А. Скоробогатова, М.Н. Ивашев

Изучение антиаритмического действия лидокаина на моделях тахиаритмий

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Появление большого числа антиаритмических средств, оказывающих влияние на различные электрофизиологические нарушения у больных с различными формами аритмий, связано с расширением и углублением знаний о причинах возникновения и механизмах аритмий и, соответственно, о способах их диагностики и лечения. Известно, что лидокаин, относящийся к антиаритмическим препаратам подкласса IV и обладающий местноанестезирующим действием на мембраны кардиомиоцитов вследствие способности к блокаде ионных натриевых каналов, имеющих быструю кинетику, назначают в случаях возникновения желудочковой экстрасистолии, особенно при остром инфаркте миокарда, а также при аритмиях, возникающих во время хирургических операций или катетеризации сердца [2]. Поэтому определение эффективности антиаритмического действия эталонного препарата IV подкласса лидокаина при

предсердных и желудочковых тахикардиях представляется актуальным в связи рассмотрением новых возможностей применения и разработкой отечественной фармацевтической продукции.

Цель – определить эффективность антиаритмического действия лидокаина на моделях предсердных и желудочковых аритмий в экспериментах на крысах линии Wistar.

Материал и методы. Выбор экспериментальных аритмий производили с учетом электрофизиологических механизмов, участвующих в их формировании. Аритмию с механизмом ранней постдеполяризации моделировали по общей методике с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации – строфангина и хлорида кальция, для уточнения роли катехоламинов в генезе антиаритмического действия исследуемого препарата – адреналин, угнетение калиевой проводимости – с помощью хлорида бария [3, 4]. Эксперименты выполнены на белых крысах обоего пола линии Wistar массой 180–220 г. Аритмии моделировали при помощи внутривенного введения 0,005% раствора адреналина в дозе 0,03 мг/кг, 13 мкг/кг аконитина, 0,025% раствора строфангина К в дозе 0,5 мг/кг, 0,1% раствора бария хлорида в дозе 4 мг/кг и 10% раствора кальция хлорида в дозе 95 мг/кг под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг внутривенно). Частоту сердечных сокращений регистрировали с использованием электрокардиографа ЭКТ04. Исследуемый препарат вводили внутривенно (в яремную вену) в дозах, составляющих $1/25$, $1/100$ от среднесмертельной дозы через минуту после введения аритмогенных агентов. Контрольной группе животных внутривенно (в яремную вену) вводили изотонический раствор хлорида натрия в эквивалентных количествах через минуту после введения аритмогенных веществ. Электрокардиограмму регистрировали во II стандартном отведении. Нарушение ритма контролировали по изменению зубцов электрокардиограммы. За критерий антиаритмического действия лидокаина принимали процентное уменьшение частоты сердечных сокращений и тахикардий с последующим терапевтическим введением анестетика после введения адреналина гидрохлорида, аконитина, строфангина, хлорида кальция и хлорида бария [1, 5]. Статистическая обработка опытов проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых рядов в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

Результаты. Адреналиновая модель аритмии используется для отбора соединений со свойствами антиаритмиков II и IV классов. Аритмогенный эффект катехоламинов связывают, как известно, с увеличением проводимости медленных кальциевых каналов и возникновением эктопической пейсмекерной активности в предсердиях и желудочках [4]. При моделировании адреналиновой аритмии в течение 6–7 мин после введения адреналина у животных возникал пик тахикардии. При этом наблюдалась 100% выживаемость животных. Лидокаин в дозе 1,5 мг/кг уменьшал тахикардию в интервале от 1 до 3 мин на 2,3–2,8%, лидокаин в дозе 6 мг/кг замедлял

частоту сердечных сокращений на 1-й мин на 13,7% и 3-й мин на 7,5% по сравнению с контрольными данными. На 10-й, 15-й, 20-й, 30-й мин эксперимента частота сердечных сокращений оставалась пониженной (полученные данные достоверны, $p < 0,05$).

В основе нарушений ритма, вызванных аконитином, лежит резкое увеличение выхода в миокардиальную клетку ионов натрия и, вследствие этого, возникает политопная экстрасистолия, которую можно сопоставить с аритмией, наблюдающейся в клинических условиях. Поэтому, если изучаемый препарат проявляет высокую активность на этой модели, полагают, что его можно отнести к I классу антиаритмического действия [4]. В течение 15–20 мин после инъекции аконитина при полной выживаемости животных наблюдалась тахикардия. Лидокаин (1,5 мг/кг) в низкой дозе незначительно понижал частоту сердечных сокращений на протяжении 3 мин. В то же время лидокаин (6 мг/кг) в средней дозе тормозил развитие аритмии в течение 5 мин на 5,7–17% по сравнению с контрольными данными (полученные данные достоверны, $p < 0,05$).

В основе нарушений ритма, вызванных строфангином, лежит резкое уменьшение концентрации ионов калия и увеличение содержания свободных ионов кальция в миокардиальных клетках. Вследствие этого происходит задержка постдеполяризации. Нарушения сердечного ритма начинаются с появления брадикардии и блока атриовентрикулярного проведения, на фоне которых появляются сначала отдельные экстрасистолы, которые затем переходят в политопную экстрасистолию, заканчивающуюся обычно фибрилляцией желудочков. Аритмия продолжается 15–20 мин [4]. При исследовании антиаритмической активности изучаемого препарата на строфангиновой лидокаин в дозе 1,5 мг/кг уменьшал тахикардию в течение 2 мин на 7,5%, лидокаин в дозе 6 мг/кг замедлял частоту сердечных сокращений в течение 15 мин на 4,7–17,5% по сравнению с контрольными данными (полученные данные достоверны, $p < 0,05$).

Вызванные хлоридом кальция аритмии являются наиболее тяжелыми и мало поддающимися воздействию антиаритмических средств. Хлорид кальция оказывает прямой эффект на мембрану миокардиальных клеток увеличивая натриевую проводимость и процессы реактивации натриевых каналов. С другой стороны, асинхрония восстановления возбужденности различных миокардиальных волокон и волокон Пуркинье вносит существенный вклад в генерацию аритмий под влиянием повышенной концентрации ионов кальция. На данной модели обычно проявляют активность соединения, относящиеся к I и IV классам антиаритмического действия [4]. Терапевтическое введение лидокаина в дозе 1,5 мг/кг предотвращало увеличение частоты сердечных сокращений на 1 мин после применения хлорида кальция. При увеличении дозы лидокаина до 6 мг/кг частота сердечных сокращений не повышалась относительно исходных данных в течение 10 мин

и существенно не возростала к 30 мин регистрации экспериментальных данных (полученные данные достоверны, $p < 0,05$).

Известно, что бария хлорид способен угнетать калиевую проводимость. Модель аритмии, с использованием хлорида бария считают адекватной для выявления веществ со свойствами класса III антиаритмического действия [4]. При моделировании хлоридбариевой аритмии в течение 15–20 мин после введения хлорида бария в дозе 4 мг/кг у животных возникала политопная желудочковая экстрасистолия, которая снижалась к исходному уровню к 40–60-й мин регистрации показателя у наркотизированных белых крыс. При этом наблюдалась 100% выживаемость животных. При сравнении с контрольными данными лидокаин в дозе 1,5 мг/кг не проявил эффективности в течение эксперимента. Лидокаин в дозе 6 мг/кг замедлял частоту сердечных сокращений на 1–3-й мин на 8,3–22% по сравнению с контрольными данными (полученные данные достоверны, $p < 0,05$).

Обсуждение. На основании этих данных можно полагать, что антиаритмическое действие лидокаина проявляется в условиях гиперактивации симпатической нервной системы, что имеет большое значение для его применения в клинической практике у больных с различными нарушениями ритма сердца. Учитывая, что лидокаин может оказать эффект при вызванной дигиталисом аритмии, прослеживается определенный эффект и при лечении строфантиновой аритмии. Лидокаин влияет на эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла и продолжительность потенциала действия в системе Гиса–Пуркинье, что подтверждается при лечении аконитиновой модели аритмии. Однако, несмотря на принадлежность к препаратам I класса, приводящим к перерыву reentry, проявил активность при хлоридбариевой аритмии выявляющей препараты обладающие свойствами антиаритмиков III класса.

Выводы

1. Терапевтический эффект лидокаина в средней дозе при экспериментальном нарушении сердечного ритма более значим по сравнению с лидокаином в низкой дозе.
2. Лидокаин наиболее эффективно предупреждает развитие хлоридбариевой модели аритмии.
3. Лидокаин обладает дозозависимым эффектом.

1. Каверина Н.В., Чичканов Г.Г. и др. Влияние активации симпатической нервной системы на противofибрилляторное действие антиаритмических средств I класса // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – № 5. – С. 17–18.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002. – С. 458–483.
3. Олесиц А.И., Шабров А.В., Голуб А.В. и др. // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 64–68.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 421–427.
5. Скоробогатова Т.А., Панцуркин В.И., Иваев М.Н. Биологические эффекты ан利多каина и лидокаина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Приложение. Материалы 5-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – М., 2010. – С. 81.

Э.В. Трифонова^{1,2}, Р.Г. Сайфутдинов¹

Исследование острой токсичности метил-трет-бутилового эфира на мышах

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра терапии № 1 (Россия)

² Медсанчасть ОАО «Татнефть», Альметьевск (Россия)

Актуальность. Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) используется при контактном химическом литолизе (КХЛ) холестериновых камней желчного пузыря с 1981 г. Однако ни за рубежом, ни в России на МТБЭ не получено разрешение как на лекарственный препарат.

Цель – определить показатели острой токсичности МТБЭ у белых мышей.

Материал и методы. МТБЭ вводили *per se* белым мышам обоего пола внутрижелудочно (в/ж) по Личфилду–Уилкоксоу. Расчеты средних летальных доз проводили по В.Б. Прозоровскому. Дозирование осуществляли на массу вещества, учитывая его плотность 0,74 г/см³, и выражали в мг/кг веса тела животных. Исследование осуществляли совместно ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (Санкт-Петербург). Период наблюдения составлял 14 дней. Летальность, время гибели, симптоматика отравления осуществляли до введения, на 7-й и 14-й дни наблюдения, вскрытие и макроскопическое исследование всех погибавших и выживших животных – в конце исследования.

Результаты. Гибель животных при в/ж введении смертельных доз МТБЭ (более 5 г/кг) наблюдалась в течение 1,5–5 ч от момента введения при явлениях вялости, оглушения и паралича. Симптоматика – глубокого наркотического опьянения. Вскрытие погибших животных выявило: признаки венозного полнокровия внутренних органов, субплевральные, субдуральные кровоизлияния, мелкие кровоизлияния в продолговатом мозге и больших полушариях коры. У животных, получавших менее 5 г/кг, в первые сутки отмечались атаксия, заторможенность, вялость, сонливость, снижение потребления корма и воды. В остальные дни – не отличалось от таковых у животных контрольной группы.

Выводы. Острое в/ж введение МТБЭ не вызывает макроскопических изменений внутренних и эндокринных органов, головного мозга, а также слизистой желудка и кишечника.

Э.В. Трифонова^{1,2}, Р.Г. Сайфутдинов¹

Исследование острой токсичности метил-трет-бутилового эфира на крысах

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра терапии № 1 (Россия)

² Медсанчасть ОАО «Татнефть», Альметьевск (Россия)

Актуальность. Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) используется при контактном химическом литолизе

(КХЛ) холестериновых камней желчного пузыря с 1981 г. К сожалению, ни за рубежом, ни в России на МТБЭ не получено разрешение как на лекарственный препарат.

Цель – определить показатели острой токсичности МТБЭ у крыс.

Материал и методы. МТБЭ вводили *per se* крысам обоего пола внутрижелудочно (в/ж) по Литчфилду–Уилкоксону. Расчеты средних летальных доз проводили по В.Б. Прозоровскому. Дозирование осуществляли на массу вещества, учитывая его плотность 0,74 г/см², и выражали в мг/кг веса тела животных. Исследование осуществляли совместно с ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (Санкт-Петербург). Период наблюдения составлял 14 дней. Летальность, время гибели, симптоматика отравления осуществляли до введения, на 7-й и 14-й дни наблюдения, вскрытие и макроскопическое исследование всех погибавших и выживших животных – в конце исследования.

Результаты. Гибель животных при в/ж введении смертельных доз МТБЭ (более 5 г/кг) наблюдалась в течение 1,5–5 ч от момента введения при явлениях вялости, оглушения и паралича. Симптоматика – глубокого наркотического опьянения. Вскрытие погибших животных выявило: признаки венозного полнокровия внутренних органов, субплевральные, субдуральные кровоизлияния, мелкие кровоизлияния в продолговатом мозге и больших полушариях коры. У животных, получавших менее 5 г/кг, в первые сутки отмечались атаксия, заторможенность, вялость, сонливость, снижение потребления корма и воды. В остальные дни – не отличалось от таковых у животных контрольной группы.

Выводы. Острое в/ж введение МТБЭ не вызывает макроскопических изменений внутренних и эндокринных органов, головного мозга, а также слизистой желудка и кишечника.

Э.В. Трифонова^{1, 2}, Р.Г. Сайфутдинов¹

Исследование острой токсичности метил-трет-бутилового эфира на собаках

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра терапии № 1 (Россия)

² Медсанчасть ОАО «Татнефть», Альметьевск (Россия)

Актуальность. Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) используется при контактном химическом литолизе холестериновых камней желчного пузыря с 1981 г. На настоящий момент ни за рубежом, ни в России на МТБЭ не получено разрешение как на лекарственный препарат.

Цель – определить показатели острой токсичности МТБЭ у собак.

Материал и методы. МТБЭ вводили *per se* самцам и самкам через зонд внутрижелудочно (в/ж) через короткие интервалы времени в течение 6 ч в общей дозе до 5000 мг/кг. Контрольный самец получал плацебо – дистиллированная вода. Исследование осу-

ществляли совместно с ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (Санкт-Петербург). Наблюдали 14 дней. Летальность, время гибели, симптоматика отравления осуществляли до введения, на 7-й и 14-й дни наблюдения, вскрытие и макроскопическое исследование всех погибавших и выживших животных – в конце исследования.

Результаты. Самцу (масса 8 кг) и самке (масса 10 кг) МТБЭ был введен в дозе 5000 мг/кг. Никаких отклонений от интактной собаки в поведении, общем состоянии, аппетите и потреблении воды не отмечалось. По данным некропсии и макроскопического исследования острое в/ж введение в дозах, превышающих терапевтические для человека (от 70 до 300 мг/кг) в десятки раз, беспородным собакам обоего пола не вызывает патологических изменений головного мозга, внутренних и эндокринных органов экспериментальных животных, а также не оказывает раздражающего действия на стенку желудочно-кишечного тракта. Это подтверждается и величинами массовых коэффициентов внутренних органов.

Выводы. Внутрижелудочное введение собакам 5000 мг/кг МТБЭ, что в десятки раз превышает максимальную терапевтическую дозу для человека, не вызывает каких-либо существенных изменений общего состояния, поведения и структуры внутренних органов.

Э.В. Трифонова^{1, 2}, Р.Г. Сайфутдинов¹

Исследование возможных алергизирующих свойств метил-трет-бутилового эфира на животных

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра терапии № 1 (Россия)

² Медсанчасть ОАО «Татнефть», Альметьевск (Россия)

Актуальность. В связи с общей тенденцией развития органосохраняющих методов и появления новых технологий, в гастроэнтерологии применяется метод растворения камней в желчном пузыре с сохранением его как анатомического органа и, естественно, функции. Это так называемый контактный химический литолиз (КХЛ) [6]. Суть его заключается в том, что пациенту чрескожно, чреспеченочно под контролем УЗИ в желчный пузырь устанавливается катетер через который вводят метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), растворяющий холестериновые камни. После полного их растворения катетер убирается. При этом у пациента сохраняется в целостности нормально функционирующий желчный пузырь [2].

Метод КХЛ используется с 1981 г. [10]. Хотя МТБЭ применяется при контактном химическом литолизе холестериновых камней желчного пузыря с 1983 г. [5], ни за рубежом, ни в России на него не получено разрешение как на лекарственный препарат. В связи с этим все клиники используют метод КХЛ с разрешения Этических комитетов. Так, в США оно получено в клинике США – Мейо (Mayo Clinic) [9], в Италии –

в Этическом комитете госпиталей (Hospital Ethical Committee) [13], в Германии – в Этической комиссии Ульмского университета согласно Хельсинской декларации [14].

Цель – определить на животных возможные алергизирующие свойства МТБЭ.

Материал и методы. Эксперименты выполнялись на животных обоего пола, поступивших из питомника РАМН «Рапполово», Ленинградская область [1]. МТБЭ вводили внутривенно (в/в). Все исследования осуществляли совместно с ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (Санкт-Петербург) согласно Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [3].

Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день их наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в исследование, были распределены на группы с помощью метода рандомизации. Животные, не соответствующие критериям включения в исследование, исключены из работы в течение карантина.

Содержание животных. Клетки с животными разных видов были помещены в отдельные комнаты. Световой режим: 12 ч – свет, 12 ч – темнота. Температура поддерживалась в пределах 18–20 °С, относительная влажность – 50–70%. Температура и влажность регистрировались ежедневно. Проветривание и стерилизация воздуха с помощью кварцевой лампы осуществлялись также ежедневно.

Наблюдение за животными. В течение исследования каждое животное было осмотрено ежедневно. Осмотр включал оценку общего поведения и общего состояния животных. Пальпации подлежали зрительно выявляемые патологические образования.

При исследовании аллергенных свойств вещества МТБЭ применяли регистрацию реакции общей анафилактики, реакции иммунных комплексов, конъюнктивной пробы и непрямого реакции дегрануляции тучных клеток после внутривенного введения МТБЭ в дозах 70 и 700 мг/кг [4].

Распределение животных по группам. Животные (морские свинки и мыши линии СВА) были распределены по группам следующим образом: 1 – самки, контроль (К) – дистиллированная вода; 2 – самки, МТБЭ 70 мг/кг; 3 – самки, МТБЭ 700 мг/кг; 4 – самцы, контроль (К) – дистиллированная вода; 5 – самцы, МТБЭ, 70 мг/кг; 6 – самцы, МТБЭ, 700 мг/кг. В каждой группе было представлено 6–8 животных.

Реакция общей анафилактики определялась на морских свинках, которым МТБЭ вводили в дозах 70 и 700 мг/кг в течение 5 дней. Через 21 день после окончания сенсибилизации внутрисердечно вводили разрешающую дозу, равную суммарной сенсибилизирующей. Учет интенсивности анафилактического шока проводился в индексах по Weigle: 0 – шок не развился, признаки его отсутствуют; + – шок слабый (некоторое

беспокойство, учащенное дыхание, почесывание мордочки, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, шерсть взъерошена); ++ – шок умеренный (небольшие судороги, выраженные явления бронхоспазма); +++ – шок тяжелой степени (общие судороги, асфиксия, животное теряет способность удерживаться на лапах, падает на бок, не погибает); ++++ – шок со смертельным исходом.

Непрямая реакция дегрануляции тучных клеток оценивалась по белым беспородным крысам. Для получения тучных клеток обескровленным животным в брюшную полость вводили 6 мл стерильного физиологического раствора (рН=7,4), подогретого до 37 °С. После массажа брюшной стенки (1 мин) по средней линии брюшины делали разрез длиной 1,5 см. Переворачивали тушку разрезом вниз и собирали экссудат, стекающий по петлям кишечника в стерильную пробирку. Субстанцию готовили на предметных стеклах, окрашенных заранее 0,3% спиртовым раствором нейтрального красного и высушенных при комнатной температуре. К 30 мкл взвеси тучных клеток добавляли 30 мкл сыворотки опытного животного и 30 мкл МТБЭ в заранее подобранной дозе таким образом, чтобы дегрануляция тучных клеток в контроле не превышала 5%. Затем МТБЭ покрывали покровным стеклом, края которого смазаны вазелином, и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 15 мин. После этого МТБЭ микроскопировали под 20-кратным увеличением. Оценку результатов проводили дифференциальным способом учета, подсчитывая показатель дегрануляции тучных клеток (ПДТК) по формуле:

$$\text{ПДТК} = (1a + 2b + 3c + 3d) / 100,$$

где а, б, с, д – количество (среднее из трех повторений) дегранулированных клеток соответственно степени дегрануляции (слабо выраженной, умеренной, резкой и полной дегрануляции клеток). В каждом препарате подсчитывали 100 клеток.

Оценку результатов проводили, подсчитывая показатель дегрануляции тучных клеток (ПДТК). Реакцию считали положительной, если ПДТК превышал 0,2.

Реакцию иммунных комплексов на МТБЭ оценивали следующим образом. Сенсибилизацию морских свинок осуществляли путем внутривенного (в/в) введения МТБЭ в дозах 70 и 700 мг/кг в течение 5 дней. Через 10 суток после последнего введения МТБЭ осуществляли введение разрешающей дозы внутривенно. Разрешающую дозу МТБЭ определяли на интактных животных. За разрешающую дозу принимали наибольшее разведение антигена, не вызывающее видимых изменений в коже через 1 ч после введения. В наших экспериментах такой дозой являлась доза МТБЭ 700 мг/кг. В контрольных группах таким же способом вводили дистиллированную воду. Учет реакции проводили визуально (в баллах по С.В. Суворову). В положительном случае уже через 30 мин на месте инъекции может развиваться отек и гиперемия. Через 2–3 ч воспалительный очаг может уплотниться, и кожа становится буро-красной. При гистологичес-

ком исследовании в случае положительной реакции может быть обнаружено острое геморрагическое воспаление, в инфильтрированном участке могут быть видны полиморфно-ядерные лейкоциты.

Конъюнктивальную пробу проводили на 10-й день после окончания в/ж введения МТБЭ в дозах 70 и 700 мг/кг в течение 5 дней. Для постановки пробы 1 каплю (50 мг) МТБЭ вводили под верхнее веко морских свинок. Под верхнее веко второго глаза вводили такой же объем дистиллированной воды (контроль). Реакцию учитывали через 15 мин и через 24–48 ч в баллах.

Результаты. Признаки даже умеренного шока не были выявлены ни у одного животного из группы самок и из группы самцов, получавших МТБЭ в исследованных дозах.

Среди полученных показателей реакция непрямого дегрануляции тучных клеток ни в одном из случаев они не превышали значение 0,2, после которого эта реакция считается положительной. Во всех случаях показатель был ниже этого значения и, следовательно, отрицательным. Достоверных отличий в средних значениях ПДТК в опытных и контрольных группах самок и самцов морских свинок, получавших МТБЭ в дозах 70 и 700 мг/кг в течение месяца, не выявлено.

Ни у одного животного опытных групп не было повышенной реакции на введение МТБЭ. Небольшое раздражение проходило в течение 1 ч.

Учет реакции иммунных комплексов проводили визуально, начиная с 30-й мин после введения разрашающей дозы. На этом сроке никаких проявлений на коже обнаружено не было. Никаких признаков реакции не было выявлено спустя 1, 4 и 24 ч после ее постановки.

МТБЭ является эфиром и поэтому при всасывании из двенадцатиперстной кишки обладает системными эффектами, характерными для данного класса химических веществ (сонливость, тошнота). Они описаны в процессе местного растворения камней в желчном пузыре как у животных в эксперименте [7, 8], так и у людей [12].

Ни в одной из работ, посвященных использованию МТБЭ в качестве растворителя холестеринных камней в желчном пузыре нет указаний на его аллергизирующие свойства. Проведенные нами исследования аллергизирующих свойств данного вещества, также подтверждают этот факт.

Таким образом, результаты комплексного исследования позволяют заключить, что МТБЭ не обладает аллергизирующими свойствами.

Выводы

1. При внутрижелудочном введении МТБЭ не вызывает реакцию общей анафилаксии, не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в не прямой реакции дегрануляции тучных клеток и в реакции иммунных комплексов.

2. У МТБЭ отсутствуют аллергенные свойства, согласно конъюнктивальной пробе.

1. Бландова З.К., Душкин В.А., Малащенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. – М.: Наука, 1983. – 190 с.
2. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Есть ли альтернатива хирургическому лечению холециститиаза? // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2005. – № 5. – С. 100–104.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
4. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. – М.: Промедэк, 1993. – 310 с.
5. Allen M.J., May G.R., Borody T.J. et al. Methyl tertiary butyl ether rapidly dissolves gallstones in vitro and in vivo // Hepatology. – 1983. – Vol. 3. – P. 809–813.
6. Allen M.J., Borody T.J., Bugliosi T.F. et al. Rapid dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl-ether // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312. – P. 217–220.
7. Chen C.Y., Chang K.K., Chow N.H. et al. Toxic effects of chlorolitholic solvents on gallbladder and liver: a piglet model study // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40, N 2. – P. 419–426.
8. Clerici C., Gentili G., Zakko S.F. et al. Local and systemic effects of intraduodenal exposure to topical gallstone solvents ethyl propionate and methyl tert-butyl ether in the rabbit // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42, N 3. – P. 497–502.
9. Hofmann A.F., Amelsberg A., Esch O. Successful topical dissolution of cholesterol gallbladder stones using ethyl propionate // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42. – P. 1274–1282.
10. Jarrett L.N., Balfour T.W., Bell G.D. Intraductal infusion of mono-octanoic: experience in 24 patients with retained common-duct stones // Lancet. – 1981. – Vol. 1. – P. 68–70.
11. Leuschner U., Wurbs D., Baumgartel H. Alternating treatment of common bile duct stones with a modified glyceryl-1-mono-octanoate preparation and a bile acid-EDTA solution by nasobiliary tube // Scand. J. Gastroenterol. – 1981. – Vol. 16. – P. 497–503.
12. Leuschner U., Rothe W., Klicic X., Gatzel M., Baumgartel H. Methyl tert-butyl ether treatment of cholesterol stones: toxicity and dissolution of stone debris // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 92. – P. 1750–1754.
13. Padova C., Padova F., Montorsi W., Tritapepe R. Methyl tert-butyl ether fails to dissolve retained radiolucent common bile duct stones // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 1296–1300.
14. Tudyka J., Wechsler J.G., Kratzer W. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41. – P. 235–241.

Э.В. Трифонова^{1,2}, Р.Г. Сайфутдинов¹

Изучение влияния метил-трет-бутилового эфира на иммунную систему животных

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра терапии № 1 (Россия)

² Медсанчасть ОАО «Татнефть», Альметьевск (Россия)

Актуальность. В основе патогенеза многих заболеваний человека и животных лежит нарушение функции иммунной системы организма. Последнее десятилетие ознаменовалось бурным распространением вторичных иммунодефицитных состояний, вызываемых широким использованием иммунотоксичных препаратов в бытовой химии и сельском хозяйстве, неконтролируемым употреблением лекарственных препаратов с иммунодепрессивными свойствами. Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) применяется при контактом химическом литолитическом растворении холестеринных камней желчного пузыря с 1981 г. [7]. Однако ни за рубежом, ни в России на него не получено разрешение как на лекарственный препарат.

Цель – изучить влияние МТБЭ на иммунную систему экспериментальных животных в целях выявления его возможных иммунотоксических свойств.

Материал и методы. Экспериментальные животные – мыши линии С57В1/6, СВА и F1 (СВАхС57В1) – поступали из питомника РАМН «Рапполово», Ленинградская область [1]. Все исследования осуществляли совместно с ФГУН «Институт токсико-

логии» ФМБА России (Санкт-Петербург) согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [5]. При этом использовались следующие методы: реакция локального гемолиза в геле, реакция гемагглютинации, реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), реакция «трансплантант против хозяина» (РТПХ), фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов, клиренс туши, активность комплемента.

Для оценки влияния на гуморальный иммунный ответ использовали методы определения числа анти-телообразующих клеток (АОК) в селезенке и уровня гемагглютининов (ГА) в сыворотке крови к Т-зависимым и Т-независимым антигенам.

Для оценки влияния МТБЭ на клеточный ответ использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа и реакцию «трансплантант против хозяина». Влияние МТБЭ на функциональную активность макрофагов оценивали по их способности к захвату и переработке антигенного материала.

Из МТБЭ готовили 0,01% водный раствор, который не оказывал направленного воздействия на число АОК в селезенке мышей, реакцию ГЗТ, РТПХ, фагоцитоз, но вызывал незначительную стимуляцию продукции антител (индекс действия 1, 2).

Экспериментальный эмоциональный стресс вызывали скученностью (40 мышей в клетке размером 17×25×8 см) в течение 10 дней. Контрольные животные в течение эксперимента получали ежедневно внутрижелудочно (в/ж) дистиллированную воду, опытные – МТБЭ в дозе 70 мг/кг.

В работе использовали следующие методы исследования влияния на иммунную систему животных:

Определение числа АОК в селезенке мышей на 7-й день после иммунизации оптимальной (1×10^8 кл) и субоптимальной (2×10^7 кл) дозами эритроцитов барана (ЭБ) [9].

Определение титров ГА к ЭБ проводили на 7-й и 14-й дни после иммунизации оптимальной и субоптимальной дозами антигена в 96-луночных круглодонных планшетах. Результаты учитывали макроскопически. Схемы введения МТБЭ аналогичны схемам при определении числа АОК [2].

Определение реакции ГЗТ проводили с использованием внутривенной иммунизации мышей ЭБ в дозе 2×10^5 кл. Разрешающую дозу ЭБ (1×10^8 кл в 0,04 мл физиологического раствора) вводили в подушечку задней лапы на 7-е сутки после иммунизации. Местную воспалительную реакцию учитывали через 24 ч по разнице массы опытной (Р_о) и контрольной (Р_к) лапок. Индекс реакции (ИР) вычисляли для каждой мыши по формуле:

$$ИР = \frac{Р_о - Р_к}{Р_к} \times 100\%, [10].$$

Развитие РТПХ вызывали введением в подушечку правой задней лапы мышей FI (СВАхС57В1) подкожно 2×10^6 кл лимфатических узлов родительского

генотипа (СВА). В левую лапу вводили сингенные лимфоциты. На 9-е сутки определяли число клеток в 5 мл гомогената левого (контроль) и правого (опыт) лимфоузла.

Фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мышей оценивали, используя в качестве объекта фагоцитоза опсонизированные JgGЭБ [8]. Макрофаги привлекали в брюшную полость раствором гидролизованного крахмала. На 3–4-е сутки внутрибрюшинно (в/б) вводили 0,5 мл 5% взвеси ЭБ. Отмывали взвесь клеток. В окрашенном по Романовскому–Гимзе препарате определяли процент фагоцитирующих клеток. Для определения фагоцитарного индекса (ФИ₁), число захваченных ЭБ высчитывали спектрофотометрически по концентрации гемоглобина с использованием калибровочной кривой. Через 3 ч инкубации при 37 °С вновь определяли фагоцитарный индекс (ФИ₂). Индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) определяли по формуле:

$$ИЗФ = \frac{ФИ_1 - ФИ_2}{ФИ_1} \times 100\%.$$

При оценке фагоцитарной активности *in vivo* мышам внутривенно вводили 25% раствор туши в объеме 0,5 мл затем в течение 15 мин через каждые 3 мин брали кровь из орбитального синуса (0,02 мл) и вносили в 1 мл 3% уксусной кислоты. После взятия крови животное забивали, определяли вес тела, печени и селезенки. Оптическую плотность гемолизированной крови определяли на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 610 нм и строили график f(D). Находили точку lg0' (нулевого времени) и lg10' (по графику). Высчитывали константу (К) фагоцитоза по формуле:

$$K = \frac{lg0' - lg10'}{10},$$

а затем вычисляли истинный показатель фагоцитоза (α) по формуле:

$$\alpha = \frac{вес\ тела}{вес\ печени + вес\ селезенки} \times K.$$

Активность комплемента определяли методом титрования с использованием для прямого пути активации эритроцитов кролика (ЭК), обработанных гипериммунной антисывороткой морской свинки [13], а для альтернативного пути активации – ЭК, обработанные раствором иодида калия [14]. Активность выражали в единицах 50% лизиса на мл сыворотки (СН₅₀).

Результаты. Влияние на развитие гуморального иммунного ответа. Результаты исследования влияния МТБЭ на формирование АОК в селезенке мышей и титры ГА в сыворотке различных линий мышей, иммунизированных оптимальной и субоптимальной дозой ЭБ, показали, что при в/б введении МТБЭ стимулирует

примерно в 2 раза формирование АОК в селезенке и на титр (т.е. в 2 раза) уровень ГА в сыворотке мышей линии С57В1/6, слабоотвечающих на ЭБ, как при иммунизации оптимальной, так и субоптимальной дозой антигена.

При 7-дневном в/ж введении МТБЭ в дозе 700 мг/кг отмечено увеличение числа АОК в селезенке мышей С57В1/6 при оптимальном и субоптимальном режиме иммунизации, а титры ГА возросли лишь при введении оптимальной дозы антигена.

Снижение титров ГА носит фазовый характер и к 14-му дню после иммунизации показатели опытных и контрольных групп достоверно не различаются.

Таким образом, МТБЭ незначительно стимулирует развитие гуморального иммунного ответа, обладает адьювантными свойствами и модулирует выраженность гуморального иммунного ответа у сильноотвечающих на ЭБ линий мышей.

Влияние на развитие реакций клеточного иммунного ответа. Результаты влияния МТБЭ на реакции ГЗТ и РТПХ показали, что при однократном в/б введении вещество не изменяет интенсивность реакций клеточного типа. При 7-дневном в/ж введении у мышей линии С57В1/6, развивающих в 2–2,5 раза более выраженную реакцию ГЗТ, чем мыши линии СВА, МТБЭ в дозе 700 мг/кг подавляет интенсивность реакции. На развитие РТПХ МТБЭ при в/ж введении направленного влияния не оказывал.

Влияние на фагоцитарную активность макрофагов. Результаты исследования влияния МТБЭ на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и клиренс туши показали, что МТБЭ при однократном в/б введении не изменяют ни числа фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате, ни способности фагоцитов к захвату опсонизированных ЭБ, однако в 1,5–2 раза увеличивают переваривающую способность макрофагов. При в/ж введении МТБЭ в дозе 700 мг/кг увеличивает содержание фагоцитирующих клеток в экссудате, но не изменяет ФИ и ИЗФ. Способность МТБЭ стимулировать завершенность фагоцитоза при в/б введении может быть связана с его местным действием.

При в/б и в/ж введении МТБЭ не изменяет интенсивности захвата инертных частиц туши и не влияет на скорость очищения крови.

Влияние на активность комплемента. Результаты исследования влияния МТБЭ на активность комплемента сыворотки крови мышей показали, что он не оказывает влияния на активность комплемента сыворотки крови мышей.

Влияние на иммунную систему стрессированных животных. Результаты исследования влияния МТБЭ на выраженность иммунодефицитного состояния, индуцированного эмоциональным стрессом показали, что скученность животных в течение 10 дней приводит к подавлению гуморального иммунного ответа (числа АОК и титра ГА), подавлению завершенности фагоцитоза и скорости очищения крови от инертных частиц туши. Все перечисленные нарушения,

за исключением последнего, индуцированы стрессом. 10-дневное в/ж введение МТБЭ в дозе 700 мг/кг предотвращает эти нарушения.

Таким образом, пероральное введение МТБЭ защищает иммунную систему от депрессивных эффектов эмоционального стресса.

При изучении иммуномодулирующих свойств необходимо учитывать, что экспериментальные животные, рекомендованные для проведения исследований (мыши линии С57В1/6, СВА или F1 (СВА×С57В1)) отличаются не только по генетически детерминированной силе иммунного ответа на Т-зависимый антиген – эритроциты барана (ЭБ) [12], но и по ряду физиологических показателей. Так, у мышей линии С57В1/6 низкий уровень кортикостерона в плазме крови, они в 16 раз чувствительнее к иммунодепрессивному действию кортизона, чувствительны к индукции β-нафтофлавоном активности монооксидазы, обладают высокой переваривающей способностью нейтрофилов по сравнению с линией СВА или F1 (СВА×С57В1) [1].

Вместе с тем у мышей линии С57В1/6 по сравнению с другими линиями на 50% снижена активность печеночной каталазы, необходимой для нейтрализации H₂O₂, вызывающей как прямое повреждение клеточных мембран, так и увеличение синтеза простагландина E₂, ингибирующего развитие иммунного ответа. Кроме того, иммунная система мышей линии С57В1/6 чувствительна к ингибирующему влиянию эмоционального стресса. Скученность животных этой линии сопровождается подавлением развития первичного гуморального иммунного ответа на ЭБ [4], снижением фагоцитарной активности макрофагов [11].

В связи с этим приобретает интерес проведения исследований иммунотоксических свойств МТБЭ не только на интактных животных, но и на животных с искусственно вызванным при помощи эмоционального стресса иммунодефицитным состоянием.

Для оценки возможного адьювантного действия МТБЭ и исключения иммунодепрессивных эффектов в исследовании было предусмотрено использование субоптимальных и оптимальных доз антигенов при иммунизации животных.

На основании вышеизложенного было проведено исследование влияния МТБЭ на показатели гуморального и клеточного иммунного ответа у интактных и стрессированных мышей линии С57В1/6, слабоотвечающих на Т-зависимый антиген – ЭБ, а также у интактных мышей линии СВА и F1 (СВА×С57В1), оппортивно реагирующих на этот антиген, с использованием однократного внутрибрюшинного введения и недельного введения в желудок.

Стимуляция образования АОК у сильноотвечающих мышей F1 при иммунизации субоптимальной дозой ЭБ, вызываемая исследуемым МТБЭ в дозах 70 и 700 мг/кг, и повышение титра ГА при введении 700 мг/кг МТБЭ, свидетельствует о наличии адьювантных свойств.

Представляет интерес факт дозозависимого угнетения образования АОК в селезенке мышей F1, при введении оптимальной дозы ЭБ и снижение титра

ГА в сыворотке при в/б и в/ж введении МТБЭ в дозе 700 мг/кг. Это явление может быть связано с тем, что при одновременном введении значительного количества ЭБ и ксенобиотика – МТБЭ – происходит активация как цепи дыхательных ферментов [6], так и активности монооксигеназ, в частности, цитохрома P450 [3]. Последнее обстоятельство, связанное с функциональной сопряженностью иммунной системы с метаболизмом, приводит к ускорению деградации эритроцитов в фагоцитирующих клетках, уменьшению антигенных свойств ЭБ и, как следствие, к уменьшению выраженности гуморального иммунного ответа у интактных животных, полноценных по всем физиологическим параметрам.

Выводы

1. Установлено, что исследуемое вещество – метилтрет-бутиловый эфир – стимулирует развитие гуморального иммунного ответа у слабоотвечающих мышей линии C57B1/6 в дозах 70 и 700 мг/кг и у сильноотвечающих мышей линии F1(CBA/C57B1), иммунизированных субоптимальной дозой антигена. В дозах 70 и 700 мг/кг при в/б введении и в дозе 700 мг/кг при в/ж введении у мышей F1(CBA/C57B1), иммунизированных оптимальной дозой антигена, МТБЭ подавляет развитие гуморального иммунного ответа.

2. МТБЭ при в/б введении не влияет на выраженность реакции ГЗТ, а при 7-дневном введении вовнутрь в дозе 700 мг/кг подавляет развитие ГЗТ у сильно реагирующей линии мышей C57B1/6.

3. МТБЭ не влияет на развитие реакции РТПХ.

4. Выявлена способность стимулировать завершенность фагоцитоза перитонеальных макрофагов при в/б введении в дозах 70 и 700 мг/кг, а при в/ж введении в дозе 700 мг/кг способность увеличивать число фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате.

5. МТБЭ не оказывает влияния на скорость очищения крови от частиц туши и активность комплемента сыворотки крови мышей.

6. МТБЭ при 10-дневном в/ж введении в дозе 700 мг/кг предотвращает снижение гуморального иммунного ответа и нарушение функции макрофагов, вызываемые эмоциональным стрессом.

1. Бландова З.К., Душкин В.А., Малашенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. – М.: Наука, 1983. – 190 с.
2. Зигль Э. Реакция гемагглютинации // Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля. – М., 1979. – С. 108–112.
3. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным соединениям. – М.: Медицина, 1981. – 126 с.
4. Ожерелков С.В., Варгин В.В., Семенов Б.Ф. Влияние экспериментального информационного и эмоционального стресса на первичный иммунный ответ мышей разных линий // Журн. микробиол. – 1985. – Т. 8. – С. 43–46.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
6. Труфакин В.А. Иммуно-морфологические аспекты аутоиммунных процессов. – Новосибирск: Наука, 1983. – 177 с.
7. Allen M.J., May G.R., Borody T.J. et al. Methyl tertiary butyl ether rapidly dissolves gallstones in vitro and in vivo // Hepatology. – 1983. – Vol. 3. – P. 809–813.
8. Argyris B.F. Role of macrophages in antibody production // J. Immunol. – 1967. – Vol. 99, N 4. – P. 744–750.
9. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar antibody-producing cells // Science. – 1963. – Vol. 140 (3565). – P. 405–409.

10. Kimatura K. A food weight assay method to evaluate DTH in the mice // J. Immunol. Methods. – 1980. – Vol. 39, N 2. – P. 277–283.
11. Okimura T., Ogawa M., Yamauchi T. Stress and immune responses // Jpn J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 41, N 2. – P. 229–235.
12. Petrov R.V., Khaïtov R.M. B-cell suppression of antibody response to sheep red blood cells in mice of high- and low-responding genotypes // Cell. Immunol. – 1977. – Vol. 28. – P. 298–306.
13. Tanaka S., Suzuki T., Nishioka K. Assay of classical and alternative pathway activities of murine complement using antibody sensitized rabbit erythrocytes // J. Immunol. Methods. – 1986. – Vol. 86. – P. 161–170.
14. Van Dijk H., Pietenel M., Klerx J., Willers J. Study of the optimal reaction condition for assay of the mouse alternative pathway activities // J. Immunol. Methods. – 1985. – Vol. 85. – P. 233–243.

Р.Х. Хафизьянова, Р.Ф. Гайнетдинов

Взаимоотношение ксимедона с тератогеном циклофосфамидом

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармакологии (Россия)

Актуальность. Общеизвестно, что производные пиримидина проявляют генопротекторные свойства, препятствуют апоптозу, снижают интенсивность процессов перекисного окисления липидов, улучшают процессы регенерации тканей и корригируют нарушения метаболизма при различных патологических процессах. В связи с этим представлялось интересным исследование представителя этого класса веществ – лекарственного препарата ксимедона на тератогенные свойства цитостатика – циклофосфамида.

Цель – изучить воздействие ксимедона на тератогенный эффект циклофосфамида в дозе 10 мг/кг.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 26 беременных самках крыс, разделенных на три группы: контрольную (10); опытные, которым на 12-е сутки гестации вводился циклофосфамид в дозе 10 мг/кг однократно и которым с 6-й по 16-й день гестации вводился ксимедон в дозе 30 мг/кг и однократно на 12-й день беременности вводился циклофосфамид в дозе 10 мг/кг. Оценку тератогенного эффекта исследуемых препаратов проводили с использованием стандартизованных методов Вилсона–Дыбана и Доусона–Дыбана. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Было установлено, что введение ксимедона с последующей однократной инъекцией тератогена циклофосфамида беременным крысам не корригировало снижение массы тела опытной группы по сравнению с контрольной. Введение циклофосфамида в дозе 10 мг/кг не оказывало эмбриолетального действия. Препарат не вызывал предимплантационной гибели эмбрионов. Количество мест общей резорбции под влиянием циклофосфамида в дозе 10 мг/кг не было значимо снижено. Циклофосфамид в дозе 10 мг/кг однонаправлено значимо снижал массу и диаметр плаценты на 46,9 и 22%, соответственно. Препарат на 15,3% достоверно снижал массу и на 13,5% – длину плодов в дозе 10 мг/кг соответственно. В контрольной и в опытных группах крыс, получавших

циклофосфамид, у плодов внешний осмотр выявил разнообразные аномалии развития. Тератоген приводил к появлению специфических аномалий развития у зародышей, таких как краниошизис, отек, поли- и олигодактилия, анофтальмия, выпадение языка, микрогнатия. Препарат в дозе 10 мг/кг вызывал нарушения широкого круга внутренних органов у значимого числа плодов: расширение центрального канала, кровоизлияния в мозг, полнокровие предсердий сердца, полнокровие сагиттальных синусов и сосудов тела. Циклофосфамид вызывал достоверное повышение числа плодов с нарушением формирования костной системы. Отмечалось значимое увеличение числа плодов крыс, имеющих недоразвитие зачатков костей черепа, отсутствие зачатков грудины, уменьшение размеров и числа ребер и их отсутствие; сращение зачатков плеча и предплечья, отсутствие зачатков предплечья и кисти; отсутствие зачатков бедра, голени и стопы

и другие при однократном введении циклофосфамида в дозе 10 мг/кг.

Ксимедон в дозе 30 мг/кг при выбранной схеме введения: с 6 по 16 день гестации беременным крысам — в период органогенеза плодов не проявлял протективного действия по отношению тератогенного эффектов циклофосфамида, инъецированного однократно в дозе 10 мг/кг на 12 сутки гестации. Несмотря на то, что ксимедон в этих опытах вводился профилактически за шесть дней до тератогена, а затем в течение четырех дней после тератогена препарат не предотвращал развитие у плодов крыс внешних уродств, нарушения закладки внутренних органов, а также костной системы.

Выводы. Таким образом, итоги анализа результатов данного исследования позволяют заключить, что ксимедон не усиливает тератогенные эффекты циклофосфамида, однако он не проявляет антитератогенного действия.



КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

3.3. Балкизов

Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека»

Ассоциация профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования, Москва (Россия)

Объем медицинской информации, необходимой современному врачу для правильной постановки диагноза и эффективного лечения возрастает лавинообразно. Постоянно обновляются клинические рекомендации, стандарты лечения, появляются новые методы лечения и диагностики, новые лекарственные средства.

В то же время для большинства врачей доступ к качественным источникам информации на рабочем месте затруднен. В лечебных учреждениях отсутствуют библиотеки и информационные центры, в дополнительном образовании и практической деятельности не используются современные информационные системы, что ведет к ошибкам в диагностике, неэффективному использованию препаратов и, как следствие, к снижению качества медицинской помощи и увеличению стоимости лечения.

Мировая практика показывает, что эти проблемы может решить создание единого информационно-образовательного пространства здравоохранения. Одним из базовых элементов этого пространства выступает современная электронная медицинская библиотека, которая может удовлетворить информационные потребности практикующих врачей, студентов, ординаторов, помогая им в непрерывном профессиональном развитии. Кроме того, она может стать единым информационным источником всех изменений, нововведений — всего нового в учебном процессе.

Разработанная издательской группой «ГЭОТАР-Медиа» совместно с Ассоциацией медицинских обществ по качеству, электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека» позволяет медицинским работникам использовать руководства для непрерывного медицинского образования, клинические рекомендации, основанные на доказательной

медицине, электронные атласы медицинских изображений, каталог ссылок на электронные ресурсы по изучаемым предметным областям, нормативные документы, протоколы и планы ведения больных, стандарты оказания медицинской помощи, материалы для обучения пациентов.

В условиях резко возросшего объема медицинской информации врачи должны иметь быстрый доступ к высококачественной справочной литературе, в которой была бы представлена взвешенная и непредвзятая оценка эффективности и безопасности лекарств, представленных на российском рынке. В систему включена онлайн-версия Большого справочника лекарственных средств, качественно нового справочного руководства. Онлайн-версия справочника удобна в использовании, позволяет быстро находить необходимую информацию по лекарственным средствам и регулярно обновляется.

Э.Дж. Бюргер

Интерес в поиске информации об эффективности терапевтических и диагностических вмешательств в медицине

Директор Евроазиатской медицинской образовательной программы Американского колледжа врачей, Вашингтон, D.C. (США)

Доктор Арчи Кокрейн, врач-эпидемиолог, исследуя в свое время проблемы пневмококкиоза в Уэльсе, поднял на должный уровень вопрос о важности изучения эффективности лечебных вмешательств в медицине. Его краткая монография «Эффективность и результативность» (*Effectiveness and Efficiency*), вышедшая в 1972 г., заявляла, что, только применяя научную методологию рандомизированных контролируемых исследований, можно узнать наверняка, выполнило ли изучаемое вмешательство заданную функцию. Одна из проблем, способствовавших продвижению его исследования, касалась аспекта затрат Британской национальной службы здравоохранения на то, что делали врачи. В последующие годы это стало особенно актуально. Постоянно увеличивающееся понимание деталей биологических процессов и основных механизмов развития болезни привело к расширению

клинических возможностей диагностики и лечения, представляющих пользу для здоровья и социально-го благополучия. Проблема расширения расходов на медицинское обслуживание приобрела и политическое значение. В результате повысились необходимость и значимость исследований в области эффективности медицинских вмешательств. В качестве примера в ряде исследований были выявлены удивительные различия в медицинской практике различных географических регионов в пределах одной нации или в сравнительной эффективности лекарств одного и того же терапевтического класса. Вероятно, не менее важным является и то, чтобы результаты исследований были доведены и внедрены в медицинскую практику представителями медицинской профессии.

Перевод на русский язык: Е.В. Юдина.

В.В. Власов

Новые знания систематических обзоров: генерирование, распространение, управление и использование

ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России» (Россия)

Введение. Появление технологии систематических обзоров (СО) в конце XX в. первоначально обещало лишь более полное обобщение выполненных научных работ. Последующие годы выявили у систематического анализа публикаций огромный потенциал, оказывающий ныне существенное влияние на осмысление научного знания, его трансляцию в практику и даже на формирование исследовательских программ.

Методы. Изучена литература о СО, отраженная в MEDLINE и коллекции автора, а также найденная по спискам литературы полученных публикаций.

Результаты. Важнейшим результатом развития доказательной медицины (ДМ) как движения было признание медицинским сообществом и даже политиками необходимости принятия решений на основе научных данных. СО представляли собою естественный инструмент для систематизации доказательств. Кокрановское сотрудничество в короткие сроки предоставило мировому сообществу большую библиотеку СО высокого качества и обновляемых (непрерывное условие использования в принятии решений).

На ряде примеров выяснилось, что СО дают надежную оценку совокупности исследований, которой нельзя манипулировать по желанию автора. Выявились и ограничения СО: они не могут дать надежной оценки, если не существует надежного знания, которое можно было бы обобщить.

Уже с конца XX в. в ряде стран финансирование исследований предоставляется только при представлении СО, демонстрирующего, что проблема еще не разрешена и есть основания ожидать ее решения

заявленным подходом. С 2010 г. ведущие журналы принимают к публикации клинические испытания (КИ) только в случае, если их предпосылки содержат систематический обзор исследований к моменту проведения данного испытания.

Совершенствование практики и технологий СО привело к выявлению слабостей имеющегося у общества способа регистрации результатов научных исследований: общество было систематически дезинформировано о результатах исследований, прежде всего КИ. Результатом стало движение к регистрации КИ, ныне оформленное под эгидой ВОЗ.

СО оказались уникальным инструментом для выявления лакун в знаниях и, соответственно, формирования задач и методологии исследований. Кроме того, в процессе выполнения СО наилучшим образом возможно выявление фальсификации данных, манипуляции данными, плагиата и повторных публикаций. В этом смысле роль СО еще предстоит оценить.

К.В. Герасимова¹, Д.А. Сычев¹, К.В. Авксентьева²

Уровень информированности у российских специалистов здравоохранения о фармакогенетическом тестировании

¹ ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России», кафедра клинической фармакологии (Россия)

² НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Москва (Россия)

Цель настоящего исследования — оценка уровня информированности студентов медицинских вузов, врачей и организаторов здравоохранения о фармакогенетическом тестировании.

Материал и методы. Для изучения уровня компетентности медицинских работников в области фармакогенетики был проведен анонимный опрос 316 студентов 5-го и 6-го курсов лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и РГМУ им. Н.И. Пирогова (118 мужчин и 198 женщин, средний возраст $23,08 \pm 2,005$ года) и 133 врача и организатора здравоохранения из различных субъектов Российской Федерации (55 мужчин и 78 женщин, средний возраст $40,6 \pm 11$ лет). Среди опрошенных врачей и организаторов здравоохранения 35,3% работают в городских больницах на территории РФ, 12% — в центральных районных больницах, 8,3% — в научно-исследовательских институтах, 6% — в высших учебных заведениях, 5% — в ФГУ, 4,5% — в городских поликлиниках, остальные участники исследования — в других лечебных учреждениях (диспансеры, диагностические центры, ведомственные больницы и больницы восстановительного лечения). Участникам исследования предлагалось ответить на 17 (для студентов) и 15 (для врачей и организаторов) вопросов анонимной анкеты, на предмет осведомленности о фармакогенетическом тестировании. Перед началом тестирования

всем участникам давались четкие инструкции о правильности заполнения анкет, после чего начиналось анкетирование. После сбора анкет данные вводились в общую базу и обрабатывались при помощи программы SPSS для Windows v. 15.

Результаты. Только 63,6% опрошенных студентов выбрали правильный ответ на вопрос, что изучает фармакогенетика. О существовании в настоящее время фармакогенетических тестов, используемых в клинической практике, знают 64,7% опрошенных врачей и организаторов здравоохранения и 42,7% студентов. Затрудняются определить оптимальную стоимость фармакогенетического теста 62% протестированных студентов и 47,2% врачей и организаторов здравоохранения.

Выводы. Проведенная оценка выявила недостаточный уровень осведомленности в области фармакогенетического тестирования у медицинских работников и студентов медицинских вузов.

А.У. Зиганшин

Внедрение информационных принципов формулярной системы в подготовку провизоров

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Актуальность. Несмотря на то что студенты фармацевтического факультета на 3-м и 4-м курсах имеют большой объем учебных часов по фармакологии и клинической фармакологии, изучение принципов формулярной системы не входит в учебную программу этих дисциплин.

Цель — разработать и внедрить в учебный процесс студентов выпускного курса фармацевтического факультета спецкурс «Формулярная система».

Материал и методы. На основе анализа применения принципов формулярной системы в клинической практике нами был разработан курс «Формулярная система» для студентов выпускного курса фармацевтического факультета Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Нами разработан и с 2004 г. внедрен в учебный процесс курс «Формулярная система», предназначенный для обучения принципам составления и поддержания формулярных списков лекарственных препаратов в лечебно-профилактических учреждениях. Это обучение проводится со студентами выпускных курсов дневного и заочного отделений фармацевтического факультета и направлено на привитие будущим провизорам навыков рационального отбора лекарственных средств для конкретных нужд определенного отделения лечебно-профилактического отделения. В течение прохождения курса студентам читаются лекции по формулярной системе и ее становлению в Республике Татарстан, а на практических занятиях студенты защищают и обсуждают подготовленные ими формулярные списки определенных отделений больницы. В курсе обучения используются

материалы и документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по внедрению принципов формулярной системы, Британский национальный формуляр лекарственных препаратов, модельный список основных лекарственных средств ВОЗ, а также методические пособия, Формуляры Республики Татарстан и федеральные справочники лекарственных средств, созданные при нашем участии.

Выводы. Таким образом, разработанный нами курс позволяет студентам не только изучить основные принципы составления формуляров лекарственных препаратов, но и ознакомиться с лучшими мировыми образцами формуляров, а также научиться отстаивать свои позиции при составлении собственного формуляра.

Л.Е. Зиганшина¹, В.К. Лепяхин², В.И. Петров³, Р.У. Хабриев⁴, К.И. Сайткулов⁵

Разработка современной, достоверной и независимой информации о лекарственных средствах с позиций принципов доказательной медицины. Опыт подготовки «Большого справочника лекарственных средств» и его онлайн-версии, доступной через систему медицинских знаний «Консультант врача — электронная медицинская библиотека»

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

² ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра общей и клинической фармакологии, Москва (Россия)

³ ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

⁴ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава», Москва (Россия)

⁵ Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», Москва (Россия)

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, рациональное применение лекарственных средств означает, что люди получают лекарства в соответствии с их потребностями в дозах, отвечающих их индивидуальным особенностям, в течение необходимого периода времени и по наименьшей цене.

Нерациональное применение лекарственных средств — одна из наиболее распространенных причин врачебных ошибок и случаев ненадлежащего оказания медицинской помощи. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 50% всех лекарственных средств назначаются или отпускаются нерационально, 50% пациентов неправильно их принимают, значительная часть населения не имеет доступа даже к жизненно важным лекарственным средствам, а до 10% всех госпитализаций связано с побочными реакциями на лекарственные средства, большую часть которых

можно было бы предотвратить. Ситуация в России осложняется непрекращающимся ростом числа зарегистрированных лекарственных препаратов, а также массовым распространением предвзятой, однобокой, часто противоречивой информации о лекарственных средствах среди врачей, других специалистов в сфере здравоохранения и населения в целом.

В условиях резко возросшего объема медицинской информации врачи должны иметь быстрый доступ к высококачественной справочной литературе, в которой была бы представлена взвешенная и непредвзятая оценка эффективности и безопасности лекарственных средств, представленных на российском рынке.

В настоящей публикации описан опыт разработки современной, достоверной и независимой информации о пользе и вреде лекарственных средств с позиций принципов доказательной медицины. Информация о лекарственных средствах опубликована в виде «Большого справочника лекарственных средства» и его онлайн-версии, доступной в интернет на базе системы медицинских знаний «Консультант врача». Основой подготовки данной статьи является раздел «Методология подготовки Большого справочника лекарственных средств», опубликованный на первых страницах справочника. Наличие описанной процедуры подготовки (т.е. методологии) является одним из ключевых признаков доброкачественного источника знаний для медицинских работников. Цель «Большого справочника лекарственных средств» — помочь врачам назначать наиболее подходящие лекарственные средства в каждой конкретной клинической ситуации. Основная задача справочника — способствовать предотвращению необоснованного одновременного назначения множества лекарственных средств (полипрагмазии), уменьшить риск врачебных ошибок и облегчить принятие решений при выборе оптимальных методов диагностики, профилактики и лечения.

«Большой справочник лекарственных средств» зиждется на принципах доказательной медицины. Материалы справочника разработаны на основании и с учетом признанных в мировой медицинской науке и практике лучших источников информации по лекарственным средствам: Кокрановская база данных (БД) систематических обзоров (CDSR); БД клинических исследований CENTRAL кокрановской библиотеки; резюме обзоров эффективности вмешательств (DARE); база обзоров по эффективности вмешательств при различных заболеваниях (Clinical Evidence), материалы Всемирной организации здравоохранения (Bulletin of the World Health Organization; Drug Alerts), материалы ведущих фармакопей мира (Фармакопея США, Фармакопея Великобритании), Британский национальный формуляр, Британский национальный формуляр для детей, а также материалы Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации.

В справочнике представлена объективная информация как о пользе лекарств, так и о рисках, связанных с их применением.

Показания к применению лекарственных средств и противопоказания указаны в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств на момент подготовки лекарственных монографий (клинико-фармакологических статей) — 2008–2010 гг., и ранжированы по уровням достоверности в зависимости от количества и качества опубликованных систематических обзоров и клинических исследований, подтверждающих их эффективность/неэффективность и безопасность/небезопасность.

Разработчиками Большого справочника лекарственных средств охвачены зарегистрированные на территории Российской Федерации лекарственные средства. Подробные лекарственные монографии (клинико-фармакологические статьи) в виде структурированных научных обзоров разработаны на 1921 лекарственное средство (по международному непатентованному или группировочному наименованию) и препаратов растительного происхождения (наименования растительного сырья на русском, английском, в отдельных случаях на латинском языке). В последний раздел включены комбинированные препараты, отечественные лекарства, растительные средства, вошедшие в государственный реестр в период рецензирования, экспертизы и издательской подготовки книги.

Приложение содержит структурированные монографии на инновационные лекарственные средства, зарегистрированные в Российской Федерации в период рецензирования, редактирования и издательской подготовки.

Разработчики Большого справочника лекарственных средств приложили все усилия, чтобы независимо от фармацевтических производителей или каких-либо коммерческих интересов представить наиболее полную и клинически значимую научно-обоснованную (доказательную), объективную информацию по лекарственным средствам, необходимую для их рационального использования.

Информация, представленная в справочнике, независима от производителей ЛС и основана на доказательной медицине. Сведения о ЛС объективны и отражают современный уровень знаний, как об эффективности лекарственных средств, так и о потенциальных рисках, связанных с их применением (побочные эффекты, токсичность, лекарственные взаимодействия). Эффективность лекарственных средств по показаниям к применению оценивается с помощью независимых источников информации. В справочнике отсутствует прямая или скрытая реклама лекарственных средств.

Большой справочник лекарственных средств публикуется в виде печатного издания объемом 3344 с., а также в виде электронной базы клинических знаний, доступной в электронной медицинской библиотеке «Консультант врача» по адресу www.rosmedlib.ru. Онлайн-версия справочника удобна в использовании, позволяет быстро находить необходимую лекарственную монографию, регулярно обновляется. Для активации доступа к онлайн-версии справочника исполь-

зуется активационный код (пин-код), указанный под защитным слоем на первом форзаце печатной версии справочника

Цели

Обеспечение медицинских, фармацевтических и научных работников современной, достоверной и независимой информацией, необходимой для принятия научно-обоснованных решений в области фармакологического (медикаментозного) лечения.

Справочник разработан для:

- рационального назначения лекарственных средств, что позволит уменьшить число врачебных ошибок, связанных с использованием лекарств;
- оптимизации выбора лекарственных средств с учетом индивидуальных особенностей больного;
- мониторинга и контроля обоснованности назначения лекарств;
- повышения уровня профессиональных знаний врачей, фельдшеров, фармацевтических работников в области клинической фармакологии и фармакотерапии.
- информационного обеспечения процесса разработки ограничительных списков (позитивных, формулярных, перечней основных лекарств и т.п.), а также клинических рекомендаций, планов и протоколов ведения больных, стандартов медицинской помощи различных уровней.

Аудитория

Справочник предназначен для врачей всех специальностей, фельдшеров, провизоров, фармацевтов, организаторов и руководителей здравоохранения, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, студентов, ординаторов и интернов, аспирантов, научных работников.

Выбор лекарственных средств

Справочник по количеству описанных в нем лекарственных средств максимально приближен к Государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации. В нем также приводятся описания некоторых лекарственных средств, которые более не зарегистрированы на территории Российской Федерации, включенные в справочник ввиду своей исторической значимости.

Справочник содержит 1921 подробную лекарственную монографию (клинико-фармакологические статьи).

Структура справочника

Основа справочника лекарственных средств — клинико-фармакологические статьи (лекарственные монографии, описания лекарственных средств) — структурированные обзоры по лекарственным сред-

ствам по международным непатентованным и группировочным наименованиям.

Структура и содержание лекарственной монографии

- Фармакологический/химический класс и терапевтический класс, т.е. место лекарственного средства в классификации лекарственных средств. В качестве основы при формировании данной рубрики разработчиками использовалась международная (анатомио-терапевтико-химическая классификация — АТХ-классификация лекарственных средств).
- Механизм действия лекарственного средства.
- Фармакологические эффекты с указанием временных характеристик развития эффекта (в случаях, когда это клинически значимо).
- Спектр противомикробной активности (дополнительный раздел для противомикробных и противопаразитарных средств).
- Фармакокинетика.
- Показания к применению (согласно Государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации) и дозирование (согласно Государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации и сведениям доказательной медицины).

Также в данном разделе лекарственной монографии приведены показания, отсутствующие в Государственном реестре, но важные для полноты клинико-фармакологической характеристики лекарственного средства в связи с результатами систематических обзоров (мета-анализов) рандомизированных клинических испытаний

- Применение у детей с указанием режимов дозирования (согласно Государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации, сведениям доказательной медицины, с учетом Британского национального педиатрического формуляра. Если информация в Государственном реестре лекарственных средств и других источниках информации различалась, то разработчики приводили все найденные сведения в справочнике с обязательной ссылкой на источники информации.
- Противопоказания (согласно Государственному реестру лекарственных средств и сведениям доказательной медицины); в данном разделе приводятся абсолютные противопоказания к применению лекарственного средства; подраздел «Применение с осторожностью» содержит относительные противопоказания.
- Побочные эффекты (в виде частоты встречаемости или показателя *NNH* — числа больных, при лечении которых у одного из них проявится побочный эффект, со ссылкой на источник информации и с уровнем доказательности); побочные эффекты там, где это было возможно, разделены по системно-органному классам.

- Передозировка (симптомы передозировки, принципы лечения).
- Клинически значимые взаимодействия (с указанием механизма взаимодействия).
- Применение при беременности и кормлении грудью.
- Резюме и дополнительные сведения — раздел лекарственной монографии, содержащий: аналитическую информацию о преимуществах и недостатках терапевтической/фармакологической группы, в которую входит описываемое лекарственное средство; отличительные характеристики самого лекарственного средства; доказательную сравнительную информацию по эффективности и/или безопасности среди фармакологических/терапевтических аналогов (при наличии данной информации в использованных источниках).
- Рубрика «Библиотека Кокрейна» содержит информацию о количестве клинических исследований, проведенных по описываемому лекарственному средству и дату первого исследования, зарегистрированного в базе данных Central.
- Рубрика «Список основных лекарственных средств ВОЗ» содержит информацию о том, входит ли описываемое лекарственное средство в модельный список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.
- Код АТХ.
- Химическая структура, химическое название, брутто-формула и молекулярная масса (для тех лекарственных средств, по которым возможно привести такие сведения).
- Торговые наименования, формы выпуска и производители. Сведения приведены в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств. В данном разделе также приведены сведения о включении лекарственного средства в список Постоянного комитета по контролю наркотиков (ПККН) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача, перечень лекарственных средств списков А и Б.
- Источники информации — полные ссылки на систематические обзоры, мета-анализы и клинические исследования, удовлетворяющие критериям качества, использованные для присвоения уровней доказательности А, В, С и D.

В отношении лекарственных средств растительного происхождения дополнительно указана следующая информация.

- Вид и семейство растения.
- НД, стандартизация.
- Форма выпуска.
- Основные действующие вещества и их возможные эффекты.
- Наличие в Европейской Фармакопее.
- Опыт народной медицины и исторические сведения.

Сведения об эффективности лекарственных средств

Показания к применению приведены в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств и ранжированы по уровню достоверности (доказательности) на основе принятых методов доказательной медицины. Эти методы позволяют судить о доказательности лекарственных вмешательств, исходя из количественного и качественного анализа опубликованных клинических испытаний, удовлетворяющих критериям качества. Качество подразумевает, что исследование проведено по строгой методологии. Эффективность лечебного вмешательства должна быть подтверждена как минимум в «двойном слепом» (когда это возможно этически) рандомизированном контролируемом клиническом испытании. Рандомизация — случайное распределение больных по группам в клиническом испытании.

Разработчиками клинико-фармакологических статей использовались единые критерии для присвоения уровней достоверности. Достоверность (доказательность) условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D.

| | | |
|---|------------------------------|--|
| А | Высокая достоверность | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований |
| В | Умеренная достоверность | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического исследования |
| С | Ограниченная достоверность | Основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического исследования, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации |
| Д | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют |

Отсутствие уровня достоверности означает, что поиск клинических испытаний по использованным базам данных не дал результатов или был невозможен (например, из-за отсутствия сведений по клиническим испытаниям некоторых отечественных лекарственных средств). В этих случаях показания к применению лекарственного средства соответствуют только Государственному реестру лекарственных средств.

Уровень достоверности А присваивался при наличии систематического обзора с любыми результатами (положительными или отрицательными), результаты приводились в виде сжатого, клинически ориентированного резюме.

Сведения о безопасности и побочные эффекты лекарственных средств

В справочнике подробно описаны побочные эффекты лекарственных средств и лекарственные взаимодействия.

Например, побочный эффект пероральных гипогликемизирующих средств — гипогликемия, в том

числе ночная, имеет следующие проявления: тревога, состояние, подобное опьянению, затуманенное зрение, сонливость, кошмарные сновидения, нарушенный сон, смазанная речь, дрожь, спутанность сознания, необычная усталость, холодный пот, бледность кожных покровов, чувство голода, учащенное сердцебиение, головная боль, тошнота.

При наличии информации в клинических испытаниях и систематических обзорах побочные эффекты ранжировались по уровню достоверности. Например, побочным эффектом метформина является молочнокислый ацидоз. Систематический обзор показал, что риск развития молочнокислого ацидоза при применении метформина в терапевтических дозах не отличается от риска при использовании других сахароснижающих средств, что соответствует уровню достоверности А.

Частота побочных эффектов и результатов нежелательных лекарственных взаимодействий, т.е. сведения о безопасности, если их можно было извлечь из клинических испытаний и систематических обзоров, представлены в процентах или в виде показателя NNH (от англ. *number needed to harm*) — числа больных, при лечении которых у одного из них проявится побочный эффект.

В справочнике приведена информация об использовании лекарственных средств у беременных и кормящих. Риск для плода при применении лекарственных средств беременными условно разделяют на 5 уровней (категории Администрации США по пищевым продуктам и лекарственным средствам, Food and Drug Administration, FDA; не путать с уровнями достоверности!).

А — риск для плода в I триместре беременности в контролируемых клинических испытаниях не выявлен, какие-либо свидетельства о риске в более поздние сроки беременности отсутствуют;

В — риск для плода в экспериментах на животных не выявлен, контролируемые испытания у беременных женщин не проводились;

С — выявлено отрицательное влияние на плод в экспериментах на животных, контролируемые испытания у беременных женщин не проводились, но потенциальная польза может оправдывать применение лекарственного средства у беременных несмотря на возможный риск;

Д — имеются свидетельства риска для плода, которые основаны на сведениях о побочных реакциях, полученных в клинических испытаниях и начальном периоде широкого использования, но потенциальная польза может оправдывать назначение лекарственного средства беременным женщинам, несмотря на возможный риск (при угрозе для лечения или для лечения серьезного заболевания, когда безопасные лекарства не могут быть использованы или неэффективны);

Х — выявлены аномалии плода в исследованиях на животных и у человека; риск, связанный с использованием лекарства у беременных женщин, превышает потенциальную пользу.

Этапы подготовки справочника

Разработка Большого справочника лекарственных средств проводилась по следующим этапам: создание группы разработчиков, поиск литературы, составление структурированных научных обзоров — лекарственных монографий, ранжирование показаний к применению лекарственных средств по уровням достоверности, экспертиза и научное редактирование, независимое рецензирование, редакционно-издательская подготовка и публикация, внедрение, получение обратной связи, обновление и дальнейшее улучшение.

Разработчики

Лекарственные монографии (клинико-фармакологические статьи) разрабатывались фармакологами и клиническими фармакологами. Специалисты, участвующие в разработке, отвечали следующим требованиям: высшее медицинское образование, дополнительное профессиональное образование в области клинической фармакологии или наличие сертификата специалиста-клинического фармаколога, клинический опыт не менее 3 лет, владение методологией доказательной медицины, методами поиска литературы, владение английским языком и современными информационными и коммуникационными технологиями.

Поиск литературы

Разработчики клинико-фармакологических статей использовали в работе и проводили поиск доказательств и анализ следующих источников информации.

Экспертиза и научное редактирование

Экспертиза проводилась специалистами ведущих научно-исследовательских учреждений, кафедр медицинских вузов. В качестве клинических экспертов привлекались ведущие клиницисты, занимающиеся данной проблемой.

Редакционно-издательская подготовка

Редактирование справочника осуществлялось издательскими редакторами, удовлетворяющие следующим требованиям: высшее медицинское образование, опыт клинической работы, знание английского языка, владение компьютерными технологиями, опыт редактирования медицинской литературы не менее 3 лет.

Независимое рецензирование

Каждая клинико-фармакологическая статья проходила этап независимого рецензирования. Рецензирование осуществляют специалисты, не относящиеся к учреждению, в котором была разработана клинико-фармакологическая статья.

| Источник информации | Краткое описание | Адрес в интернет | Доступ |
|--|---|---|--------------|
| Официальная клинико-фармакологическая информация | | | |
| Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации | Официальный ресурс, публикующий информацию о зарегистрированных в РФ лекарственных средствах | www.regmed.ru | Свободный |
| Формуляры лекарственных средств | | | |
| Модельный формуляр лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (WHO Model Formulary) | Адаптированная к России версия модельного формуляра ВОЗ издана на русском языке в виде «Руководства по рациональному использованию лекарственных средств» | http://mednet3.who.int/EMLib/ (оригинальная версия) http://www.formular.ru – адаптированная версия | Свободный |
| Британский национальный формуляр | Достоверная и практическая информация по выбору и клиническому применению лекарственных средств (Великобритания) | www.bnf.org | По подписке |
| Британский национальный педиатрический формуляр ЛС (BNF for children) | Совместное издание Британской медицинской ассоциации, Королевского фармацевтического общества Великобритании и Королевского общества по педиатрии и здоровью детей | www.bnfc.org | По подписке |
| Доказательные базы знаний | | | |
| Clinical Evidence | Регулярно обновляемое издание, в котором применительно к самым распространенным заболеваниям рассмотрены основные лечебные и профилактические вмешательства, приведены сведения об их эффективности | www.clinicalevidence.com | По подписке |
| The Cochrane Database of Systematic Reviews | База данных мета-анализов и систематических обзоров | www.cochrane.org | По подписке |
| Database of Abstracts of Reviews of Effects | База данных рефератов систематических обзоров эффективности вмешательств | www.cochrane.org | По подписке |
| CENTRAL | База данных клинических испытаний, публикуемая в составе коокрановской библиотеки | www.cochrane.org | По подписке |
| Библиографические базы данных | | | |
| Medline | Крупнейшая реферативная база медико-биологических публикаций | www.pubmed.gov | Общедоступно |
| Мировые фармакопеи | | | |
| Фармакопея США-Национальный формуляр (USP-NF) | Сборник стандартов, нормирующих качество субстанций рецептурных и безрецептурных лекарственных средств. Готовых лекарственных форм, вспомогательных веществ, биологически активных и пищевых добавок, растительных лекарственных препаратов, витаминов и минеральных веществ. Стандарты Фармакопеи США признаны и используются более чем в 130 странах мира. Фармакопея США доступна на русском языке | www.usp.org Информация о переводе USP на русский язык — http://usp.geotar.ru | По подписке |

Публикация

Клинико-фармакологические статьи публикуются в составе справочника, а также в виде электронной базы клинических знаний, доступной в электронной медицинской библиотеке «Консультант врача» по адресу www.rosmedlib.ru. Онлайн-версия справочника удобна в использовании, позволяет быстро находить любое лекарственное средство, как по международному, так и по торговому наименованию. Онлайн-версия справочника постоянно обновляется. Каждый экземпляр Большого справочника лекарственных

средств содержит активационный код для доступа к онлайн-версии справочника. Инструкция по активации доступа приведена вместе с активационным кодом на форзаце справочника.

Обновление

Справочник пересматривается и обновляется в зависимости от содержания Государственного реестра лекарственных средств и появления новой информации о лекарственных средствах. Обновление справочника

осуществляется на основе непрерывно дополняемой и обновляемой компьютеризированной фармакологической базы данных. Онлайн-версия справочника обновляется непрерывно.

Обратная связь

Разработчики и издатели Большого справочника лекарственных средств приглашают практикующих врачей, фельдшеров, медсестер, организаторов здравоохранения, клинических эпидемиологов, фармакологов, производителей лекарственных средств, представителей страховых компаний, пациентов, представлять свои замечания и комментарии по содержанию и структуре справочника. Все замечания и предложения анализируются и при необходимости учитываются при переиздании справочника, а также при обновлении статей в онлайн-версии справочника. Электронный адрес для обратной связи — info@rosmedlib.ru.

Удобство в использовании

Справочник удобен в использовании, позволяет находить по торговому наименованию международное непатентованное наименование и наоборот. Справочник содержит удобную систему поиска информации (оглавление, предметный указатель и т.д.).

Д.Б. Менкес

Конкурирующие интересы и информация о лекарствах

Университет Окленда, Клинический факультет Вайкато, Гамильтон (Новая Зеландия)

Введение. Международное общество лекарственных бюллетеней (The International Society of Drug Bulletins, ISDB) – независимое объединение (сеть), созданное для предоставления экспертной информации о лекарствах и терапевтических средствах. Основанное в 1986 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общество к настоящему времени имеет разнообразное членство из более 80 бюллетеней на 6 континентах по всему миру. Ключевая роль ISDB – идентификация вводящей в заблуждение информации по лекарственным средствам и предоставление соответствующего опровержения. Основным источником смещения информации является то, что фармацевтические и медицинские компании имеют конкурирующие интересы (КИ) в предоставлении информации для врачей – лиц, определяющих политику здравоохранения, и для потребителей. Поэтому для членов ISDB важно определить и эффективно управлять КИ. Несколько удивительно, что относительно немногие члены имеют собственную формальную политику по управлению КИ для своих публикаций, а руководство «Как начать и развивать лекарственный бюлле-

ть», разработанное совместно ISDB и ВОЗ, предоставляет мало полезной информации по раскрытию КИ. В результате этой двусмысленности участники ISDB были вынуждены разработать собственную политику участия, что привело к мозаичной палитре решений. Кристоф Копп (Prescrire, Франция) провел предварительный опрос в 2008 г., чтобы оценить, как члены ISDB управляют возможными конкурирующими интересами в своих бюллетенях. 33% участников опроса указали на возрастание озабоченности членов общества по вопросу о КИ и отсутствие единообразных подходов к идентификации проблемы или управлению проблемой.

Цель. Во время Генеральной ассамблеи ISDB в конце 2008 г. было принято решение о том, что собственные методы ISDB в этой области должны быть прозрачными, единообразными и строгими. Рабочая группа ISDB по КИ была создана, чтобы исследовать проблему, провести опрос по существующим методам и разработать рекомендации по политике организации.

Методы. Мы разработали анкету-опросник и при административной поддержке администрации организации «Международное движение за здоровье» (Health Action International) в Амстердаме разослали его по электронной почте всем полным и ассоциированным членам ISDB (перечислены на сайте www.isdbweb.org).

Результаты. Ответы были получены от 28/68 (41%) опрошенных респондентов, имеющих то или иное отношение к бюллетеням. Низкий уровень частоты ответов был немногим увеличен с помощью двух напоминаний и обусловлен нефункционирующими адресами электронной почты в некоторых случаях. Ответы с большей вероятностью, пришли из бюллетеней-членов, базирующихся в развитых странах. Например, ответы из стран – членов ОЭСР (22/46, 48%) были более частыми, чем из других стран (6/22, 27%). Это различие не было статистически достоверным ($\chi^2=2,60$, $p=0,11$). Примечательно, что частота ответов из развитых стран G8 (10/20, 50%) превысила частоту ответов из других стран (18/48, 38%).

Из 28 ответивших бюллетеней 6 имели политику КИ с момента своего основания, один начиная с 1981 г., 9 бюллетеней разработали политику по мере своего развития. 5 бюллетеней намереваются внедрить политику, начиная с ответов на анкетный опрос, остальным 8 еще только предстоит стать приверженцами такой политики. 4 бюллетеня отказываются принимать КИ от любых авторов, редакторов или рецензентов, и у 4 бюллетеней внедрена четкая политика удаления редакторов при обнаружении КИ, причем 2 из них уделяют особое внимание публикации этой информации. 14 бюллетеней были готовы рассматривать материалы для публикации при известном КИ при условии, что они упомянуты в публикации. Не все бюллетени используют внешних авторов, а те, которые используют, в основном требуют декларации любого конкурирующего интереса; 12 бюллетеней осуществляют независимые проверки других публикаций авторов и веб-сайтов, чтобы проверить эти декларации.

К любому искажению или обману относительно КИ относятся очень серьезно.

7 бюллетеней нанимают только таких редакторов, которые не имеют никакого КИ, в то время как еще 11 требуют, чтобы редакторы декларировали свои КИ, в 3 из них необходимо ежегодное обновление декларации. По крайней мере 8 редакционных команд дублируют функции – выступают и как рецензенты. 8 бюллетеней просят рецензентов делать декларацию о КИ, 4 бюллетеня планируют вводить эту политику. Один респондент утверждал, что публикации статей авторов с известными КИ могут быть приемлемы, если это имеет отношение к интерпретации данных, и отметил, что исключение на основе потенциального КИ было бы чрезмерным ограничением ввиду нехватки доступных рецензентов.

Заключение. Опрос членов ISDB был неутешителен по частоте ответов (41%), но тем не менее высокоинформативен. В целом, ответившие бюллетени подтвердили важность раскрытия КИ для авторов, редакторов и рецензентов, но имелись различия по тому, что предпринималось при выявлении КИ. Эти различия могут быть частично поняты как отражение различных контекстов и ресурсов, доступных для бюллетеней в разных уголках мира. Обсуждение, должны ли бюллетени избегать или управлять КИ, стимулировано результатами исследования, показавшими, что только раскрытие КИ не в состоянии надежно уменьшать число источников, вводящих в заблуждение, и отклонение от достоверности,

а в некоторых случаях может даже усилить его [Cain, Detsky // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 2893–2895]. Самая строгая политика, принятая 4 бюллетенями, состояла в том, чтобы избегать КИ вообще, либо принимая работы только от авторов, не имеющих никакого КИ, либо путем подготовки материалов для публикации в своем коллективе, то есть сотрудникам, которым доверяют, которые проработали в связке много лет. В любом случае применение политики КИ привело ко многим положительным результатам, в том числе:

- 1) улучшился критический анализ информации по лекарственным средствам;
- 2) улучшилось принятие клинических решений;
- 3) потребности здоровья пациентов и семей стали удовлетворяться полнее;
- 4) уменьшилось количество отклонений (введения в заблуждение) и увеличилась прозрачность;
- 5) улучшилось качество публикаций в целом.

Кроме того, процесс проведения этого опроса вызвал стратегическое развитие политики КИ во многих бюллетенях, ряд бюллетеней ожидает результатов опроса, перед тем как действовать далее. Становится ясно, что единообразная и строгая политика желательна, но трудно достижима, особенно для бюллетеней в развивающихся странах, сталкивающихся с финансовыми и другими проблемами.

Перевод на русский язык: А.Т. Валиахметов, Л.Е. Зиганшина.



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.Ю. Аникеева

Клинико-фармакологические аспекты применения препарата тиоктовая кислота у больных с субклинической диабетической полинейропатией

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», кафедра эндокринологии и клинической фармакологии (Россия)

Состояние здоровья работоспособного населения Российской Федерации, и в частности Пермского края, требует принятия мероприятий по улучшению качества жизни населения, в первую очередь ранней диагностики, а также лечению и реабилитации людей, страдающих сахарным диабетом, осложненным диабетической полинейропатией нижних конечностей, приводящей к синдрому диабетической стопы (СДС) и инвалидизации. Наиболее драматичные последствия СДС – ампутация (малая – в пределах стопы либо большая, высокая – на уровне голени или бедра), а также гибель пациента от осложнений гнойно-некротического процесса (сепсис и др.). По мнению большинства экспертов [Международная рабочая группа по диабетической стопе, 2000], в развитых странах ежегодно производится 6–8 ампутаций (на разных уровнях) на каждые 1000 больных СД.

Еще одно драматичное последствие СДС – снижение качества жизни при длительном течении трофической язвы на фоне неадекватного (неэффективного) лечения.

По критериям Международного соглашения по диабетической стопе синдром диабетической нейропатии диагностируется у 4–10% всех больных диабетом (ежегодно новые случаи составляют 2,2–5,9% «диабетической популяции») [Международная рабочая группа по диабетической стопе, 2000]. Иными словами, в Москве, где на 2001 г. официально зарегистрировано 163 тыс. больных сахарным диабетом, синдром диабетической стопы имеет место у 6,5–16 тыс. пациентов [5].

В связи с этим возникла необходимость более глубокого изучения причин возникновения диабетической полинейропатии (ДПН), раннего предотвращения возможных ее последствий и разработки мер, направленных на улучшение здоровья таких больных.

В настоящее время, к сожалению, проводится лечение только клинических форм ДПН. Известно, что в отличие от аксонов в ЦНС, периферические нервы при благоприятных условиях могут регенерировать. Регенерация начинается при условии устранения причины нейропатии, т.е. при достижении нормогликемии, инактивации полиолового пути и восстановлении внутриаксонального транспорта. Поэтому необходимо как можно раньше начинать лечение и другие корректирующие мероприятия. Наибольший эффект в лечении ДПН достигается еще до манифестации неврологической симптоматики. К методам ранней диагностики доклинической стадии ДПН относится количественное сенсорное тестирование на нейросенсорном анализаторе (TSA-II), которое позволяет выявить субклинические изменения. Метод основывается на определении температурной чувствительности, для которого используется небольшое устройство, называемое Термод, которое прикладывают к участку кожи пациента. Термод обладает способностью нагревать или охлаждать участок кожи. Для измерения порогов устройство подает количественно измеренный температурный стимул. Ответ пациента в виде простого нажатия кнопки записывается компьютером и завершает каждую фазу исследования. В конце генерируется печатный отчет с результатами теста. Опция виброанализатора позволяет измерять пороги вибрационного стимула между значениями от 0,1 до 130 микрон/с.

Цель нашей работы – оценка эффективности терапии доклинической стадии ДПН отечественным препаратом альфалиповоей кислоты (АЛК) (тиоктовая кислота, Октолипен).

Работа выполнена на базе Пермского центра «Философия красоты и здоровья». Объектом исследования явились пациенты с СД типа 2 без клинических проявлений диабетической нейропатии ($n=60$), средний возраст которых составил 56 ± 13 лет.

Для диагностики ДПН была проведена стандартная процедура выявления ДПН. Также проводилось обследование на аппарате TSA-II до лечения тиоктовой кислотой и через 3 мес терапии. Для исключения энцефалопатии и возможности включения в исследование, пациенты проходили тестирование по опроснику MMSE. Пациенты, набравшие менее 28 баллов, в исследование не включались. Также использовалась шкала нейропатического счета (НДСм).

Лабораторные исследования включали гликемическую триаду (глюкоза крови натощак, постпрандиальную гликемию, гликированный гемоглобин), определение липидного спектра, С-пептида, инсулина, С-реактивный белок. Больные с СД типа 2 получали препараты метформина и сульфонмочевины. В качестве патогенетической терапии использовался препарат АЛК (тиоктовая кислота, «Фармстандарт») в дозе 600 мг/сут натощак, в течение 3 мес.

Для анализа данных использованы программы Microsoft Excel, описательная и непараметрическая статистика – Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). В работе были применены следующие методы обработки данных: расчет среднеарифметического показателя данных пациентов до и после лечения; среднеквадратичного отклонения (СКО)¹, U-критерий Манна–Уитни.

Собственные данные

Пациенты были разделены на 2 группы – основная, 50 чел. получали лечение АЛК, и группа сравнения – 10 чел., без применения АЛК. По возрасту, полу, индексу массы тела группы были сопоставимы.

При анализе жалоб исходно и после лечения препаратом АЛК пациенты отмечали значительное улучшение общего самочувствия: исчезновение головных болей, головокружений, бессонницы, стабилизацию артериального давления в нормальных пределах. Также отмечали исчезновение ощущения тяжести в области правого подреберья, улучшение памяти, повышение эмоционального тонуса. При объективном осмотре и измерении весоростовых показателей, отмечалось снижение индекса массы тела (ИМТ).

При оценке шкалы нейропатического счета (НДСм) у пациентов с СД типа 2 не выявлено нарушений тактильной и вибрационной чувствительности. По шкале НДСм при подсчете баллов полинейропатия не была обнаружена у 37 пациентов с СД типа 2.

При статистической оценке показателей TSA-II было зафиксировано изменение среднеквадратичного отклонения показателей чувствительности на фоне лечения тиоктовой кислотой по отношению к параметрам здоровых лиц. В результате лечения СКО уменьшилось, т.е. значения чувствительности приблизились к показателям здоровых лиц. У пациентов с СД типа 2 без лечения АЛК показатели чувствительности остались без изменения или ухудшились, по сравнению с исходным уровнем: холододовая чувствительность (ХЧ) = 21,3 °С (СКО = 7,9); холододовая боль (ХБ) = 13,3 °С (СКО = 10,7); тепловая чувствительность (ТЧ) = 45,6 °С (СКО = 9,1); тепловая боль (ТБ) = 49,5 °С (СКО = 5,1); вибрационная чувствительность (ВЧ) = 8,2 (СКО = 7,8) ($p < 0,05$).

Динамика показателей чувствительности у больных с СД типа 2 до лечения: ХЧ = 23,3 °С (СКО = 6,5); ХБ = 14,9 °С (СКО = 11,2); ТЧ = 43,9 °С (СКО = 7,8);

ТБ = 48,9 °С (СКО = 4,9); ВЧ = 9,7 °С (СКО = 7,1) ($p < 0,05$); после лечения: ХЧ = 25,2 °С (СКО = 5,1); ХБ = 17,0 °С (СКО = 8,6); ТЧ = 42,6 °С (СКО = 7,0); ТБ = 48,8 °С (СКО = 4,9); ВЧ = 6,3 °С (СКО = 4,8) ($p < 0,05$).

Следует отметить, что при оценке динамики метаболических показателей за 3 мес лечения тиоктовой кислотой стало очевидно, что у пациентов с СД типа 2 снизилась инсулинорезистентность. Уровень инсулина уменьшился на 14%, С-пептида – на 12%. Показатели гликированного гемоглобина также улучшились на 11% ($p < 0,05$).

Динамика метаболических показателей до лечения у пациентов с СД типа 2: инсулин (пмоль/л) – 96,46 (СКО = 61,03); С-пептид (нмоль/л) – 1,18 (СКО = 0,52); НВА1С (%) – 7,62 (СКО = 3,15) ($p < 0,05$). Через 3 мес лечения АЛК: инсулин (пмоль/л) – 82,62 (СКО = 49,06); С-пептид (нмоль/л) – 1,04 (СКО = 0,41); НВА1С (%) – 6,8 (СКО = 2,07) ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что уровень СРБ (мг/л) снизился в среднем на 32%: до лечения – 5,44 (СКО = 6,52), через 3 мес лечения – 3,72 (СКО = 3,13) ($p < 0,05$).

При оценке показателей липидного спектра можно видеть улучшение липидограммы, т.е. переход более атерогенного класса IIb в менее атерогенные классы. Динамика показателей липидного спектра была следующей: до лечения ОХС (ммоль/л) – 5,89 (СКО = 2,22), ЛПВП (ммоль/л) – 1,41 (СКО = 0,42), ЛПНП (ммоль/л) – 3,6 (СКО = 2,23), ЛПОНП (ммоль/л) – 1,18 (СКО = 1,28), ТГ (ммоль/л) 2,32 (СКО = 1,82). Через 3 мес лечения: ОХС (ммоль/л) – 5,64 (СКО = 2,27), ЛПВП (ммоль/л) – 1,32 (СКО = 0,41), ЛПНП (ммоль/л) – 3,31 (СКО = 2,29), ЛПОНП (ммоль/л) – 1,04 (СКО = 1,05), ТГ (ммоль/л) – 2,28 (СКО = 1,98) ($p < 0,05$).

С учетом современных представлений о механизмах поражения нервов разработан ряд патогенетически обоснованных методик лечения диабетической невропатии. На настоящий момент предложено множество моделей патогенетического лечения ДПН, но некоторые препараты, давшие хорошие результаты при лечении экспериментального диабета у животных (миоинозитол, ингибиторы альдозредуктазы, аминоксантидин), при клинических испытаниях оказались несостоятельными или даже токсичными. Исключение составляют только жирорастворимые формы витаминов группы В и антиоксиданты.

Клиническое применение тиоктовой кислоты для лечения диабетической периферической невропатии началось после 1950 г. Применялись дозы от 30 до 300 мг (как внутривенно, так и перорально), проводилась оценка влияния на боль, рефлексы, чувствительность, скорость проведения по нерву. Согласно полученным результатам, дозы препарата были постепенно увеличены до 400–600 мг. Назначение проводилось эмпирически. В проводимых исследованиях различались сроки лечения, критерии оценки, что затрудняло ана-

¹ Среднеквадратичное отклонение (Standard deviation) (СКО) – это квадратный корень из показателя дисперсии выборки. Таким образом, стандартное отклонение измеряется в тех же единицах, что и сами данные, но не может быть отрицательным. Этот показатель необходим для количественного описания разброса вероятностной величины вокруг среднего значения.

лиз получения данных. В 1995 г. было проведено первое исследование эффективности тиоктовой кислоты для лечения клинической формы ДПН, выполненное с соблюдением требований доказательной медицины – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое – ALADIN (Alpha-Lipoic-Acid-in Diabetic neuropathy) с применением оригинального препарата тиоктовой кислоты – трометамоловая соль АЛК. Оценка эффективности и безопасности препарата проводилась на основании данных обследования и приема препарата/плацебо у 328 пациентов в течение 3 нед. Исследование позволило установить эффективность и безопасность внутривенного введения АЛК, дозозависимую эффективность – оптимальной терапевтической дозы было признано использование суточной дозы в 600 мг, так как увеличение дозы до 1200 мг не приводило к увеличению эффективности, но сопровождалось значительным количеством побочных эффектов. Исследование продемонстрировало, что использование 600 мг АЛК внутривенно в течение 3 нед (14 инъекций) приводит к достоверному снижению симптомов ДПН по сравнению с плацебо. Недостатком проведенного исследования можно отметить оценку эффективности лечения только на основании анализа выраженности симптомов (шкала TSS) и полуколичественных методов клинического осмотра (шкала NDS), без проведения объективного тестирования функции нерва (электронейромиография).

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, выполненных с соблюдением требований доказательной медицины с использованием электронейромиографии как наиболее объективного метода оценки состояния периферических нервов и контроля за эффективностью лечения.

Предварительный анализ результатов недавно закончившегося, в 2008 г., исследования NATAN I (Neurological Assessment of Thioctic Acid I), в котором изучали динамику клинической оценки неврологического дефицита и 7 электрофизиологических тестов у больных с клинической стадией ДПН, получавших пероральное лечение АЛК (тиоктовая кислота) в течение 4 лет. Показал безопасность длительного приема препарата, уменьшение неврологического дефицита и улучшение физиологических свойств нервных волокон [3].

Побочными действиями отечественного препарата АЛК в 50% случаев явилась изжога разной степени выраженности, причем более интенсивной она была у женщин и сопровождалась болями в эпигастральной области. 3 пациентки закончили прием препарата в течение первой недели приема. Все они страдали язвенной болезнью ДПК в стадии неполной ремиссии. При приеме возникала изжога, переходящая в жгучие боли в эпигастрии, после чего была рвота и головные боли ноющего характера. В течение дня пациентки были нетрудоспособны. Остальные пациенты, у которых наблюдались побочные действия тиоктовой кислоты, продолжали прием препарата, но отказались его повторить вновь через 3 мес. Остальные пациенты (без побочных реакций) были удовлетворены проведенным

курсом терапии, так как уменьшался неврологический дефицит, уменьшались дозы сахароснижающих препаратов. Таким образом, при назначении тиоктовой кислоты должен быть тщательно собран анамнез в плане заболеваний пищеварительной системы. По нашему мнению, данные проявления могут быть связаны с несовершенной для АЛК формой выпуска препарата – желатиновая капсула, но, с другой стороны, пероральный прием имеет больше преимуществ.

Исследования, проводившиеся целым рядом ученых (Эккерт, Линдвальд и др.) показали, что капсулы зачастую быстрее распадаются, чем таблетки или драже, а их жидкое или неспрессованное твердое содержимое быстрее и легче абсорбируется в организме человека, благодаря чему у лиц с замедленной перистальтикой за счет активного всасывания препарата возникают побочные явления, описанные выше (тошнота, рвота, головные боли). Однако при приеме препаратов АЛК других фирм в таблетированной форме этими же пациентами побочных эффектов не наблюдалось. Очевидно, что при производстве таблетки возросла бы и стоимость препарата. А тиоктовая кислота по-прежнему остается самым дешевым и доступным препаратом АЛК.

На основании всего вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

1. Нейросенсорный анализатор TSA-II может быть использован в качестве метода диагностики субклинической ДПН и мониторинга лечения, так как стандартные методы поздно выявляют нейропатию.
2. Комплексная терапия сахарного диабета с включением препарата альфалиповой кислоты (тиоктовая кислота) 600 мг/сут в течение 3 мес приводила к улучшению общего самочувствия пациентов, показателей чувствительности, снижению инсулинорезистентности и общего воспалительного фона.
3. Необходимо избегать назначения тиоктовой кислоты лицам с обострением заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, эрозивный гастрит).

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: Вводный курс / Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
2. Кукес В., Ших Е., Махова А. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 // Врач. – 1990. – №4.
3. Храмлини В., Демидова И. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 // Врач. – 2009. – № 5.
4. Гурьева И.В., Камелягина Е.Ю., Кузина И.В. и др. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Методические рекомендации. – М., 2008.
5. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома. – М., 2008.
6. Ледов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 632 с.
7. Строчков И.А.и др. Лечение диабетической полиневропатии // Лечащий врач. – 2009. – № 5.
8. Афорина Ж.А., Строчков И.А., Аметов А.С. и др. Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 12.
9. Анциферов М.Б., Волкова А.К. Диагностика и лечение диабетической дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом в амбулаторной практике // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 15. – С. 994–999.
10. Кузина И.В. и др. Диабетическая нейропатия. Современные тенденции антиоксидантной терапии // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 5–6.
11. Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 512 с.

12. Данилов А.Б. Что такое нейропатическая боль? Материал для компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи».
13. Подачина С.В. Диабетическая периферическая полинейропатия // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 5. С. 21–24.
14. Claus D., Hilz M.J., Neundorfer B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods // Acta Neurol. Scand. – 1990. – Vol. 81. – P. 533–540.
15. Yarnitsky D., Fowler C.J. Quantitative sensory testing // Clinical Neurophysiology. – London: Butterworth, 1995. – P. 253–270.

* По просьбе редакционной коллегии автором представлена информация о конфликте интересов: «Препарат тиоктовой кислоты (Октолипен) был предоставлен компанией «Фармстандарт» для проведения клинических исследований и написания статьи. В остальном исследование можно считать независимым».

С.А. Батищев, Ю.Н. Чернов, В.П. Логунов, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова

Мониторинг использования брендов и дженериков для антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава» (Россия)

Актуальность. Ведущее положение по затратам в большинстве многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) занимают антимикробные препараты (АМП), на которые расходуется до 30% бюджета [1]. Внедрение в клиническую практику новых технологий, включая методы фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа, дает возможность для оценки использования лекарственных средств (ЛС) и качества проводимого лечебного процесса [2, 3].

Стандартной процедурой определения затрат является АВС-анализ (Activity Based Costing). Выделение в ЛПУ трех групп препаратов в соответствии с фактическим применением финансовых средств за определенный период времени позволяет выявлять наиболее затратные группы ЛС с последующей оценкой обоснованности расходов на медикаментозную терапию [4]. Комбинированное использование АВС-анализа и унифицированной АТС/DDD-методологии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта, дает дополнительную информацию об обращении ЛС [5]. При проведении данного вида анализа расчетная единица измерения DDD (defined daily dose) позволяет учитывать количество приобретенного препарата (упак., форма выпуска), использованного в стационаре, а возможность сравнения полученных данных между различными ЛПУ обеспечивается на основе расчетного показателя DDD/s на 100 койко-дней.

Учитывая широкое использование АМП в клинической практике, актуальное значение имеет комплексный клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ назначения брендов и дженериков. При этом применение АТС/DDD-методологии обеспечивает получение данных о частоте использования

препаратов различных производителей и открывает перспективу выделения «проблемных» групп АМП, для которых в условиях частого применения возрастает риск формирования антибиотикорезистентности.

Цель – обосновать пути оптимизации рационального использования антимикробных препаратов в стационаре с применением комплексного клинико-экономического и фармакоэпидемиологического анализа.

Материал и методы – исследование проводилось в многопрофильном стационаре негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД» на 610 коек.

Структурный состав лечебного учреждения представлен отделениями хирургического профиля (урологическое, колопроктологическое, гинекологическое, нейрохирургическое, онкологическое, оториноларингологическое, офтальмологическое, отделение сосудистой хирургии, травматологическое, отделение хирургической инфекции), терапевтического профиля (гастроэнтерологическое, кардиологическое, неврологическое, пульмонологическое, ревматологическое, терапевтическое) и отделение реанимации для хирургических больных.

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое и клинико-экономическое исследование проведено за четыре последовательных года (2006–2009 гг.). Количество койко-дней в НУЗ ДКБ в 2006, 2007, 2008 и 2009 гг. составило 204472, 195017, 206912, 212341 дней соответственно. Данные по использованию ЛС получены из компьютерной базы аптеки больницы, в которой показатели применения препаратов представлены в виде количества использованных упаковок, формы выпуска, стоимости одной упаковки.

Технология выполнения АВС-анализа состояла в ранжировании выбранных позиций в зависимости от уровня затрат от наибольших к наименьшим. Стоимость ЛС определялась по ценам на момент их приобретения, после чего рассчитывалась сумма затрат за каждый анализируемый год. Для выполнения АВС-анализа применяли созданную на кафедре клинической фармакологии ВГМА программу «Фармакоэкономический анализ движения лекарственных средств в ЛПУ» (свидетельство № 2006613701).

Для измерения частоты и количества назначения АМП использовали АТС/DDD методологию. Лекарственные средства классифицировались согласно анатомо-терапевтически-химической системе (АТС) в разделе J01 – антимикробные препараты для системного применения. Количество АМП было переведено из грамм в единицы, согласно рекомендациям ВОЗ, которая установила и регулярно пересматривает показатели средней поддерживающей дозы (DDD) в зависимости от пути введения препарата (*per os*, парентерально).

В исследовании использована классификация АТС/DDD, версия 2009 г. Расчет показателя DDD/s на 100 койко-дней выполнен для каждого препарата по международному непатентованному наименованию (МНН), а также отдельно для брендов и дженери-

ков препаратов группы цефалоспоринов (цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим), пенициллинов (сультасин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), макролидов (азитромицин). При расчете показателя DDD/s на 100 койко-дней использована MS Windows (пакет программы MS Excel).

Результаты. Клинико-экономический анализ за период с 2006 по 2009 гг. показал увеличение расходов на все категории лекарственных препаратов на 20–32%. Это обусловлено появлением в 2006–2007 гг. в НУЗ ДКБ новых отделений хирургического профиля (нейрохирургическое, колопроктологическое, гинекологическое), ростом оперативной активности и увеличением использования АМП.

В абсолютных величинах затраты на антибактериальную терапию за 4 года также увеличились в 1,3–1,6 раза, составив значительную часть расходов на ЛС в стационаре. В 2006 г. на антибактериальные препараты использовано 23% бюджета ЛПУ, в 2007 г. – 24,2%, в 2008 г. – 19,1% и 2009 г. – 19,4%, что указывает на значительную финансовую емкость антимикробной терапии.

Частотный анализ закупок позволил выделить наиболее затратные группы АМП. В «группу А», которая по расходам составила около 70% бюджета на антибактериальные препараты, в 2006 г. вошли цефалоспорины и пенициллины, в 2007 г. – цефалоспорины и карбапенемы, в 2008 и 2009 гг. цефлоспорины и пенициллины.

Лидирующие позиции в структуре затрат все годы занимали цефалоспорины, однако на протяжении исследуемого периода происходило изменение ассортимента препаратов данной группы. В 2006 г и 2007 г. в НУЗ ДКБ преобладали закупки цефалоспоринов I–II поколения, которые составили 64–71% от всей суммы затрат на препараты этой группы. В 2008 и 2009 г. расходы на приобретение препаратов I–II поколений снизились до 35% от всей суммы затрат на цефалоспорины, и в структуре закупок стали преобладать препараты III поколения, на которые приходилось до 57–64% затрат в группе цефалоспоринов.

Приобретение цефалоспоринов IV поколения за период 2006–2009 гг. в НУЗ ДКБ имело ограниченный характер – всего 7–8% от всех затрат на данную группу.

Анализ количества закупаемых брендов и дженериков показал, что общая сумма затрат на АМП группы цефалоспорины за 4 года снизилась на 18–22% за счет приобретения преимущественно дженериков. С 2006 по 2009 г. отмечено уменьшение расходов на цефотаксим в 2 раза, цефазолин – в 4 раза, цефтазидим – в 1,9 раза. С другой стороны, фармакоэпидемиологический анализ выявил увеличение показателей потребления препаратов в НУЗ ДКБ. Величина DDD/s на 100 койко-дней цефазолина возросла с 0,8 до 1,48, цефтазидима – с 0,02 до 0,05, цефотаксима с 2,35 до 2,88.

Несмотря на сохранение на стабильном уровне общей суммы закупок препарата цефепим, его показатель DDD/s на 100 койко-дней за четыре года повы-

сился с 0,01 до 0,04, что также связано приобретением исключительно дженериков.

В 2007 г. оригинальный препарат цефотаксим (клафоран) имел показатель DDD/s на 100 койко-дней – 0,96. В 2008–2009 гг. цефотаксим приобретались исключительно в виде дженериков российских производителей, что позволило повысить DDD/s на 100 койко-дней до 2,35, тогда как финансовые затраты на цефотаксим снизились в 1,8 раза.

Цефтазидим в 2007–2008 гг. поступал в ЛПУ только в форме бренда – препарат «фортум», его показатель DDD/s на 100 койко-дней составил 0,02. В 2009 г. цефтазидим закупался в виде дженериков с увеличением DDD/s на 100 койко-дней до 0,04, при сохранении затрат на препарат на прежнем уровне.

Выявленная в НУЗ ДКБ в ходе клинико-экономического и фармакоэпидемиологического анализа стратегия преимущественного приобретения дженериков сохранялась при проведении антибактериальной терапии препаратами других фармакологических групп.

В структуре расходов на антибактериальную терапию вторую позицию занимали пенициллины, затраты на которые за четыре года выросли в 7,9 раз. Так, в 2006 г. расходы на пенициллины составили 8,6% от всей суммы затрат на АМП. В 2009 г. затраты на препараты данной группы возросли до 34,5%, преимущественно за счет приобретения ингибиторзащищенных пенициллинов. При этом в 2008 г. отмечено полное прекращение использования ампициллина и существенное сокращение расходов на амоксициллин – 1% от всего объема затрат на пенициллиновые антибиотики. Напротив, расходы на приобретение ингибиторзащищенных пенициллинов с 2006 по 2009 г. возросли в 3,5 раз.

На протяжении всего анализируемого периода препарат ампициллин/сульбактам приобретался исключительно в виде дженерика сультамина (Синтез АКО), количество единиц DDD/s на 100 койко-дней для которого за четыре года увеличилось с 0,15 до 12. Это объясняется широким использованием АМП в отделениях хирургического (колопроктологическое, гинекологическое, оториноларингологическое, травматологическое, отделение хирургической инфекции) и терапевтического (пульмонологическое) профиля, его умеренной стоимостью, наличием препарата отечественного производителя.

Другой ингибиторзащищенный пенициллин (амксициллин/клавулановая кислота) также приобретался в НУЗ ДКБ в виде дженерика – препарат амоксиклав (Lek), однако величина DDD/s на 100 койко-дней оставалась уровне – 0,02–0,04. Низкие показатели потребления препарата объясняются высокой стоимостью и его поступлением от зарубежных производителей.

Клинико-экономический анализ закупок антибиотиков группы карбапенемов показал увеличение расходов на их приобретение с 2006 по 2009 г. в 3 раза. Данная группа АМП вошла в состав высокозатратной «группы А» только в 2007 г., что объясняется их ограниченным использованием в качестве «антибиотиков резерва» преимущественно у тяжелых

пациентов отделения реанимации. Кроме того, высокая стоимость карбапенемов, а также их приобретение в НУЗ ДКБ исключительно в виде оригинальных препаратов (тиенам, меронем) определили необходимость согласования назначения АМП с клиническим фармакологом для отпуска из аптеки больницы, что также обеспечило строгий контроль использования ЛС данной группы.

За анализируемый период значительно изменился качественный и количественный состав группы фторхинолонов, на которые приходилось 5–9% всех расходов на антибактериальную терапию. Наиболее широко в больнице использовался фторхинолон II поколения цiproфлоксацин, на долю которого в структуре закупаемых фторхинолонов приходилось от 40,6 до 53,6% всех затрат. Показатель DDD/s на 100 койко-дней цiproфлоксацина для перорального приема увеличился за четыре года с 3,9 до 5,8, для парентерального введения – с 1,2 до 2,7, что связано со значительным увеличением потребления препарата в отделениях хирургического профиля. При этом на протяжении всего анализируемого периода в НУЗ ДКБ цiproфлоксацин приобретался исключительно в виде дженериков, что обеспечило возможность существенного повышения частоты его использования при умеренных расходах на препарат.

2-е место в структуре затрат на фторхинолоны занимал левофлоксацин – до 35% от всей суммы расходов на АМП данной группы. Анализ антимикробной терапии показал, что левофлоксацин использовался в НУЗ ДКБ в качестве препарата резерва в случаях тяжелых внебольничных и госпитальных пневмоний, а также при наличии в анамнезе аллергических реакций на β-лактамы антибиотиков.

Минимальные расходы на другие АМП группы фторхинолонов – пefлоксацин (4,8%), норфлоксацин (4,7%), гемифлоксацин (3,3%) и спарфлоксацин (1,3%) объясняются их ограниченным применением.

За анализируемый период в НУЗ ДКБ изменилось потребление АМП группы макролидов. Если в 2006 г. структура закупок была представлена препаратами всех трех поколений (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, азитромицин), то в 2009 г. приобретение макролидов было представлено преимущественно антибиотиком III поколения (азитромицин), доля которого в группе макролидов составила 96%, а величина показателя DDD/s на 100 койко-дней выросла в 1,87 раза за счет использования дженериков (зитролид, азитрокс, азитромицин, хемомицин).

Клинико-экономический анализ антибактериальной терапии в НУЗ ДКБ также выявил рост закупок ванкомицина в 4,6 раз, что объясняется широким внедрением клиническую практику гликопептидов, обладающих активностью по отношению к MRSA. С другой стороны, за четыре года установлено снижение расходов на тетрациклины до 0,02–0,05%, в связи с ограниченным их применением в условиях стационара.

Выделение на основе АТС/DDD-методологии АМП с высоким уровнем потребления дало основание для целенаправленного анализа состояния чувствитель-

ности госпитальной микрофлоры. При этом в 2009 г. в НУЗ ДКБ отмечено повышение резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к используемым АМП при сохранении чувствительности данного возбудителя к цiproфлоксацину у 42,9% штаммов, к цефоперазону – у 70% штаммов и цефтазидиму – у 86% штаммов.

Среди высеваемых в хирургических отделениях штаммов *E.coli* отмечена высокая устойчивость к ампициллин-сульбактаму (41%), к амоксициллину/клавулановой кислоте (45%), цефтазидиму – 42%, цефоперазону – 41%.

Среди госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2009 г. чувствительность к цефазолину установлена у 90% штаммов, цiproфлоксацину – 90,8% штаммов, при чувствительности к ванкомицину у 100% госпитальных штаммов.

Комплексный клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ в многопрофильном стационаре позволяет выявлять качественные характеристики назначения АМП с оценкой динамики потребления препаратов. При этом применение АТС/DDD-методологии обеспечивает получение данных о частоте использования оригинальных препаратов и дженериков, а также соотношении между расходами на приобретение АМП и частотой их применения.

В ходе настоящего исследования установлено, что в период с 2006–2009 гг. в многопрофильном стационаре сформирована стратегия закупок и назначения АМП с сокращением использования устаревших препаратов (эритромицин, тетрациклин, ампициллин) и увеличением использования ингибиторзащищенных пенициллинов, макролидов III поколения, карбапенемов, гликопептидов. Наряду с позитивными изменениями в структуре потребления АМП выявлена четкая тенденция к ограничению потребления оригинальных препаратов с повышением закупок менее дорогостоящих дженериков. Так, в 2008–2009 гг. в больнице отмечено сокращение доли оригинальных препаратов в структуре закупок АМП до 12–15%, тогда как показатель DDD/s на 100 койко-дней для многих АМП группы цефалоспоринов, ингибиторзащищенных пенициллинов, макролидов, фторхинолонов увеличился в несколько раз.

Высокий уровень потребления АМП способствует повышению резистентности микроорганизмов, особенно госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* [6]. На основе АТС/DDD-методологии в НУЗ ДКБ в разряд «проблемных» препаратов выделены цефалоспорины (цефазолин, цефтазидим, цефотаксима, цефепим), ингибиторзащищенные пенициллины (сультасин), фторхинолоны (цiproфлоксацин), макролиды (азитромицин). Дополнительный риск формирования антибиотикорезистентности для вышеперечисленных препаратов обусловлен их использованием преимущественно в виде генериков.

Как известно, фармакокинетические показатели дженериков и брендов не являются абсолютно идентичными, поэтому мониторинг антибиотикорезистентности особенно актуален для препаратов с высокими

показателями потребления. Стратегическая программа назначения АМП в многопрофильном стационаре невозможна без тесного взаимодействия клинического фармаколога, микробиолога, эпидемиолога. Перспектива рационального назначения АМП в ЛПУ предполагает тройной мониторинг, включая экономические показатели (АВС-анализ), фармакоэпидемиологические показатели (АТС/DDD) и регулярный контроль антибиотикорезистентности. Это особенно важно для «проблемных» АМП с высоким уровнем потребления и значительным риском формирования устойчивости микрофлоры.

Выводы

1. Программа антимикробной терапии за период 2006–2009 гг. характеризовалась сокращением закупок «устаревших» препаратов (тетрациклины, ампициллин) и применением современных антимикробных средств, включая ингибиторзащищенные пенициллины, макролиды III поколения, карбапенемы и гликопептиды.

2. Оценка потребления брендов и дженериков с помощью АТС/DDD-методологии дает возможность оценить стратегию использования антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре.

3. Комплексный клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ позволяет формировать группу «проблемных» антимикробных препаратов с высоким уровнем потребления, для которых необходим регулярный мониторинг антибиотикорезистентности.

1. Анализ централизованной заявки на лекарственные средства лечебно – профилактических учреждений Санкт-Петербурга / А.С. Колбин и др. // II конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»: Сб. науч. ст. – М., 2008. – С. 71–72.
2. Табасова Л.А., Шаповалова Ю.С. Роль АТС/DDD-методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения // Качественная клин. практика. – 2008. – № 2. – С. 39–46.
3. Карбельская И.В., Колбин А.С., Клишко Н.Н. Фармакоэпидемиология антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре // Качественная клин. практика. – 2008. – № 3. – С. 60–65.
4. Воробьев П.А. АВС-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 3. – С. 3–5.
5. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. АТС-/DDD-классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях // Качественная клин. практика. – 2004. – № 1. – С. 28–33.
6. Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметова А.А. и др. Анализ наиболее употребляемых антибактериальных препаратов для системного применения в РФ в 2001–2003 гг. // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 12. – С. 136.

Р.А. Бодрова¹, Р.Ф. Шавалиев²

Инновационные технологии системной комплексной реабилитации больных с двигательным дефицитом

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра реабилитологии и спортивной медицины (Россия)

² Госпиталь для ветеранов войн, Казань (Россия)

Организация и проведение комплексных реабилитационных мероприятий у больных с двигательными

нарушениями должна учитывать Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – (МКФ), заменившую МКН (ВОЗ, 2001).

При заболеваниях и травмах ЦНС нарушаются следующие функции организма: функции нервов, мышц, движений, приема пищи, иммунной системы, сердечно-сосудистой системы, мочевыделения, сексуальные функции, дефекации. При этом ограничиваются выполнение общих заданий и требований (выполнение повседневного распорядка), мобильность (перемена и сохранение положения тела, пользование предметами, перемещение и их передвижения, выполнения точных движений кистью, ходьба и передвижения, передвижения с использованием транспортных средств), самообслуживание (мытьё, уход за частями тела, физиологические отправления, одевания, прием и приготовление пищи, питье, забота о своем здоровье), бытовой жизни (приобретение предметов первой необходимости, ведение домашнего хозяйства, уход за предметами и помощь окружающим). Кроме того, ограничивается участие в межличностных взаимодействиях и общении (отношения с посторонними людьми, семейные отношения, интимные отношения), в главных сферах жизни (образование, трудовая деятельность, экономическая жизнь), в жизни в сообществах, общественная и гражданская жизнь (общественная жизнь, права человека).

Учитывая особенности больных с двигательными нарушениями, программа реабилитации включает мероприятия, направленные на создание максимальных условий для регенеративных процессов в ЦНС и на предупреждение и лечение осложнений.

В условиях отделения восстановительного лечения Госпиталя ветеранов войн применяют следующие методы восстановительного лечения и реабилитации: медикаментозные средства (полинейропептиды – кортексин, актовегин; иммунокорректоры – ксимедон, димефосфон; вазоактивные, метаболические препараты, витамины и др.); немедикаментозные факторы: физиотерапию (функциональную электростимуляцию, чрескожную электронейростимуляцию различными видами токов, прессотерапию, криотерапию, гидрокинезиотерапию); биологическую обратную связь (БОС) для коррекции двигательных расстройств; эрготерапию; психотерапию.

Эффективность комплексной терапии оценивается с помощью клинических методов (шкалы оценки двигательной активности, Бартела, Ривермид); лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, биохимическое исследование крови и др.); инструментальных данных (микроскопии, электромиографии, РЭГ, УЗДГ и др.).

Применение индивидуальной программы комплексного восстановительного лечения и реабилитации больных с двигательными нарушениями позволяет повысить индекс активности повседневной жизни у 68% больных, индекс Бартела до 37%, улучшить общее состояние у 84% больных, сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить экономические затраты.

Л.Г. Витько, С.Ш. Сулейманов

Практика сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2 в Хабаровском крае

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации сотрудников здравоохранения МЗ Хабаровского края», кафедра внутренних болезней (Россия)

Актуальность. Эпидемиологические прогнозы по темпам заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) неутешительны. Серьезность этой проблемы связана с высокой степенью инвалидизации и смертности от поздних сосудистых осложнений СД. Для снижения риска их развития в 2008 г. Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета был принят совместный консенсус, содержащий алгоритм инициации и этапного подбора эффективной сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа.

Цель – оценить сахароснижающую терапию у больных СД 2 типа в Хабаровском крае в соответствии с требованиями консенсуса для дальнейшей разработки практических рекомендаций на региональном уровне.

Материал и методы. Используя сплошное единовременное наблюдение, проанализирована сахароснижающая терапия у 2042 больных СД 2 типа г. Хабаровска и 185 – Амурского муниципального района по данным Государственного регистра больных СД 2 типа Хабаровского края за 2009 г. Для оценки полученных результатов использовали параметрический критерий Стьюдента (t) и непараметрический критерий Пирсона (χ^2).

Результаты. Согласно полученным данным в г. Хабаровске чаще использовали комбинированную сахароснижающую терапию метформином и производными сульфонилмочевины, которая была назначена 36,4% больным. Но также достаточно часто производные сульфонилмочевины использовали и в качестве монотерапии (26,0%). Только метформин был назначен 19,5% больных, а 11,5% пациентов лечились только инсулином. Другие варианты сахароснижающей терапии, в том числе комбинацию инсулина с таблетированными препаратами, использовали редко. В Амурском районе предпочитали лечить только производными сульфонилмочевины (37,8% случаев), что достоверно чаще, чем в г. Хабаровске ($p < 0,05$), а комбинацию производных сульфонилмочевины и метформина, напротив, назначали достоверно реже (24,9% случаев; $p < 0,05$). Только метформин принимали 16,7% и только инсулин – 11,4% больных Амурского района; достоверных различий с Хабаровском по этим показателям не получено. Из производных сульфонилмочевины и в Амурском районе, и в г. Хабаровске предпочтительнее отдавали глибенкламиду, который был назначен

в 44,0 и 55,7% соответственно, и гликлазиду (41,4 и 30,5% соответственно). Назначая эти препараты, в Амурском районе чаще использовали таблетки с максимальной дозировкой действующего вещества – глибенкламид 5 мг, который получали 47,0% больных, и гликлазид 80 мг, который принимали 41,4% пациентов. В Хабаровске аналогичные показатели составили 4,9 и 30,5%; разница с Амурским районом по обоим показателям статистически достоверна ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Выводы. В Хабаровском крае часто назначают только производные сульфонилмочевины, причем в Амурском районе это основная схема лечения. В то же время согласно консенсусу эти препараты ни на одном этапе лечения не должны использоваться в виде монотерапии. Выявленные обстоятельства требуют разработки практических рекомендаций на региональном уровне и обязательного включения в образовательные программы для терапевтов и врачей общей практики вопросов, посвященных лечению СД типа 2.

Д.С. Вундервальд¹, А.Л. Хохлов¹, Л.А. Лисенкова², О.В. Трофимова²

Оценка влияния бисопролола и ивабрадина на частоту сердечных сокращений и липидный спектр у пациентов с ишемической болезнью сердца

¹ ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрав» (Россия)

² МУЗ «Клиническая больница № 2», Ярославль (Россия)

Актуальность. В течение многих лет ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из главных причин смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. В 2006 г. в Российской Федерации в структуре смертности от ССЗ смертность от ИБС составила 56,5%. Из этого числа на долю ИБС приходится около половины всех смертей. Одновременно в странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к снижению смертности от ИБС. В России показатели смертности от ССЗ значительно превышает аналогичные показатели в Европе.

ИБС может дебютировать остро возникновением инфаркта миокарда или даже внезапной смерти, но нередко она сразу переходит в хроническую форму. В этих случаях одно из главных проявлений ИБС – стенокардия напряжения. Так, согласно результатам Фремингемского исследования, стенокардия служит первым симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, у женщин – в 56,5% случаев и является наиболее распространенной формой ИБС. Ежегодная смертность больных стабильной стенокардией напряже-

ния составляет 2% и у 2–3% возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ).

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о ведущей роли уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) в патогенезе стабильной стенокардии. Повышение ЧСС неблагоприятно влияет на кислородный баланс миокарда. У больных со стабильной ИБС в большинстве случаев повышение ЧСС предшествует возникновению ишемии миокарда во время ходьбы или при физической нагрузке. Снижение ЧСС на фоне приема бета-блокаторов и/или ивабрадина сопровождается дополнительным улучшением коронарного кровотока за счет удлинения периода эффективной диастолы.

Цель – провести оценку влияния препаратов бисопролол (конкор) и ивабрадин (кораксан) на частоту сердечных сокращений и липидный спектр у пациентов с ИБС.

Материал и методы. В исследование был включен 61 человек с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс 1–3. Средний возраст пациентов составил $62,4 \pm 7,36$ года. Пациенты были сопоставимы по наличию факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, имели сходную сопутствующую патологию (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, хроническая сердечная недостаточность низких классов). Критерием исключения считали инфаркт миокарда в анамнезе, стойкие нарушения ритма сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие на проведение лабораторных и функциональных исследований, применение назначенных препаратов.

Пациенты случайным образом были разделены на 2 сопоставимые группы:

- группа А – принимающие бисопролол (34 человека);
- группа Б – принимающие ивабрадин (27 человек).

Характеристика групп

Группа А (бисопролол) – 34 человека, средний возраст – $62,3 \pm 8,14$ года; из них мужчин 9 человек (средний возраст – $59,44 \pm 8,2$), женщин 25 (средний возраст – $63,36 \pm 8,03$);

Группа Б (ивабрадин) – 27 человек, средний возраст – $62,6 \pm 6,27$ года; из них мужчин 5 человек (средний возраст – $61 \pm 5,26$), женщин 20 (средний возраст – $63,15 \pm 6,62$).

У пациентов проводились стандартные лабораторные исследования (включая липидный спектр), функциональные исследования (включая суточное мониторирование ЭКГ).

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 8.0 в Windows XP. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро–Уилка.

Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно итогам первого этапа исследования получено, что приверженность к лечению при индивидуальной работе с каждым пациентом (активные вызовы, консультации по телефону) составила 98,75%. Наблюдение проводилось в течение 6 мес с проведением контрольных визитов для титрования доз препаратов. Средние дозы, достигнутые в период исследования, составили $5,26 \pm 1,3$ мг для бисопролола и $10,19 \pm 2,59$ мг для ивабрадина; что соответствует средним терапевтическим дозам, указанным в инструкциях по применению данных лекарственных средств.

На первом этапе оценили динамику средней и максимальной ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ, как наиболее значимый прогностический фактор для пациентов с ИБС.

Получили следующие предварительные данные:

Группа А (бисопролол) снижение средней ЧСС на 12,13% ($p = 0,0005$), максимальной ЧСС на 12,78% ($p = 0,001$).

Группа Б (ивабрадин) снижение средней ЧСС на 12,49% ($p = 0,007$), максимальной ЧСС на 17,60% ($p = 0,002$).

Таким образом, на фоне регулярного приема препаратов в обеих группах отмечаются выраженное снижение ЧСС, положительная динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения числа приступов стенокардии, увеличения переносимости физической нагрузки.

Далее оценивали влияние препаратов на показатели липидного спектра как наиболее значимого для прогноза пациентов с ИБС.

Группа А (бисопролол) снижение общего холестерина на 12,44% ($p = 0,009$), холестерина ЛПНП на 15,59% ($p = 0,009$), коэффициента атерогенности на 8,50% ($p = 0,36$).

Группа Б (ивабрадин) снижение общего холестерина на 16,62% ($p = 0,004$), холестерина ЛПНП на 22,37% ($p = 0,005$), коэффициента атерогенности на 19% ($p = 0,017$).

Выводы

1. На фоне индивидуальной работы с каждым пациентом, включенным в исследование, отмечается высокая (98,75%) приверженность к лечению.

2. При применении бисопролола и ивабрадина в течение 6 мес отмечается достоверное снижение как средней, так и максимальной ЧСС, что позволяет улучшить прогноз у пациентов с ИБС.

3. Оба препарата оказывают положительное влияние на основные показатели липидного спектра: получено достоверное снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП, коэффициента атерогенности (последний – для ивабрадина).

Р.М. Газизов¹, Г.М. Ильина², Э.Р. Нургатина²,
А.К. Садыкова²

Изучение отдаленных результатов применения лекарственного средства с иммуномодулирующей активностью ксимедона в комплексном лечении больных хронической ревматической болезнью сердца

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра терапии и семейной медицины (Россия)

² Отделенческая клиническая больница ОАО «РЖД», Казань (Россия)

Актуальность. По данным многих исследователей при лечении больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) отмечается высокая эффективность препаратов, обладающих иммунокорригирующим действием (Гриневич Ю.А., 1989; Передерин В.Г. и соавт., 1989; Караулов А.В., 1999; Земсков А.М. и соавт. 2008). В доступной литературе мы не обнаружили исследований, отражающих отдаленные результаты применения лекарственных средств с иммуномодулирующей активностью у больных хронической ревматической болезнью сердца. В связи с этим представляет интерес изучение динамики показателей состояния иммунитета у больных ХРБС после первоначального и повторного курсов лечения отечественным иммуномодулирующим лекарственным средством ксимедон.

Материал и методы. 22 больным ХРБС через 6 мес после окончания курса комплексного противоревматического лечения с включением ксимедона проведен повторный 3-недельный курс лечения ксимедоном. После окончания повторного курса лечения и через 6 мес определялись количество CD3⁺-Т-лимфоцитов, их субпопуляций CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител; функциональная активность лимфоцитов в тесте РБТЛ на ФГА и в тесте КонА индуцированной супрессии; уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G.

Результаты. По всем исследуемым показателям результаты повторного курса лечения ксимедоном превышали результаты I курса. Через 6 мес после повторного курса лечения ксимедоном количество CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов у больных ХРБС достоверно превышало показатели до начала I курса лечения и достоверно превышало показатели через 6 мес после I курса лечения. Индекс супрессии и индекс стимуляции через 6 мес после повторного курса лечения были достоверно выше показателей до начала I курса лечения и через 6 мес после I курса лечения. Уровни IgA и IgM через 6 мес после повторного курса лечения оставались достоверно ниже показателей до начала I курса лечения и недостоверно ниже показателей через 6 мес после I курса лечения, а уровень IgG – недостоверно выше показателя до начала I курса лечения и через 6 мес после I курса лечения.

Заключение. Влияние ксимедона на состояние иммунитета больных ХРБС после повторного

курса было более выраженным, чем после I курса. Остаточный иммунокорригирующий эффект ксимедона через 6 мес после повторного курса практически по всем параметрам был несколько выше остаточного эффекта комплексной терапии с включением ксимедона.

Р.М. Газизов, А.П. Цибулькин, Л.Р. Газизова

Оценка эффективности комплексного лечения с включением лекарственного средства с иммуномодулирующей активностью димефосфона у больных хронической ревматической болезнью сердца

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав» (Россия)

Актуальность. Концепция лекарственной терапии острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) хорошо сформулирована в работах отечественных и зарубежных исследователей (Ермолина Л.М., 2004; Насонов Е.Л., ред., 2008; Белов Б.С., Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., 2008; Насонов Е.Л., Насонова В.А., ред., 2008; Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., 2009; Meador R.J., Russel I.J. 2009).

Основной целью патогенетической (противовоспалительной) терапии является подавление активности ревматического процесса, предупреждение прогрессирования имеющихся пороков сердца. По данным многих исследователей при лечении больных ОРЛ и ХРБС отмечается высокая эффективность препаратов, обладающих иммунокорригирующим действием (Гриневич Ю.А., 1989; Передерин В.Г. и соавт., 1989; Караулов А.В., 1999; Земсков А.М. и соавт., 2008). Поиски и клинические исследования новых иммунокорректирующих препаратов, сочетающих в себе высокую эффективность с низкой токсичностью, являются актуальной задачей медицины. У оригинального отечественного препарата димефосфона, синтезированного в институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН (Арбузов Б.А. и соавт., 1967; Гараев Р.С., Студенцова И.А., 1968; Заиконникова И.В. и соавт., 1996) обнаружена способность стимулировать показатели иммунной системы. В экспериментальных и клинических исследованиях различных авторов была показана противовоспалительный и иммуномодулирующий и др. эффекты димефосфона (Царегородцев А.Д., 1983; Пикуза О.И. и соавт., 1989; Поздняк А.О., 1989; Фазылов В.Х., 1990; Зиганшина Л.Е. и соавт., 1990, 1991, 1992, 1997; Куликова Н.Н. и соавт., 2001; Шмырева Н.В., 2001; Столярова В.В. и соавт., 2002; Анчикова Л.И. и соавт., 2005 и др., Сурувикина М.М. и соавт., 2008).

Цель – изучение эффективности димефосфона в комплексном лечении больных хронической ревматической болезнью сердца.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находился 151 больной ХРБС, из них женщин – 104,

мужчин – 47. В возрасте 20–29 лет – 29 человек, 30–39 лет – 36, 40–49 лет – 41, 50–59 лет – 31, 60–69 лет – 14. У всех больных диагностированы различные пороки сердца: изолированный митральный стеноз – у 7 человек, недостаточность митрального клапана – у 14, комбинированный митральный порок – у 106, сочетанный митрально-аортальный порок – у 24. ХСН I стадии была у 79 больных, ХСН IIА стадии – у 47, ХСН IIБ стадии – у 25.

Всем больным с первого дня лечения назначалась общепринятая схема лечения, обозначаемая как традиционная терапия (ТТ): противомикробные средства: бензилпеницилин в/м в течение 10 дней; нестероидные противовоспалительные препарат (НПВП): диклофенак или ибупрофен в течение 3 нед внутрь; по показаниям иАПФ, мочегонные средства, сердечные гликозиды, препараты калия, антиаритмические препараты. Из схем лечения больных исключались лекарственные препараты, оказывающие активные действия на иммунную систему (кортикостероиды, витамины, биологически активные препараты).

Больные были разделены на 2 группы:

- 59 больных I группы получали в течение 3 нед традиционную терапию (ТТ).
- 92 больных II группы на фоне традиционной терапии (ТТ) получали димефосфон в течение 21 дня в общепринятой дозе: внутрь по 50 мг/кг в виде 15% раствора по 10–15 мл 3 раза в день на фоне применения ТТ(III группа).

Сроки лечения и дозы взяты из литературных источников (Мирошник О.А., Редькин Ю.В., 2004; Лесков В.П. и соавт., 2005; Чучалин А.Г., ред., 2006). Результаты клинико-лабораторного исследования больных сравнивались с результатами исследования группы доноров из 70 человек.

Для оценки эффективности лечения у больных в динамике исследовались: ежедневно самочувствие больных (фиксировались уменьшения болей в сердце, болей в суставах, уменьшение одышки, периферических отеков, перебоев в работе сердца, слабости). Ежедневно проводились клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ, Эхо-КГ. Ежедневно в динамике проводилось исследование показателей иммунной системы: определялись количество CD3+-Т-лимфоцитов, их субпопуляций CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитов и их соотношение методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител серии ИКО (ВОНЦ, Россия) и серии ЛТ (Сорбент, Россия); функциональная активность лимфоцитов в тесте РБТЛ на ФГА и в тесте Кона индуцированной супрессии; бактерицидная и цитотоксическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте (Park В.Н., 1971) в модификации Виксмана М.Е. и Маянского А.Н. (1979); уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G (Mancini G., 1964).

Результаты. Комплексная терапия больных ХРБС с включением димефосфона оказывала положительное влияние на самочувствие больных, что выражалось в более раннем появлении положительной динамики, чем при традиционной терапии. Показатели улучше-

ния самочувствия больных во II группе достоверно превышали показатели I группы, начиная со 2-й нед лечения ($p < 0,05$). При изучении данных ЭКГ признаки положительной динамики у больных, получавших димефосфон, были отмечены у на 2-й и 3-й нед лечения, при этом отличия в данном показателе между I и II группами были недостоверными ($p > 0,05$). Комплексная терапия с включением димефосфона приводила к более ранней (на одну-две недели), чем при традиционной терапии нормализации СОЭ, силовых кислот, α_1 -, α_2 -, γ - глобулинов. Динамика уровня фибриногена у больных II группы к концу 1-й, 2-й и 3-й нед наблюдения была аналогичной данным I группы.

При изучении динамики показателей иммунной системы на фоне комплексной терапии больных ХРБС с включением димефосфона получены следующие результаты. Применение димефосфона на фоне ТТ у больных II группы способствовало увеличению сниженного количества CD3+- и CD4+-Т-лимфоцитов в 1,3 раза, а CD8+-Т-лимфоцитов – в 1,6 раза; таким образом, происходило восстановление уровня CD4+-Т-лимфоцитов до нормы и нормализация иммунорегуляторного индекса CD4+/-/CD8+-. При сравнении с показателями I группы наблюдалось достоверное различие в CD3+-, CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитах с конца 2-й нед, при этом в I группе имелась отрицательная динамика показателей. Принципиально важным в действии димефосфона является его способность увеличивать сниженное количество CD8+-Т-лимфоцитов, содержащих преимущественно супрессорные лимфоциты, и, соответственно, приводить к нормализации соотношения хелперных и супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Исследование супрессорной активности лимфоцитов в тесте Кона индуцированной супрессии показало, что применение димефосфона на фоне ТТ приводило к нормализации не только количества супрессорных клеток, но и стимулировало их функциональную активность. Индекс супрессии во II группе увеличивался до уровня доноров к 3-й нед лечения, достоверно превышая показатель I группы уже с 1-й нед наблюдения ($p < 0,05$).

Результаты исследования функциональной активности лимфоцитов в тесте РБТЛ с ФГА обнаружили активное стимулирующее действие димефосфона на угнетенные показатели иммунитета. Индекс стимуляции во II группе больных достоверно увеличивается на 1-й нед лечения, превышая исходные данные к концу лечения на 3-й нед в 2,4 раза, оставаясь, однако, ниже уровня доноров.

При изучении бактерицидной и цитотоксической активности нейтрофилов в НСТ-тесте у больных ХРБС на фоне комплексной терапии с применением димефосфона к концу 3-й нед выявлено недостоверное снижение по сравнению с исходными данными показателя спонтанного НСТ-теста (сНСТ-тест) ($p > 0,05$) и достоверное повышение показателя индуцированного НСТ-теста (иНСТ-тест) ($p < 0,05$). Показатели сНСТ-теста и иНСТ-теста во II группе к концу 3-й нед не

отличались от данных больных I группы. При этом показатель сНСТ-теста к концу 3-й нед достиг контроля ($p>0,05$), а показатель иНСТ-теста оставался ниже контроля ($p<0,05$). К концу 3-й нед во II группе отмечено повышение в 1,5 раза коэффициента функциональной активности нейтрофилов (КАН) ($p<0,05$) и индекса стимуляции нейтрофилов (ИС) ($p<0,05$), при этом показатели оставались достоверно ниже контрольных.

Сравнительный анализ влияния димефосфона на фоне ТТ на уровень сывороточных иммуноглобулинов выявил следующие изменения: применение димефосфона способствовало быстрому снижению повышенных титров IgA и IgM; во II группе количество этих иммуноглобулинов достоверно ниже чем в I группе со 2-й нед лечения, а количество IgA достигает уровня доноров на 2-й нед (различие недостоверно, $p>0,05$). Исследование динамики IgG обнаружило нормализацию показателя во II группе к концу 2-й нед лечения, в то время как в I группе различие с группой доноров возрастало в процессе лечения.

Комплексная терапия больных хронической ревматической болезнью сердца с включением отечественного иммуномодулирующего лекарственного средства димефосфона оказывала положительное влияние на течение хронической ревматической болезни сердца, что выражалось в более раннем проявлении положительной динамики у большего числа больных, чем при традиционной терапии; приводила к более ранней, чем при традиционной терапии нормализации показателей клинического и биохимического анализа крови.

Комплексная терапия больных ХРБС с включением димефосфона в отличие от традиционной терапии увеличивала сниженное количество CD3+-Т-лимфоцитов и их субпопуляций CD4+- и CD8+-Т-лимфоцитов и восстанавливала до нормальных величин супрессорную активность лимфоцитов; стимулировала функциональную активность лимфоцитов в РБТЛ с ФГА, приводила к быстрой нормализации показателей бактерицидной и цитотоксической активности в НСТ-тесте и уровней сывороточных иммуноглобулинов.

Выводы. В комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца рекомендуется применять методы, направленные на коррекцию иммунных нарушений, в том числе отечественный оригинальный препарат димефосфон.

1. Анчикова Л.И., Валеева И.Х., Студенцова И.А. К механизму действия отечественного препарата димефосфона // Казан. мед. журн. – 2005. – Т. LXXXVI, № 2. – С. 92–97.
2. Белов Б.С., Насонова В.А., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты // Науч.-практ. ревматология. – 2008. – № 8. – С. 51–58.
3. Белов Б.С., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 2, прил. – С. 3–8.
4. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способы оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. – Казань, 1979. – 14 с.
5. Гараев Р.С., Студенцова И.А. Гипотермическое действие некоторых фосфорорганических соединений // Фармакол. и токсикол. – 1970. – № 2. – С. 227–230.
6. Ермолина Л.М. Острая ревматическая лихорадка. Хронические ревматические болезни сердца. – М.: М-Вести, 2004. – 184 с.

7. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Заиконникова И.В. и др. Влияние димефосфона на процессы экссуляции и пролиферации // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 1. – С. 57–59.
8. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. и др. Механизм действия димефосфона // Экспер. и клин. фармакол. – 1992. – № 2. – С. 43–45.
9. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. Экспериментальное обоснование комбинированного применения димефосфона с нестероидными противовоспалительными средствами // Экспер. и клин. фармакол. – 1992. – № 3. – С. 44–46.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э. и др. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. – М.: Триада-Х, 2008. – 336 с.
11. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
12. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 1999. – 604 с.
13. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
14. Мирошник О.А., Редкин Ю.В. Иммуномодуляторы в России: Справочник. – Омск: Полиграфический центр, 2004. – 342 с.
15. Передерин В.Г., Земсков А.М., Провоторов В.М. и др. Комбинированная иммунокоррекция – перспективный метод лечения вторичного иммунодефицита // Врач. дело. – 1989. – № 1. – С. 96–98.
16. Пикуза О.И., Заиконникова И.В., Студенцова И.А. Опыт применения димефосфона в комплексной терапии пневмонии у новорожденных детей // Педиатрия. – 1989. – №3. – С. 39–41.

Е.Г. Гайнанова, О.В. Скороходкина

Клиническая и иммунотропная активность отечественного препарата гамма-интерферона ингарона у больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической иммунологии с аллергологией (Россия)

Актуальность. Заболевания, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae*, принадлежат к числу социально значимых, что определяется не только широким распространением герпесвирусной инфекции, но и разнообразием ее клинических проявлений. По мнению экспертов ВОЗ, в настоящее время степень распространенности герпесвирусной инфекции позволяет характеризовать ее как пандемию. Известно, что от 65 до 90% взрослого и детского населения планеты инфицировано герпесвирусами [1]. При этом после первичного инфицирования герпесвирусы пожизненно персистируют в организме человека, сохраняя способность к реактивации. Максимальная частота обострений герпетической инфекции отмечена у пациентов с иммунной недостаточностью [3].

Современные схемы лечения герпесвирусной инфекции базируются преимущественно на использовании противовирусных препаратов, относящихся к синтетическим нуклеотидным аналогам (ацикловир, валтрекс, фамвир и др.), способным встраиваться в растущую цепь ДНК вируса [1]. Фармакологическая активность этих препаратов обусловлена терминацией синтеза ДНК и ингибированием вирусной ДНК-полимеразы. В связи с этим указанная группа препаратов подавляет исключительно активно реплицирующиеся вирусы и не предотвращает возможных рецидивов заболевания. Кроме того, факторами, ограничивающими их эффективность, является развитие резистентности,

а также токсичность, проявляющаяся при назначении длительных курсов терапии [2].

С целью повышения эффективности лечения герпесвирусной инфекции и снижения используемых доз противовирусных химиопрепаратов, рядом авторов предлагается сочетать их с лекарственными средствами, обладающими иммуномодулирующей активностью [4]. Среди значительного спектра, имеющихся на сегодняшний день иммунокорректирующих препаратов, предпочтение отдается лекарственным средствам, механизм действия которых базируется на способности активировать систему врожденного иммунитета, воздействовать на клеточное звено иммунного ответа. Кроме того, существенное значение придается и использованию препаратов, способных индуцировать выработку или возмещать недостающую продукцию эндогенного интерферона, тем более что накопленный опыт применения интерферонов при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции демонстрирует их высокую эффективность [5]. Важной особенностью эффекта интерферонов является и возможность коррекции иммунных дисфункций при их применении не только в фазу острых проявлений заболевания, но и в фазу латентной инфекции, что повышает эффективность проводимой терапии и улучшает прогноз заболевания в целом [4].

Цель — оценить клиническую эффективность и иммуномодулирующую активность отечественного препарата гамма-интерферона (Ингарон) в терапии больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией.

Материал и методы. На базе ГУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница г. Казани под нашим наблюдением находилось 52 пациента с клиническим диагнозом герпес-зостер вирусной инфекции, из них 29 женщин (56%) и 23 мужчин (44%). Средний возраст пациентов составил 55 лет. Все больные были разделены на две группы. В I группу вошли 25 пациентов (48%), которым в качестве монотерапии был назначен гамма-интерферон (Ингарон) в дозе 500000 МЕ внутримышечно 1 раз в сутки через день в течение 10 дней. Вторую группу составили 27 больных (52%), получавших стандартную терапию ацикловиром в дозе 600–800 мг 5 раз в сутки *per os* в течение 7–10 дней. В группу контроля вошли 20 здоровых доноров.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике ведущих клинических синдромов заболевания в ходе течения инфекционного процесса и включала в себя анализ характера и объема локальных изменений, степени выраженности болевого синдрома и симптомов интоксикации, наличия и длительности регионарного лимфаденита, а также развития тех или иных осложнений. Кроме того, всем наблюдаемым пациентам осуществлялся контроль показателей общего анализа крови в динамике: исходно (при поступлении), а также на 10–14-й дни от начала терапии.

Отдельным этапом проводимого комплексного клиничко-лабораторного обследования явилось исследование показателей иммунного статуса, которое включало подсчет относительного и абсолютного количества популяций (CD3+; CD19+) и субпопуля-

ций (CD4+и CD8+) лимфоцитов методом проточной цитометрии (с использованием проточного цитометра «Facs Calibur»), также осуществлялась количественная характеристика НК клеток. Кроме того, оценивались показатели фагоцитоза с подсчетом индекса фагоцитоза и фагоцитарного числа. Исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G проводилось по методу Манчини. Исследование иммунного статуса осуществлялось пациентам обеих групп исходно, а также через месяц после проведенной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ «MathCAD PLUS 5.0.» с применением метода статистической достоверности, а также определением критерия Стьюдента.

Результаты. Динамическое наблюдение, пациентов, получавших различные варианты терапии, выявило четкие различия в динамике течения основных симптомов заболевания. Так, у пациентов, получавших Ингарон, эпителизация кожного процесса происходила в течение более короткого времени: наличие везикулезных элементов в данной группе не превышало $2,1 \pm 0,3$ дней. Среди пациентов, находившихся на терапии Ацикловиром, отмечалось более длительное течение кожного процесса: наличие везикулезных элементов фиксировалось в течение $5,1 \pm 0,2$ дней ($p < 0,05$). При этом у пациентов этой группы достаточно часто наблюдались осложнения кожного процесса в виде появления геморрагий у 4 пациентов (18%), а у 5 пациентов (19%) — отмечалось появление вторичных пустулезных элементов на $6,7 \pm 0,13$ дни терапии, которое длилось $3,3 \pm 0,2$ дня. В то же время осложнения кожного процесса в виде появления геморрагий среди пациентов I группы наблюдались только 1 случае, а вторичных пустулезных элементов нами зафиксировано не было.

Анализ общего состояния пациентов во время стационарного лечения в первую очередь проводился на основании степени выраженности симптомов интоксикации, включавших уровень лихорадки, наличие озноба, миалгий, артралгий, интенсивность головной боли, наличие тошноты, рвоты, слабости, степени выраженности болевого синдрома, а также наличия и длительности регионарного лимфаденита. Следует отметить, что среди пациентов I группы лихорадка выше 37°C отмечалась только у 5 больных (20%) в течение $2,8 \pm 0,1$ дней. Длительность лихорадки у пациентов 2 группы была вдвое больше и составила $5,1 \pm 0,3$ дней у 9 пациентов (33%) ($p < 0,05$). Чувство слабости, вялости, а также миалгии и артралгии были особенно выражены в первые дни госпитализации и купировались на $2,1 \pm 0,12$ день терапии Ингароном и на $4,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) день терапии Ацикловиром. Головная боль как у пациентов I, так и II групп отмечалась в среднем в течение $3,4 \pm 0,3$ дней.

Одним из ведущих синдромов варицелла-зостер герпесвирусной инфекции является болевой синдром, его оценке нами уделялось особое внимание. Степень выраженности болевого синдрома характеризовалась по 10-балльной шкале (с использованием стандарт-

ных одномерных шкал интенсивности боли: цифровой рейтинговой шкалы (NRS), вербальной рейтинговой шкалы (VRS) и визуальной аналоговой шкалы (VAS)) в течение всего периода госпитализации ежедневно, а также через месяц после пребывания пациента на стационарном лечении. Анализ полученных результатов показал, что при поступлении на стационарное лечение у всех пациентов уровень болевого синдрома составлял в среднем $9,7 \pm 0,2$ баллов. У пациентов, находившихся на терапии Ингароном, степень выраженности болевого синдрома составляла $4,4 \pm 0,15$ баллов на 2 день госпитализации, что в 2 раза меньше, чем при терапии Ацикловиром ($7,7 \pm 0,15$ баллов ($p < 0,05$) на 2 день лечения). К 4-дню госпитализации интенсивность болевого синдрома у больных на фоне терапии Ингароном снизилась до $1,3 \pm 0,12$ баллов, в то время как при лечении Ацикловиром интенсивность болевого синдрома не опускалась ниже $2,1 \pm 0,11$ баллов ($p < 0,05$) даже на 10–11-й дни терапии.

Наличие регионарного лимфаденита исходно отмечалось у 41% пациента, из них у 8 пациентов (32%) I группы и у 13 пациентов (48%) II группы. Длительность регионарного лимфаденита составляла не более $2,2 \pm 0,3$ суток у пациентов I группы, в то время как у пациентов II группы этот показатель составил $4,2 \pm 0,1$ дней ($p < 0,05$).

Важно отметить, что у пациентов, находившихся на терапии Ингароном, нами не зафиксировано каких-либо осложнений как в период пребывания на стационарном лечении, так и в течение 2 мес после госпитализации. Состояние же пациентов, получавших Ацикловир, в ряде случаев (у 6 больных, 22%) требовало назначения антибактериальных препаратов, как местного, так и системного действия в виду развития у них вторичной бактериальной инфекции. У 4 пациентов (15%), получавших Ацикловир, отмечались неврологические осложнения в виде неврита лицевого и тройничного нервов, которые в дальнейшем также требовали соответствующей терапии.

Таким образом, особенности течения инфекционного процесса у пациентов, находившихся на различных вариантах противовирусной терапии, отразились и на длительности госпитализации больных I и II групп. Срок госпитализации пациентов I группы составил в среднем $8,2 \pm 0,13$ дней, в то время как во II группе госпитализация пациентов длилась $10,5 \pm 0,1$ дней ($p < 0,05$).

Анализ структуры сопутствующей патологии показал, что ведущую роль среди сопутствующих заболеваний у больных с герпес-зостер вирусной инфекцией занимали заболевания сердечно-сосудистой системы (26 пациентов, 50%), в том числе артериальная гипертензия (23 пациента, 88%); сахарный диабет (у 19 больных, 37%). У 21 пациента отмечалось наличие аллергических заболеваний атопического генеза (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, ангиоотек), что подтверждалось данными медицинской документации, повышенным уровнем эозинофилии периферической крови: $11 \pm 0,3\%$ и высоким уровнем общего IgE 250 ± 5 МЕ. Заслуживает внимания факт, что

при исследовании указанных показателей через месяц в группе больных, получивших терапию Ингароном, количество эозинофилов снизилось до $5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), а уровень общего IgE у данных пациентов не превышал $100 \pm 3,3$ ($p < 0,05$) МЕ, т.е. соответствовал нормальным значениям. Указанные изменения в целом соответствуют современным представлениям о патогенезе формирования заболеваний, протекающих по первому типу аллергических реакций с превалированием функциональной активности ThII лимфоцитов и повышенной продукцией IL4. Введение же гамма-интерферона может приводить к уменьшению выработки IL4, о чем косвенно свидетельствует снижение уровня общего IgE у наблюдаемых больных, и наметить новые перспективы в лечении аллергических заболеваний.

Анализ данных лабораторных исследований выявил наличие у всех пациентов лейкопении до $2,3 \times 10^9 \pm 0,03$, относительный лимфоцитоз до $47\% \pm 0,4$, а также увеличение СОЭ до 33 мм/ч $\pm 0,4$, что в целом соответствует стадии и активности течения инфекционного процесса. Однако после проведенной терапии у всех пациентов, получавших гамма-интерферон, наблюдалась нормализация показателей: количество лейкоцитов составило $4,7 \times 10^9 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), лимфоцитов – $30 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), уровень СОЭ снизился до $14 \pm 0,3$ мм/ч ($p < 0,05$). В то время как при применении стандартной терапии Ацикловиром данные показатели нормализовались лишь у части пациентов: количество лейкоцитов составило $4,6 \times 10^9 \pm 0,5$ у 8 больных (59%), уровень лимфоцитов составил $30 \pm 0,5\%$ у 10 пациентов (67%), а СОЭ нормализовалась до $13 \pm 0,2$ мм/ч у 15 пациентов (75%).

Оценка же показателей иммунного статуса показала, что, несмотря на относительный лимфоцитоз, абсолютное количество CD3+лимфоцитов исходно было существенно снижено у 35 пациентов (68%) до $610 \pm 4,5$, в группе контроля этот показатель составил $929 \pm 5,3$, $p < 0,05$. Кроме того, наблюдалось и достоверное снижение абсолютного количества CD4+клеток до $348 \pm 5,3$ у 31 больного (60%), в то время как в группе контроля значения этого показателя соответствовали норме: $709 \pm 5,4$ ($p < 0,05$), а также CD8+лимфоцитов до $193 \pm 6,1$ у 29 пациентов (56%) (при значении $525 \pm 4,2$ у здоровых доноров, $p < 0,05$). На фоне терапии Ингароном наблюдалось достоверное увеличение CD3+лимфоцитов у всех пациентов до $911 \pm 3,2$ ($p < 0,05$), в то время как при применении стандартной терапии Ацикловиром нормализация данного показателя наблюдалась лишь у части пациентов (15 больных, 56%) до $908 \pm 4,1$. Уровень CD4+клеток составил после терапии гамма-интерфероном $698 \pm 3,9$ ($p < 0,05$) у всех пациентов, и лишь у 10 больных (37%), получавших Ацикловир, количество CD4+клеток достигло значения $650 \pm 5,1$. Количество же CD8+лимфоцитов составило при терапии Ингароном $479 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), в то время как на фоне терапии Ацикловиром уровень CD8+лимфоцитов достиг нормального значения $468 \pm 3,2$ у 44% больных (12 человек).

Оценка системы фагоцитоза выявила достоверное снижение индекса фагоцитоза исходно у всех пациен-

тов до $57\% \pm 1,4$ (в контрольной группе этот показатель составил $87\% \pm 1,5$, $p < 0,05$). У данных пациентов также отмечалось снижение фагоцитарного числа до $3 \pm 0,17$ при значении у здоровых пациентов – $6,7 \pm 0,5$, $p < 0,05$. Лечение препаратом Ингарон привело к нормализации данных показателей через месяц после проведенной терапии: у всех пациентов индекс фагоцитоза составил $80\% \pm 3,2$ ($p < 0,05$), уровень фагоцитарного числа – $6,2 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). В то время как на фоне лечения препаратом Ацикловир показатели фагоцитарной активности нейтрофилов достигли уровня нормы у 18 пациентов (67%) и составили соответственно $79\% \pm 3,1$ и $6,3 \pm 0,11$.

Выводы. Таким образом, препарат Ингарон при лечении варицелла-зостер герпесвирусной инфекции демонстрирует высокую клиническую эффективность. Наряду с улучшением динамики течения кожного процесса, снижением выраженности синдрома интоксикации, болевого синдрома, препарат эффективно воздействует на показатели клеточного звена иммунного ответа, а также системы врожденного иммунитета, усиливая фагоцитарную активность нейтрофилов, улучшая их поглотительную способность. Следовательно, включение в терапию варицелла-зостер герпесвирусной инфекции препарата, обладающего противовирусными и иммунокорректирующими свойствами (Ингарон), является клинически обоснованным и обладает рядом преимуществ по сравнению с назначением базовой противовирусной терапии.

1. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / Под ред. А.М. Поповича, В.Н. Егорова. – СПб.: ИД «Новости Правопорядка», 2006. – С. 1–2.
2. Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Филиппов С.В. и др. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса // VII Всерос. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Материалы симп. «Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». – СПб., 2003. – С. 50–51.
3. Мутаев А.А., Богданов Ю.В., Беляева И.В. и др. Цитокинотерапия герпеса // Материалы межрегионарной науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы формирования здорового образа жизни и охраны здоровья населения», ч. П. – Липецк, 2003. – С. 67–69.
4. Decman V., Kinchington P.R., Harvey S.A.K., Hendricks R.L. Gamma interferon can block Herpes simplex virus type 1 reactivation from latency, even in the presence of late gene expression // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, N 16. – P. 10339–10347.
5. Liu T., Khanna K.M., Carriere B.N., Hendricks R.L. Gamma interferon can prevent Herpes simplex virus type reactivation from latency in sensory neurons // J. Virol. – 2001. – Vol. 75, N 22. – P. 11178–11184.

Р.Х. Галеев, Ш.Р. Галеев, М.И. Хасанова, К.В. Ситкина

Влияние микофенолатов в составе иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты пересадки почки

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра урологии и нефрологии (Россия)

Актуальность. Приживление и длительное функционирование почечного трансплантата зависит от целого ряда факторов, в частности, от степени иммунологической совместимости пары донор–реципиент, степени повреждения трансплантата в перитрансплантационном периоде, нейрогуморальных воздействий, проводимой медикаментозной терапии.

Одним из ведущих факторов среди них несомненно является качественная иммуносупрессивная терапия. Стандартная иммуносупрессивная терапия включает в себя три компонента. В качестве основного компонента используются ингибиторы кальцийнейрина, обладающие выраженным иммуносупрессивным действием, но в то же время высокой токсичностью, и связи с этим они имеют узкое фармакотерапевтическое окно. Для усиления иммуносупрессивного эффекта в терапию добавляют препараты с антиметаболитным действием и стероидные гормоны. Считают, что антиметаболиты снижают частоту кризов отторжения в раннем посттрансплантационном периоде и предупреждают развитие хронического отторжения. В предыдущие годы основным антиметаболитом, используемым в трансплантологии был азатиоприн. В последние годы рекомендуется заменять его на микофенолаты (микофенолата мофетил или микофеноловую кислоту), которые обладают более выраженным иммуносупрессивным действием по сравнению с азатиоприном, но имеют и побочные эффекты, а также имеют высокую стоимость. И возникает вопрос о целесообразности назначения их в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Целью нашего исследования было исследование сравнительной эффективности азатиоприна и микофенолатов на сроках более 5 лет переживания трансплантата.

Материал и методы. Нами проанализирован материал 46 реципиентов почки, переживших пятилетний срок наблюдения. Трансплантация почек проводилась на базе Республиканской клинической больницы МЗ РТ г. Казани. Для пересадки использовался кадаверный материал и почки от живых родственных доноров. Подбор пары донор–реципиент осуществлялся на основе совпадения по групповым антигенам гистосовместимости системы АВО и оценке степени совместимости по системе HLA в реакции лимфоцитотоксичности. Все больные получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую в качестве ингибитора кальцийнейрина – циклоспорин А, стероиды и антиметаболиты. Больные были разбиты на две группы. Первую группу составили 24 реципиенты почки, получавшие в качестве второго компонента иммуносупрессивной терапии азатиоприн 2 мг/кг под контролем уровня лейкоцитов крови. Пересадка почки данной группе больных была осуществлена в 1991–2002 гг. Вторую группу больных составили 22 реципиента почки, получавший в качестве второго компонента микофенолаты в среднетерапевтической дозе (микофенолата мофетил – 2,0/сут или микофеноловую кислоту – 1,44/сут). Пересадки почек этой группе больных были осуществлены в 1997–2005 гг. В обеих группах пары донор–реципиент были совместимы по АВО, количество несовпадений по HLA в 1-й группе – от 0 до 2 антигенов, во 2-й группе – от 0 до 4 антигенов. Возраст больных от 18 лет до 71 года. По возрастному составу и полу реципиентов группы достоверно не различались.

Для оценки функциональной активности трансплантатов использовался показатель скорости клу-

бочковой фильтрации (СКФ). СКФ рассчитывалась по сокращенной формуле MDRD. Исследование СКФ проводилось в динамике в двух точках: 1) – в первые 2–3 мес после пересадки почки (СКФ₁), 2) – через пять лет (СКФ₂). Изучалась динамика снижения функции трансплантата за исследуемый срок (Δ). Проводилось сравнение динамики снижения скорости клубочковой фильтрации в обеих группах. Для статистической обработки материала использовался анализ по критерию Стьюдента, коэффициенту ранговой корреляции Спирмана (выявление статистической связи между показателями). Расчет пятилетней выживаемости реципиентов проводился по методу Каплана–Мейера.

Результаты. Выживаемость реципиентов почки в нашем центре составила в первый год после пересадки – 95,1%, через 2 года – 87,9%, через 3 года – 84,7%, через 4 года – 70,2%, через 5 лет – 67,5%. Пережили пятилетний срок после трансплантации всего 46 человек, которые и были разбиты на 2 группы по методам лечения.

В первой группе были получены следующие данные: в ранние сроки после пересадки СКФ₁ составила 71,3±4,9 мл/мин/1,73м², через 5 лет – СКФ₂ составила 56,3±3,5 мл/мин/1,73м². Снижение функции трансплантата Δ составило 25,42% ($p \leq 0,01$).

Во второй группе СКФ₁ составила 59,8±3,8 мл/мин/1,73м², СКФ₂ – 48,23мл/мин/1,73м². Ухудшение функции трансплантата Δ составило 22,8% ($p \leq 0,01$).

Начальная функция трансплантата в первой группе была достоверно лучше, чем у больных второй группы. Через 5 лет снижение функции трансплантатов наблюдалось в обеих группах, что могло быть обусловлено различными факторами – иммунологическими, гемодинамическими, токсическими и прочими. Однако в первой группе произошло более выраженное ухудшение функции трансплантатов, и через 5 лет достоверных различий в функционировании трансплантатов обеих групп не выявлялось.

Обсуждение результатов. Актуариальная выживаемость больных после пересадки почки сопоставима с данными других центров трансплантации органов [1, 2].

Изначально более высокая функция трансплантатов в первой группе, возможно, связана с его качеством, гендерными различиями донора и реципиента, лучшей совместимостью по HLA-системе. Однако обращает внимание, что через 5 лет после пересадки различия в функционировании трансплантатов нивелировались. А снижение СКФ в первой группе, имевшей лучшие функциональные показатели в раннем периоде, прогрессировало быстрее, чем во второй. Таким образом, введение микофенолатов в протокол иммуносупрессивной терапии улучшило отдаленные результаты пересадки почки, несмотря на изначально худшую функцию трансплантата и меньшую степень гистосовместимости пары донор–реципиент.

Выводы. Введение в протокол иммуносупрессивной терапии после пересадки почки препаратов микофеноловой кислоты вместо азатиоприна улучша-

ет выживание трансплантатов и в отдаленные сроки после пересадки почки.

1. Руководство по трансплантации почки/ Под ред. Г.ИМ. Данович. – Тверь: Триада, 2004. – 472 с.
2. Бикбов Б.Т., Томиллина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007гг. // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 11–233.

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Р.М. Шаймарданова¹, М.Е. Фарносова¹, Ф.М. Зайкова¹, Л.Е. Зиганшина²

Значение видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике и лечении синдрома Веста

¹ Детская городская больница № 8, Казань (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. Синдром Веста является самой частой эпилептической энцефалопатией раннего детского возраста и составляет до 40% случаев в этой категории [8]. Этот синдром представлен сочетанием инфантильных спазмов, задержкой психомоторного развития и гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Для диагностики достаточно двух из этих признаков [3]. Поздняя диагностика эпилептических приступов у детей раннего возраста приводит к прогрессирующим, зачастую необратимым нарушениям психомоторного развития. Тяжесть заболевания и прогрессирующее нарушение развития определяют необходимость быстрого подбора терапии антиконвульсантами [7]. Стандартное ЭЭГ исследование остается доступным и объективным методом диагностики эпилептиформных нарушений, однако вызывает сложности при проведении у детей первых лет жизни, оказываясь недостаточно эффективным в данный возрастной период из-за сложности проведения обследования в состоянии пассивного бодрствования, большого количества артефактов, связанных с неадекватной реакцией со стороны пациента. Более информативный метод регистрации эпилептиформных нарушений у детей первых лет жизни – проведение видео-ЭЭГ обследования с включением физиологического дневного сна.

Цель – оценка возможностей видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике и лечении больных с синдромом Веста.

Материал и методы. В течение 5 лет под нашим наблюдением находилось 70 больных синдромом Веста в возрасте от 3 мес до 4 лет, получавших стационарное лечение в ДГБ № 8 г. Казани. Критерием включения больных в исследование был диагноз синдрома Веста, установленный при госпитализации в стационар. Всем пациентам проводилось электроэнцефалографическое исследование по стандартной методике с применением международной схемы расположения электродов «10–20» в биполярном монтаже в состоянии бодрствования и физиологического дневного сна. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на 19 канальном компьютер-

ном энцефалографе ЭЭГ-А-21/26 «Энцефалан-131 М» (производство научно-производственно-конструкторской фирмы «Медиком МТД», г. Таганрог). Продолжительность исследования колебалась от 1 до 4 ч. Видео-ЭЭГ-мониторинг использовался для продолжительной, непрерывной регистрации ЭЭГ и синхронизированной с ней видеозаписи при высокой частоте приступов с целью уточнения клинической картины пароксизмов и характера изменений функциональной активности мозга как в межприступный период, так и во время приступов.

Результаты. Гендерное распределение среди вошедших в группу наблюдения было следующим: мальчиков – 43 (61,43%), девочек – 27 (38,57%), соотношение мальчиков к девочкам 1,6:1.

Симптоматический синдром Веста был диагностирован у 60 человек (85,7%), криптогенный – у 10 (14,3%). Средний возраст дебюта заболевания – 6 мес, варьировал от 1 мес жизни до 1 года 3 мес.

Задержка психомоторного развития различной степени до дебюта заболевания была констатирована у 84,3% (59 человек), после появления инфантильных спазмов у 97,1% (68 человек). По результатам оценки неврологического статуса у больных симптоматической формой синдрома Веста выявлены двигательные расстройства, представленные стойкими двигательными нарушениями в виде центральных парезов и параличей (78,6%), дубль-атетозом (20%). Диффузная мышечная гипотония констатирована у 12,9% больных, микроцефалия – у 12,9%, гидроцефалия – у 4,3% пациентов. Зрительные нарушения в виде косоглазия выявлены у 42,9% больных, кроме того у 22,9% детей установлена частичная атрофия зрительного нерва, у 7,1% – ретинопатия недоношенных, у 2,8% – врожденная катаракта, у 1,4% – амблиопия.

При анализе результатов видео-ЭЭГ-мониторинга детей с клиникой синдрома Веста у всех без исключения пациентов была зарегистрирована эпилептиформная активность. Причем у 42 пациентов (60%) констатирована гипсаритмия различных вариантов. Из них у 11 человек (15,7%) зарегистрирована типичная гипсаритмия, характеризовавшаяся на ЭЭГ регистрацией на фоне продолженной, непрерывной диффузной асимметричной билатерально-асинхронной высокоамплитудной (амплитудой выше 300 мкВ) нерегулярной дельта-активности генерализованных и мультирегиональных разрядов из острых волн, спаек, комплексов пик-, полипик – медленная волна различной амплитуды и локализации. Вышеописанный паттерн впервые был описан супругами Gibbs еще в 1952 г. Паттерн гипсаритмии занимает свое особое место в современной международной классификации нарушений ЭЭГ как один из характерных типов эпилептиформных нарушений [6]. Понятие модифицированной, атипичной гипсаритмии в 1964 г. ввел Н. Gastaut, затем R. Нгачову в 1984 г. разработал полную классификацию вариантов модифицированной гипсаритмии [4]. Если для типичной гипсаритмии характерен достаточно симметричный характер изменений, то модифицированную гипсаритмию, встречающуюся преимущественно

у пациентов с симптоматическим синдромом Веста, отличает наличие асимметрии записи регионально или унилатерально, наличие устойчивого фокуса, либо синхронизация с доминированием медленных форм и появлением билатерально-синхронных разрядов медленных пик-волновых комплексов, возникающих в виде диффузных или генерализованных разрядов. В данном исследовании модифицированная гипсаритмия зарегистрирована у 44,3% (31 человека). Среди больных с модифицированной гипсаритмией можно выделить синхронизированный вариант – в 6,45% случаев, асимметричную гипсаритмию с амплитудной асимметрией паттернов регионально или унилатерально – в 12,9% случаев, регионально-акцентуированный вариант (т.е. с устойчивыми региональными паттернами) – в 80,6% случаев. У части детей (31%) исключительно во сне (что увеличивает значимость проведения ЭЭГ мониторинговых исследований в данном физиологическом состоянии) наряду с паттерном гипсаритмии регистрировался паттерн «вспышка-угнетение», характеризовавшийся на ЭЭГ чередованием эпизодов относительного угнетения биоэлектрической активности мозга (< 40 мкВ) иногда вплоть до изолинии длительностью 1–3 секунды и эпизодов диффузной дельта-волновой активности с нерегулярными асимметричными мультирегиональными острыми волнами, комплексами пик- или полипик-медленная волна, множественными спайками. Соотношение типичной и атипичной (модифицированной) гипсаритмии в нашем исследовании составило 26,2 и 73,8% соответственно (из числа пациентов с гипсаритмией на ЭЭГ), что перекликается с данными современных исследований, где типичная гипсаритмия составила 21,8%, а модифицированная – 78,2% у детей с синдромом Веста [1].

У остальных больных были констатированы региональные (18,5%) или мультирегиональные (21,5%) эпилептиформные изменения, что, согласно определению, не противоречит диагнозу синдрома Веста, но очень настораживает в отношении прогноза лечения.

47 детям видео-ЭЭГ-мониторинг проводился после получения результатов рутинной ЭЭГ, на которой – у 42,5% этих детей какие-либо эпилептиформные изменения за время исследования не выявлены, в 34% случаев констатирована региональная эпилептиформная активность. В то же время, в последующем при продолженной записи во время видео-ЭЭГ мониторинга у 23,4% из них зарегистрирована модифицированная гипсаритмия. В случаях выявления типичной гипсаритмии на рутинной ЭЭГ длительная запись при видео-ЭЭГ-мониторинге нередко (в 6,4% случаев) позволяет во время исследования констатировать региональную акцентуацию и атипичность гипсаритмии.

Высокая частота приступов, характерная для синдрома Веста, дает возможность при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга визуализировать кинематику припадков. Так в нашем исследовании при продолженной синхронной записи видео- и ЭЭГ подтвержден эпилептический характер приступов и оценены их особенности у 32 пациентов (в 45,7% случаев). Из них,

симметричные инфантильные спазмы при записи были зафиксированы у 13 детей (40,6%), асимметричные инфантильные спазмы — у 11 (34,4%) пациентов, у 6 пациентов припадки имели миоклонический характер (18,8%), у двух пациентов отмечались клинически abortивные инфантильные спазмы в виде легкого кивка головы (6,2%). По мнению некоторых авторов, асимметричный инфантильный спазм — это фокальный припадок, наложенный на кинематическую матрицу симметричного инфантильного спазма [2].

Синдром Веста относится к фармакорезистентным формам эпилепсии. По данным литературы прогностически благоприятными признаками считается лечение кортикостероидами на ранних этапах [5]. Залогом раннего лечения синдрома Веста является его своевременная диагностика, включающая проведение видео-ЭЭГ-мониторинга. В нашем исследовании ранняя диагностика с использованием результатов видео-ЭЭГ-мониторинга, а вслед за ней раннее комплексное лечение (не позже 2 нед с момента дебюта заболевания) препаратами вальпроевой кислоты (депакин или конвулекс) в дозе 25-50 мг/кг в сутки и синтетическим аналогом адренкортикотропного гормона — тетракозактидом (синактен-депо), вводимым парентерально, были проведены у 31 пациента (44,2%). Остальные 55,8% пациентов в силу разных причин не были своевременно госпитализированы и обследованы в стационаре. В качестве стартовой терапии последних врачами были выбраны препараты вальпроевой кислоты. В дальнейшем, с интервалом от 1 мес до 2 лет от манифестации инфантильных спазмов (обычно после проведения видео-ЭЭГ-мониторинга) в лечение подключали схему терапии синактеном-депо. У некоторых пациентов (17,1%) до введения синактена-депо были безуспешно использованы различные комбинации вальпроатов и топирамата, либо ламотриджина, фенобарбитала, клоназепама, финлепсина и левитирацетама.

В группе пациентов, получивших раннюю комбинированную терапию синактеном-депо и препаратами вальпроевой кислоты, полное купирование приступов во время пребывания в стационаре отмечалось в 70,9% случаев. У пациентов, получивших синактен-депо с интервалом от 1 мес до 2 лет от начала заболевания ремиссия приступов в стационаре зафиксирована у 56,4% пациентов. У остальных пациентов отмечалось снижение частоты приступов. Без эффекта от лечения из стационара выписан 1 больной. Многие клиницисты весьма сдержанно относятся к лечению гормональной терапией из-за выраженных побочных эффектов. В нашем исследовании у 12 больных (17,1%), получавших лечение синактеном-депо, врачами стационара за время госпитализации были зарегистрированы следующие побочные эффекты: выраженное беспокойство, пронзительный крик, вздутие живота, нарушения сна.

Выводы

1. Видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет более точно, по сравнению с рутинной ЭЭГ, диагностировать син-

дром Веста, оценить кинематику приступов и соответственно начать более раннее комплексное лечение, выявляя прогностически неблагоприятные признаки уже при установлении диагноза.

2. Учитывая, что некоторые электроэнцефалографические паттерны синдрома Веста регистрируются преимущественно только в состоянии сна целесообразно обязательное раннее проведения ЭЭГ мониторинговых исследований в данном физиологическом состоянии.

3. Раннее комплексное назначение вальпроатов и синактена-депо способствует прекращению или снижению частоты приступов.

1. Айвазан С.О. Эволюция припадков и ЭЭГ характеристики при ранних детских формах эпилепсии: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1999.
2. Алиханов А.А. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста // Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. — С. 203–226.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — 440 с.
4. Hrachovy R.A., Frost J.D., Kellaway P. Hypsarhythmia: variations on the theme // *Epilepsia*. — 1984. — Vol. 25. — P. 317–325.
5. Hancock E., Osborne J. Treatment of infantile spasms // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Is. 2. Art. No.: CD001770. DOI: 10.1002/14651858.CD001770.
6. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and Classification of Electroencephalography. — Philadelphia: WB Saunders, 2000. — P. 208.
7. Riikonen R. The latest on infantile spasms // *Curr. Opin. Neurol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 91–95.
8. Palm L., Blennow G., Brun A. Infantile spasms and neuronal heterotopias. A report of six cases // *Acta Paediatr. Scand.* — 1986. — Vol. 75. — P. 855–859.

Л.Р. Гиниятова

Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных лекарственных средств в терапии острого обструктивного бронхита и острой пневмонии у детей

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (Россия)

Актуальность. Антигистаминные лекарственные средства (АГС) достаточно широко применяются в педиатрической практике, в частности в терапии заболеваний органов дыхания. В то же время довольно часто встречается нерациональное их использование, неоправданное применение комбинаций с лекарствами из других фармакологических групп либо применение не в соответствии с инструкцией, известное как «off label». Все это может приводить к неэффективности терапии, высокой частоте неблагоприятных реакций и необоснованным экономическим затратам.

Цель — провести ретроспективный анализ назначения АГС в условиях стационара с оценкой их эффективности у детей с острым обструктивным бронхитом и острой пневмонией и стоимости терапии антигистаминными средствами.

Материал и методы. Проанализировано 368 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) в возрасте от 2 мес до 15 лет с клиническими диа-

гнозами острый обструктивный бронхит и острая пневмония. Этим пациентам наиболее часто в комбинации с антибактериальной, противовирусной, бронхолитической и муколитической терапией был назначен один из антигистаминных препаратов (хлоропирамин, клемастин, демитинден, лоратадин, цетиризин, кетотифен). 236 медицинских карт детей от 4 мес до 17 лет, не получавших АГС, составили контрольную группу. Оценивали купирование клинических симптомов, исчезновение хрипов в легких, улучшение лабораторных данных. Статистический анализ проводился с расчетом средних ошибок средних арифметических с применением фактора Молденгауэра, для оценки достоверности различия данных использовали критерий Стьюдента. Стоимость терапии с использованием АГС рассчитывалась методом минимизации затрат. Анализ включал учет прямых медицинских затрат с применением и в отсутствие включения АГС в терапию.

Результаты. Регресс клинической симптоматики: купирование респираторного и бронхообструктивного синдромов, физикальных изменений в легких, динамика снижения лейкоцитов и СОЭ у детей с острым обструктивным бронхитом, – в анализируемой и контрольной группах совпадал. Исследование медицинских карт детей с острой пневмонией показало, что назначение АГС замедляло регресс клинических симптомов в 1,5 раза и не оказывало влияния на сроки купирования кашля, физикальную картину в легких и достоверно замедляло снижение СОЭ ($p < 0,05$), что показывает нерациональность включения АГС в терапию этих заболеваний. При расчете затрат двух методов лечения разностью затрат являлась стоимость АГС, которая составила при 7-дневном курсе лечения на одного больного в среднем 56 рублей. Наибольшие затраты были связаны с применением препарата «Зиртек».

Выводы. Таким образом, антигистаминные средства не являются эффективными лекарствами при лечении обструктивного бронхита и пневмонии у детей, и их применение при этих заболеваниях является терапевтически и экономически неоправданным.

Л.Ш. Гумарова, Р.А. Бодрова

Коррекции трофологического статуса у больных с ограниченным двигательным режимом

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра реабилитологии и спортивной медицины (Россия)

Актуальность. Ежегодно в России инвалидами становятся более 8000 больных с последствиями спинальной травмы, причем в основном лица молодого трудоспособного возраста [Кочетков А.В., 2008]. Принимая во внимание наибольшее количество осложнений в виде нарушения деятельности внутренних органов, пролежней, белкового истощения организма, остеопороза, вторичной инфекции различной локализации, связан-

ных с длительной иммобилизацией больных, наиболее актуальным является изучение методов коррекции имеющихся нарушений и способов из профилактики.

Учитывая патофизиологические нарушения у больных с ограниченным двигательным режимом целесообразен комплексный подход в коррекции трофологического статуса у данной группы больных, включающий обеспечение адекватного количества питательных веществ, применение индивидуальных физических методов воздействия, обладающих трофостимулирующим действием.

Цель исследования – изучить влияние нарушений трофологического статуса и способы их коррекции у больных с ограниченным двигательным режимом с травмой спинного мозга.

Под наблюдением находилось 19 больных с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ) с ограничением двигательной активности (20,1±2,7 баллов по шкале Бартела) в возрасте от 18 до 55 лет без сопутствующей соматической патологии. При исследовании трофологического статуса по клинико-лабораторным критериям, калиперметрическим способом Durmin–Womersley у 92% больных присутствовала различная степень недостаточности питания.

Всем больным на фоне стандартной терапии проводилась комплексная коррекция трофологического статуса, активная лечебная гимнастика, применялась нейроэлектростимуляция. После проведенного лечения у больных отмечалась тенденция к повышению массы тела на 17%, причем за счет мышечного компонента; увеличению абсолютного числа лимфоцитов в крови на 21%, альбуминов – на 23%.

Учитывая, что у пациентов с травмой спинного мозга недостаточность питания способствует развитию инфекционных осложнений, образованию пролежней, снижению процессов репарации, регенерации и является значительным фактором в развитии приобретенного иммунодефицита, сердечной и дыхательной недостаточности, предложенный комплексный подход в коррекции трофологических нарушений у данной категории больных позволит снизить летальность, уменьшить количество осложнений, улучшить эффективность восстановительного лечения больных, повысить качество жизни.

М.Р. Даниелян

Анализ антибактериальной терапии диабетической стопы в хирургическом отделении Городской клинической больницы № 3 г. Ставрополя

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии, Ставрополь (Россия)

Актуальность. Диабетическая стопа – одно из самых распространенных и тяжелых осложнений сахарного диабета. По общим оценкам, различные

формы диабетической стопы развиваются у 70% больных диабетом. Патогенез развития диабетической стопы сложен: в его основе лежат полинейропатия и ангиопатия, на фоне которых могут развиваться различные гнойно-некротические процессы. **Цель** — проанализировать эффективность антибактериальной терапии диабетической стопы с учетом данных микробиологического обследования пациентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезней пациентов в возрасте от 58 до 83 лет (женщин — 22, мужчин — 28), находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении городской клинической больницы №3 г. Ставрополя с диагнозом диабетическая стопа.

Результаты. Средняя продолжительность госпитализации составила $21 \pm 1,2$ дня. Наиболее часто назначаемыми антибактериальными препаратами были: цефазолин — 60%, цефтриаксон — 40%, метрогил — 58%, амоксиклав — 20%, амикацин — 15%, офлоксацин — 72%. Было обследовано 80% больных (40 пациентов) на флору и чувствительность к антибиотикам. При анализе патогенной микрофлоры было выявлено: штаммы золотистого стафилококка составили 60%; энтерококка — 42%; энтеробактерий — 31%; синегнойной палочки — 10%; грибы рода *Candida* — 7%. Отсутствие роста патогенной флоры отмечалось в 5% случаев. В 83% были выявлены ассоциации микроорганизмов. Проведенный анализ показал, что по сравнению с предыдущими годами энтеробактерии, золотистый стафилококк и энтерококк утратили чувствительность к ципрофлоксацину в 100% случаях, в то время как другой представитель фторхинолонов — офлоксацин сохраняет высокую активность в отношении этих возбудителей. Анализ чувствительности высеянной флоры выявил также рост резистентности к цефалоспорином I–III поколения (до 35%), а в ряде случаев и IV поколения. Сохраняется высокая чувствительность к препаратам группы карбапенемов и ингибитор-защищенному цефалоспоринолу — сульперазону.

Вывод. Отмечается тенденция к росту резистентности патогенной микрофлоры, полученной из раневого отделяемого у больных с синдромом диабетической стопы, что требует тщательного подбора антибактериальной терапии с целью повышения ее эффективности и подтверждает необходимость смены антибактериальной терапии.

Р.Ю. Ильина

Проблема регионарного остеопороза у психически больных при терапии психотропными средствами

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии; кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. Регионарный остеопороз в челюстно-лицевой области проявляется в виде снижения

плотности костной ткани, появления очагов остеодеструкции вдоль корней зубов с формированием патологических зубодесневых карманов. Последующее инфицирование способствует развитию очагов хронической инфекции, усилению деструктивных процессов, разрушению зубодесневого соединения и, в конечном итоге, потере зубов.

Состояние зубо-челюстной системы у психически больных — проблема известная, но, тем не менее, мало исследованная. Ряд ученых считают причинами ранней потери зубов у психически больных отсутствие адекватного гигиенического ухода и регулярного стоматологического лечения. Но проведенное нами в предыдущие годы изучение данной проблемы, позволило усомниться о влиянии только этих факторов. Так, стоматологический осмотр 30 больных с впервые установленным диагнозом психического заболевания, не получавшие лечения психотропными препаратами, имели значения гигиенического состояния ротовой полости, не отличавшиеся достоверно от контрольной группы. Последующая терапия нейрорептиками и антидепрессантами значительно увеличивала количество удаленных зубов и пораженных кариесом, распространенность и тяжесть заболеваний десен (пародонтитом) с прогрессирующей убылью костной ткани (Ильина Р.Ю., Ямашев И.Г., Зиганшина Л.Е., 2008). При этом прослеживалась линейная зависимость изученных параметров от дозы нейрорептиката и длительности его применения. Патологическое влияние психотропного средства на состояние костной ткани не вызывала сомнения и послужила предметом нашего дальнейшего исследования.

Одним из нежелательных побочных эффектов психотропных препаратов является увеличение уровня пролактина в крови. Если повышение уровня пролактина длится в течение короткого периода времени (несколько месяцев), у больных могут быть нарушения менструального цикла, сексуальные расстройства, гинекомастия, галакторея, рак груди, депрессия. Если гиперпролактинемия присутствует в течение длительного периода (несколько лет), то наступают более тяжелые осложнения — остеопения и остеопороз (Bushe С., 2008).

Новое поколение нейрорептиков (атипичные нейрорептиками) по данным ряда авторов, обладают достаточно хорошей переносимостью, минимальным количеством экстрапирамидной симптоматики, высокой физиологической и психологической толерантностью. И если экстрапирамидные проявления при приеме атипичных нейрорептиков встречаются редко, то на первый план выступают эндокринные нарушения (Буланов В.С., Горобец Л.Н., 2004). Среди всех нейрорептиков отсутствие связи с увеличением пролактина продемонстрировали клозапин и оланзапин. Наибольшее влияние на пролактинемия имели амисульпирид (89%), пролонгированного действия рисперидон в виде внутримышечных инъекций (67%) и таблетированный в виде монотерапии (55%) и депо-препараты (O'Keane V., 2008). Максимальные значения скорректированной относительной час-

тоты сообщений (EBGM) по гиперпролактинемии, галакторее, аменорее и гинекомастии зафиксированы в отношении рисперидона, затем следовали галоперидол и зипрасидон; минимальные значения выявлены при терапии клозапином (Bowden CR., 1992; Ana Szarfman, M.D., 2006).

Цель — установить зависимость между степенью деструкции костной ткани при тяжелых формах пародонтита у психически больных от типа принимаемых нейролептиков (влияющих на уровень пролактина).

Материал и методы. Для реализации цели исследования в РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева обследовано 180 психически больных в возрасте от 18 до 72 лет ($53,28 \pm 11,54$), госпитализированных по поводу параноидной шизофрении. Все психически больные находились на лечении психотропными препаратами более 5 лет. Контрольную группу составили психически больные с впервые поставленным диагнозом заболевания и не получавшие психотропные средства (30 чел.) и группа психически здоровых лиц, обратившихся с целью лечения заболеваний пародонта в стоматологическое отделение КДЦ Авиастроительного р-на г. Казани (30 чел.). Соотношение мужчин и женщин было примерно равным 1:1.

С учетом действия препаратов на уровень пролактина, все больные были разделены на 3 группы: 1-я — принимавшие нейролептики, увеличивающие пролактин (сульпирид, рисперидон, галоперидол и депо-препараты) (49 чел.); 2-я — не влияющая на уровень пролактина (клозапин, оланзапин и все типичные нейролептики) (36 чел.) и 3-я группа пациентов, находившихся на комбинированной терапии (85 чел.).

В нашем исследовании не учитывалось назначение корректоров гиперпролактинемии (бромокриптин, леводопа, лизурид, перголид, амантадин, лерготрил и др.).

Исследование проводилось по общепринятым диагностическим критериям: сбор анамнеза, жалоб, клиническое исследование включало осмотр, зондирование, определение глубины пародонтальных карманов, рентгенологическое исследование. Для оценки состояния тканей пародонта и тяжести течения деструктивного процесса нами были проведены следующие исследования.

Для определения степени кровоточивости десневой борозды при зондировании зубного сосочка применялся индекс Мюллемана—Коуэлла (ИМК). Зондирование осуществляли на язычной поверхности I и III квадрантов и на вестибулярной поверхности II и IV квадрантов. Значения индекса определяли отдельно для каждого квадранта. По наличию или отсутствию кровотечения отмечали степень тяжести воспалительного процесса: легкую, среднюю или тяжелую.

Для определения стадии заболевания применялся пародонтальный индекс Рассела (ПИ), учитывающий тяжесть гингивита, наличие пародонтальных карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани. Состояние пародонта регистрируют возле каждого зуба, отмечают, в зависимости от степени воспаления и деструкции костной ткани, баллы. Сумму полу-

ченных баллов делят на количество обследованных зубов и оценивают степень патологического процесса в пародонте.

Исследование глубины пародонтальных карманов определялось при помощи индекса Рамфьерда (ИР). При этом оценивалась степень гингивита и глубина пародонтального кармана в области шести зубов. ИР определялся как сумма 2 показателей, деленная на количество обследованных зубов.

Для статистической обработки результатов использовали пакет статистических программ SPSS 13.0: сравнение распределений выборок с нормальным (тест Колмогорова—Смирнова). Определение статистической значимости различий выборок между собой проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента. Статистически значимым принимали значение ошибки $\geq 0,05$. При множественных сравнениях принимали поправку Бонферрони (Стентон Гланц, 1999).

Результаты. В контрольной группе и у первичных больных отмечалось легкое воспаление десны, после зондирования кровоточивость отсутствовала или появлялась в виде отдельных точечных кровоизлияний (ИМК $0,7 \pm 0,09$ и $1,1 \pm 0,11$ соответственно). У психически больных, независимо от типа психотропных препаратов, выявлялась средняя и тяжелая степень воспаления. В 1-й группе — $2,3 \pm 0,14$; 2-й — $2,15 \pm 0,22$ и 3-й — $2,5 \pm 0,17$ ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). Кровоточивость десен появлялась у многих во время приема пищи, при зондировании отмечалось заполнение кровью межзубного десневого сосочка, кровотечение не останавливалось в течение некоторого времени.

Оценка пародонтальным индексом Рассела выявила в контрольной группе признаки гингивита и начальную степень пародонтита с образованием пародонтального кармана ($0,9 \pm 0,17$). У первичных больных чаще встречался тяжелый гингивит с апикальным смещением эпителиального прикрепления ($1,5 \pm 0,21$). У психически больных на комбинированной терапии и традиционными нейролептиками выявлялась легкая и средняя степень хронического генерализованного пародонтита с прогрессирующей деструкцией костной ткани ($1,9 \pm 0,16$ и $2,2 \pm 0,23$ соответственно). У больных на терапии пролактин-увеличивающих нейролептиков определялись чаще тяжелые формы пародонтита с потерей устойчивости зубов, их смещением, гнойным отделяемым из пародонтальных карманов ($3,6 \pm 0,18$, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой).

Деструкция костной ткани была верифицирована рентгенологическим исследованием. На ортопантомограммах определялась преимущественно вертикальная деструкция костной ткани с формированием костных карманов, отмечалась порозность, нечеткость костных контуров межальвеолярных и межзубных перегородок.

В контрольной группе и у первичных больных определялось, в основном, нормальное зубодесневое прикрепление. Глубина патологических карманов не превышала 2–3 мм (ИР $1,3 \pm 0,15$ и $1,4 \pm 0,22$ соответс-

твенно). У больных на комбинированной терапии нейролептиками и не влияющими на уровень пролактина, выявлялось разрушение зубодесневого соединения с глубиной карманов более 4–5 мм и подвижностью зубов I и II степени. ИР при этом соответствовал $2,7 \pm 0,12$ и $2,9 \pm 0,0,25$ ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой). У пациентов, принимавших пролактин-увеличивающие нейролептики, чаще отмечались пародонтальные карманы с глубиной более 5 мм и подвижностью зубов III степени. ИР – $3,6 \pm 0,0,21$ ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой).

Обсуждение результатов исследования

Остеопороз при шизофрении часто вторичный, вызванный приемом психотропного средства, потенцирующего повышение уровня пролактина (Liu-Seifert H., 2004; Pappagallo M., 2004; Misra M., 2004; Howes O.D., 2004; Meaney M., O’Keane V., 2003). Механизм возникновения гиперпролактинемии при применении нейролептиков связан с блокадой D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области. При этом происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, который оказывает ингибирующее действие на секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза, что и приводит к неконтролируемому усилению их секреторных функций (Буланов В.С., 2004; Hummer M., 2004). Гиперпролактинемия приводит к гипогонадизму, как у мужчин, так и у женщин (Nielsen L.R., 2005; O’Keane V., Meaney A.M., 2005). Как известно, половые гормоны играют важную роль в развитии и созревании скелета, а также в поддержании баланса костной ткани. Возможно, при гиперпролактинемии ключевым моментом в патогенезе остеопороза является дефицит эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин (Elenitza I.M., 2005).

Кости лицевого скелета не являются исключением и также реагируют снижением минеральной плотности с развитием деструктивных форм хронического пародонтита. По данным многих клинических исследований, имеется значительная зависимость между состоянием челюстных костей и состоянием скелета (Е.Е. Конопля, В.М. Матвеев, 2007). Если в экстракраниальных частях скелета остеопороз клинически проявляется высоким риском развития переломов, то в челюстных костях происходит нарушение фиксации зубов или потерей костной ткани в областях частичной либо полной утраты зубов.

Неудовлетворительное состояние тканей пародонта у психически больных отмечалось многими авторами. Причинами назывались отсутствие ухода за полостью рта, особенно при обострении психического заболевания (Н.В. Рупасова, 1998), изменение минерально-белкового состава слюны и ее кислотности (Ю.М. Максимовский, 2009; Pochet S., 2003), снижение силы жевательного давления и нарушение регуляторного механизма трофики тканей пародонта, что приводит к микроциркуляторным нарушениям в них (Ф.Ю. Даурова, 2003). Все эти факторы неблагоприятно сказываются на состоянии тканей пародонта,

а побочные эффекты психотропных препаратов способствуют распространению и утяжелению патологического процесса.

Полость рта – область, хорошо доступная для осмотра. Наличие у больного резкой подвижности зубов, гноетечение и кровоточивости десен может сигнализировать о прогностически неблагоприятном состоянии костной системы. В настоящее время отсутствуют рекомендации и специальные программы лечения заболеваний пародонта у психически больных. Не уделено должного внимания проблеме оказания стоматологической помощи у данной категории пациентов с учетом развития вторичного остеопороза. Взаимодействие между психиатрической, наркологической, общемедицинской и стоматологической врачебной помощью могут привести к оптимальному решению ряда проблем, связанных с лечением пациентов, наблюдающихся у психиатра и нарколога.

Выводы

1. Течение хронического генерализованного пародонтита при использовании психотропных средств протекает со снижением минеральной плотности костной ткани.

2. При появлении у пациента, принимающего психотропные препараты, подвижности зубов и их потере необходимо уделить внимание состоянию костной системы.

1. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Ваткина В.А. Коррекция нейроэндокринных дисфункций при длительной терапии рisperидоном фазнопротекающих эндогенных психозов у женщин // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: Сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 65–77.
2. Глац С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова. – М.: Практика, 1999. – С. 17–371.
3. Ильина Р.Ю., Амашев И.Г., Зиганшина Л.Е. Влияние психотропных средств на состояние системы «полость рта–язык» у психически больных: Учеб. пособие. – Казань. – 2008. – С. 15–16.
4. Конопля Е.Е., Матвеев В.М., Верткин А.П., Персиц Л.С. Остеопороз в стоматологии – предмет академического интереса или вопрос практической медицины? // Ортодонтия. – 2007. – № 1 (37). – С. 23–25.
5. Максимовский Ю.М., Мартынова С.А., Алексеев Ф.И. Состояние тканей пародонта у больных с нарушением психики // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 50–54.
6. Рупасова Н.В. Особенности состояния тканей полости рта у больных шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пенза, 1998. – 28 с.
7. Ana Szarfman, Joseph M. Tanning, Jonathan G. Levine, P. Murali Doraiswamy. Atypical Antipsychotics and Pituitary Tumors: A Pharmacovigilance Study // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26 (6). – P. 748–758.
8. Bowden C.R. Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and cultured pituitary cells in vitro / Voina S.J., Woestenborghs R., De Coster R., Heycants J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – Vol. 262. – P. 699–655.
9. Bushe C., Yeomans D., Floyd T., Smith S.M. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 22. – P. 56–62.
10. Elenitza I.M. Endocrinologic adverse effects of psychotropic drugs // Vertex. – 2005. – Vol. 16 (59). – P. 43–48.
11. Howes O.D., Wheeler M.J., O’Keane V. et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 25 (3). – P. 259–261.
12. Hummer M., Malik P., Rudolf W. et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – P. 162–167.
13. Liu-Seifert H., Kinon B.L., Lamberson S. Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin-elevating antipsychotics // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1032. – P. 297–298.
14. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65 (12). – P. 1607–1618.
15. Nielsen L.R., Vestergaard P., Mosekilde L. Drugs with side effects affecting calcium homeostasis, bone metabolism and risk of fractures // Ugeskr. Laeger. – 2005. – Vol. 167 (9). – P. 1026–1030.

16. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 22. – P. 70–75.
17. Pappagallo M., Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 359–371.
18. Pochet S., Garcia-Marcos M., Fernandez M. Regulation by clozapine of calcium handling by rat submandibular acinar cells / *Cell Calcium*. – 2003. – Vol. 34, N 6. – P. 465–475.

Е.Г. Кошевая

Проблема применения нестероидных противовоспалительных препаратов лицами пожилого возраста

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края», кафедра клинической фармакологии и патофизиологии (Россия)

Актуальность. По данным статистики, к 2020 г. в Российской Федерации численность лиц пожилого и старческого возраста возрастет в 2 раза. В этой связи особую актуальность приобретает поиск, развитие и совершенствование форм оказания медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста.

В комплексе фармакотерапии, проводимой пожилым людям, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) имеют значительный удельный вес. Необходимость приема НПВП связана с частым и длительным болевым синдромом различной локализации, обусловленным развитием дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, неврологическими и метаболическими расстройствами, наличием сосудистой патологии [2, 3].

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует большое количество НПВП, различающихся по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрами и, соответственно, степенью выраженности подавления боли и способностью вызывать побочные реакции.

Цель – изучение применения группы НПВП у лиц пожилого возраста с учетом сопутствующей патологии.

Материал и методы. Проанализировано 328 амбулаторных карт лиц пожилого и старческого возраста.

Результаты. Средний возраст – 71,2 года, женщины в обследуемой группе составили 52,2%. Все пациенты страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы: у 100% установлен диагноз «артериальная гипертония», 88% страдали ИБС, у 84,7% артериальная гипертония и ИБС осложнилась хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса по NYHA.

Наиболее часто назначаются лицам пожилого возраста следующие препараты: мелоксикам – 30,7%, кетопрофен – 29,1%, нимесулид – 15,8%, диклофенак – 10,3%, кеторолак – 6,3%.

Самым частым показанием к назначению данной группы являлся болевой синдром различной локализации. Наиболее типичными жалобами, предъявляемыми пожилыми людьми, были жалобы на боли со стороны костно-мышечной системы с разной сте-

пенью выраженности и длительности и различной степенью функциональных нарушений.

Самыми частыми причинами болевого синдрома со стороны костно-мышечного аппарата у пожилых людей, обращающихся за медицинской помощью в муниципальные учреждения здравоохранения г. Хабаровска, являются остеоартроз (73%) и остеопороз (27%). Максимальное число случаев остеоартроза наблюдается в возрасте 55–64 года, у женщин болезнь начинается на 5–10 лет раньше, чем у мужчин [5]. Анализ амбулаторных карт показал, что наиболее часто данным заболеванием страдают женщины (69%).

К сожалению, многие пожилые люди обращаются за медицинской помощью на 3–4 стадии заболевания, сопровождающейся стойким и выраженным болевым синдромом. При этом базисная терапия остеоартроза назначалась только в 11% случаев. Этот факт объясняет ряд причин, и чаще всего – высокая стоимость лечения и отсроченный эффект от проведения базисной терапии. Именно поэтому теряется приверженность к данному виду лечения. Скорее всего, именно поэтому в подавляющем большинстве случаев препаратами первой линии для лечения остеоартроза явились НПВП, хотя в настоящее время эта группа рассматривается как лекарственные средства для симптоматического лечения.

Реже НПВП назначались больным с остеопорозом, причем почти всем больным была определена минеральная плотность кости, но и базисные препараты назначались не всегда, но существенно чаще, чем при лечении остеоартроза (75%).

Наиболее часто используемыми препаратами в исследуемой группе являются мелоксикам (30,7%) и кетопрофен (29,1%). Чаще оба препарата назначались перорально (74,2%). В 3 амбулаторных картах присутствует предписание «постоянный прием мелоксикама», хотя в настоящее время рекомендовано назначать НПВП в минимально эффективной дозе минимально возможным коротким курсом [5].

Реже назначаются нимесулид (15,8%) и диклофенак (10,3%), в 8% случаях также без явных показаний к приему. В 6,3% применялся кеторолак, причем в 1 случае данный препарат был назначен парентерально и перорально одновременно и без учета сопутствующей патологии.

В федеральных стандартах лечения полиартроза для амбулаторно-поликлинической помощи содержится рекомендации к приему ибупрофена (частота применения – 0,3), кетопрофена (частота применения – 0,3), и диклофенака (частота применения – 0,4). Как показывает анализ применения НПВП в муниципальных учреждениях здравоохранения г. Хабаровска, федеральный стандарт лечения данного заболевания выполняется не в полной мере: во всех исследуемых амбулаторных картах нет указаний на прием метилпреднизолона, входящего в стандарт лечения (частота применения – 1).

В 34% случаях анализ амбулаторных карт показал отсутствие четких показаний к назначению НПВП.

В целом в 24% случаев лечения врачи констатировали отсутствие эффекта от применения НПВП,

но это не привело к отмене лекарственного средства, назначения препаратов базисной терапии, или же подбора лекарственного средства другой группы для уменьшения хронического болевого синдрома.

Необоснованно длительное применение НПВП отмечается в 22% случаев, при этом не были учтены сопутствующие заболевания и состояние других органов и систем в момент назначения НПВП.

В подавляющем большинстве случаев (83%) пожилой возраст больных не принимался во внимание, лечение проводилось высшими терапевтическими дозами НПВП.

Помимо всего, частое и нередко малоконтролируемое назначение группы НПВП приводит к развитию побочных эффектов и осложнений со стороны многих органов и систем: анальгетическая и противовоспалительная активность НПВП часто сопровождается способностью подавлять синтез простагландинов [1, 4].

Анализ амбулаторных карт показал, что в 101 случае (30,8%) лечащему врачу приходилось проводить коррекцию гипотензивной терапии: в подавляющем большинстве случаев (72 случая, 71,2%) присоединялся гипотензивный препарат другой группы. Предпочтение отдавалось диуретикам (28 случаев, 27,7%), бета-адреноблокаторам (20 случаев, 19,8%) и антагонистам кальция (19 случаев, 18,8%).

В 48 случаях (47,5%) увеличивались и дозы ранее назначенных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (32 случая, 31,6%), антагонистов кальция (18 случаев, 17,8%), бета-адреноблокаторов (13 случаев, 12,8%).

Реже коррекция гипотензивной терапии проводилась антагонистами к рецепторам ангиотензина II, агонистами имидазолиновых рецепторов и препаратами резерпина.

Полностью смена гипотензивной терапии (классы лекарственных препаратов) была произведена в 10 случаях (10%).

Выводы

1. Препараты из группы НПВП часто необоснованно назначаются лицам пожилого возраста.
2. Не учитывается пожилой возраст больных и наличие сопутствующей патологии при подборе дозы НПВП.
3. Отмечается неоправданно длительное применение НПВП, при этом базисная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата зачастую не назначается.
4. Многие пожилые больные, страдающие артериальной гипертонией и часто принимающие НПВП, нуждаются в коррекции гипотензивной терапии либо в виде увеличения доз лекарственных препаратов, либо в виде присоединения еще одного гипотензивного препарата.

1. *Насонов Е.Л.* Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – 144 с.
2. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. – М., 2006.
3. *Насонова В.А.* // Клин геронтол. – 1998. – № 2. – С. 39–42.
4. *Шихин А.Н., Петрова Н.Н., Слепых Л.А.* Гериатрия. – М., 2008. – С. 4–7.
5. www.regmed.ru

Ф.Т. Малыхин

Сложившаяся практика бронхолитической терапии при хроническом обструктивном бронхите у гериатрических больных

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов (Россия)

Актуальность. Хронические обструктивные заболевания легких являются наиболее значимыми причинами заболеваемости и смертности населения во всем мире, представляя существенную социально-экономическую проблему как для работающего населения, так и для лиц пенсионного возраста. Среди факторов снижения вентилиации легких преобладают нарушение мукоцилиарного клиренса, отек слизистой бронхов, снижение эластичности ткани легких. Значение бронхоспазма существенно уступает необратимым компонентам обструкции бронхов, в то же время даже небольшое увеличение просвета бронхов под воздействием бронходилататоров может оказать существенное влияние на самочувствие пациентов. Наличие большого арсенала бронхолитических препаратов свидетельствует об их недостаточной эффективности, особенно в аспекте разных возрастных групп. Возможность купирования бронхоспастического синдрома остается одной из наиболее актуальных проблем медицины.

Цель – изучить сложившуюся практику проведения бронхолитической терапии при хроническом обструктивном бронхите у пациентов гериатрического стационара.

Материал и методы. Были обследованы 128 больных, в том числе 53 мужчины, с установленным диагнозом хронического обструктивного бронхита, находившихся на стационарном лечении в гериатрическом отделении МУЗ ГКБ № 3 г. Ставрополя, в возрасте от 62 лет до 91 года. Средний возраст пациентов составил $75,5 \pm 8$ лет. Госпитализация больных проводилась в плановом порядке.

Больные были распределены на группы с тяжелым обострением заболевания и обострением средней степени тяжести.

Пациенты 1-й группы получали многокомпонентную бронхолитическую терапию: антихолинергические средства – ипратропия бромид и титропия бромид, β_2 -агонисты короткого действия (фенотерол и сальбутамол в виде дозированных аэрозольных ингаляторов-ДАИ, кленбутерол в сиропе) или комбинированные препараты типа беродуала (сочетает в себе β_2 -адреномиметик фенотерол и М-холинолитик ипратропия бромид). В период выраженного обострения у пациентов применяли небулайзерную терапию бронходилататорами: раствор беродуала, раствор сальбутамола, а также инфузию короткодействующего производного теофиллина – эуфиллина (10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно до 2 раз в сутки). При наличии показаний назначали глюкокортикоид-

ды (системные и/или топические). Оксигенотерапия назначалась в случае пребывания больного в отделении интенсивной терапии (ОИТАР).

Больным 2-й группы при сопоставимости лечения по сравнению с первой существенно реже назначали небулайзерную терапию.

При обострении бактериальной инфекции назначали антибактериальные препараты с учетом чувствительности микрофлоры мокроты. Проводимая терапия сопутствующих заболеваний была сопоставимой и включала, чаще всего, антагонисты кальциевых каналов, нитраты, диуретики, АРА-II, ингибиторы АПФ.

Концентрацию эуфиллина в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты. Препаратами выбора для пожилых пациентов являлись антихолинергические средства, назначавшиеся им в 54,1% случаев. Применение комбинированных препаратов М-холинолитиков и β_2 -адреномиметиков (составившее 78% случаев использования антихолинергических средств) позволяло достигнуть повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов.

Небулайзерная терапия способствовала быстрому клиническому эффекту (в течение 1–2 дней) по сравнению с применением тех же препаратов через ДАИ (4–5 суток): улучшению дренирования бронхов с повышением эффективности кашля (отхождение вязкой густой мокроты), облегчению дыхания, уменьшению одышки, снижению потребности в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов, повышению физической активности пациентов, существенному уменьшению количества хрипов. В случае нахождения больных на первом этапе лечения в ОИТАР, им проводилась длительная оксигенотерапия увлажненным кислородом через назальный катетер.

Назначение β_2 -агонистов короткого действия ограничивали при появлении побочных эффектов (тахикардия, аритмии, тремор, развитие гипокалиемии и ишемии миокарда). Выраженный тремор у части пациентов вызывал их категорический самостоятельный отказ от ингаляций этих препаратов.

Максимальный бронхолитический эффект достигнут у пациентов 1-й группы, получавших сочетанные бронходилататоров с топическими стероидами. Следует отметить, что ингаляционные глюкокортикостероиды получали 12,4% больных против 4,1%, пролеченных системными ГКС. У больных 2-й группы достигался более высокий клинический уровень компенсации функции дыхания.

Несмотря на значительное уменьшение применения в последние годы производных теофиллина, в составе многокомпонентной бронхолитической терапии их получали 58% больных. Узость терапевтического диапазона, широкий спектр состояний/заболеваний, оказывающих влияние на фармакодинамику производных теофиллина, существенно повышали риск развития их нежелательных эффектов. Среди

побочных эффектов метилксантинов наиболее часто встречались диспептические расстройства (тошнота, рвота), нарушения ритма сердца (тахикардии и экстрасистолии), проблемы со стороны ЦНС (головкружение, тремор, спутанность сознания, проявление или усугубление депрессии). С целью уменьшения вероятности возникновения побочного действия эуфиллина после определения его концентрации в крови проводили коррекцию количества вводимого препарата.

У 18,3% больных внутривенная капельная инфузия эуфиллина при выраженной сердечной патологии приводила к декомпенсации сердечной недостаточности за счет избыточной водной нагрузки. Коррекции такой ситуации достигали уменьшением на 50% количества вводимой жидкости в сочетании с применением диуретиков (обычно спиронолактонов).

Приведенные нами данные соответствуют полученным Aaron S.D. et al. (2007) в ходе проведения многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования результатам о том, что добавление β_2 -агониста или комбинации его с топическим стероидом к тиотропию улучшает функцию легких и качество жизни, уменьшает количество госпитализаций и тяжесть обострений по сравнению с лечением одним тиотропия бромидом. Считаем, что относительно высокий стоимостный показатель тиотропия бромида компенсируется возможностью однократного применения препарата в течение суток, что существенно увеличивает комплаентность больных.

В то же время считаем необходимо проведение многокомпонентной бронхолитической терапии результаты исследования Polverino E. et al. (2007), показавших, что при тяжелом обострении ХОБЛ у пожилых больных, требующем стационарного лечения пациента, после ингаляции небулизированной формы сальбутамола не происходит существенных изменений показателей газообмена, а в периоде улучшения состояния больного нарушения газообмена под действием сальбутамола усугубляются.

Полученные нами данные согласовываются с результатами Gunen H. et al. (2007), продемонстрировавшим эффективность топического стероида при обострении ХОБЛ и возможность использования его в качестве альтернативы системным кортикостероидам.

Результаты лечения наших пациентов в ОИТАР соответствуют сообщению Peters M.M. et al. (2006) об облегчении одышки как при раздельном, так и при сочетанном применении комбинации ипратропия и сальбутамола с кислородом.

Частое назначение теофиллинов пожилым пациентам в нашем исследовании связано с возможностью, помимо бронходилатации, оказать гемодинамическое (увеличение сердечного выброса, снижение легочного сосудистого сопротивления), умеренное противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, улучшить мукоцилиарный клиренс. Таким образом, лечащие врачи пытались достичь выполнения одного из основных прин-

ципов гериатрической фармакотерапии – полифармакодинамика при моно- или олигофармакотерапии. Кроме того, в реальной клинической практике инфузия эуфиллина пока что более доступна, чем повторные ингаляции бронхолитиков через небулайзер. Отсутствие существенного отсроченного влияния эуфиллина на объективные показатели при выраженном субъективном улучшении на фоне введения препарата, вероятно, связано с кратковременностью его циркуляции в организме после внутривенной инфузии.

Выводы. Применение бронходилататоров является одним из наиболее важных компонентов терапии хронических обструктивных болезней легких. У пожилых пациентов используются все основные группы бронходилататоров, за счет тяжести и множественности патологии их применение происходит по типу полипрагмазии. Препаратами выбора для этой категории больных являются антихолинергические средства. Небулайзерная терапия М-холинолитиками и β_2 -адреномиметиками способствует более быстрому клиническому эффекту по сравнению с применением тех же препаратов через ДАИ. Одним из наиболее эффективных методов бронхолитической терапии является сочетанное применение бронходилататоров с топическими стероидами, дающее максимальный прирост показателей функции дыхания.

Анализ сложившейся практики бронхолитической терапии показал, что одновременно с констатацией недостаточной эффективности монотерапии, обращает на себя внимание весьма частое применение в качестве бронходилататоров второго ряда метилксантинов, имеющих наряду с достоинствами существенные недостатки. Определение концентрации эуфиллина в крови позволяет достигать бронхолитического эффекта при одновременном уменьшении вероятности возникновения его побочного действия путем коррекции количества вводимого препарата.

1. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, N 8. – P. 545–555.
2. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 660–667.
3. Peters M.M., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 559–567.
4. Polverino E., Gomez F.P., Manrique H. et al. Gas exchange response to short-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176, N 4. – P. 350–355.

Л.И. Мальцева, А.К. Боронбаев, Э.Р. Идиятуллина

Преимущества и риск медикаментозного аборта

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра акушерства и гинекологии № 1 (Россия)

Цель – изучение степени нарушения репродуктивного потенциала женщин, перенесших медикаментозный аборт.

Материал и методы. У 114 пациенток после прерывания беременности мифепристоном и мизопроустолом – 40, вакуум-аспирацией – 38, кюретажем полости матки – 36 в первом триместре гестации и у 15 здоровых женщин определяли уровень эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-с и ингибина-В, а также соотношение метаболитов эстрогена – 2ОНЕ1/16ОНЕ1. Проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных, спиральных и яичниковых артериях. Состояние эндометрия у 30 женщин оценивали по результатам иммуногистохимического исследования. Исследование проводилось через 1, 3 и 6 мес после аборта. Группу контроля составили 15 здоровых женщин.

Результаты. Иммуногистохимическое исследование эндометрия, выполненное у 30 пациенток, перенесших аборт, через 6 мес, показало высокую частоту эндометрита, причем аутоиммунного процесса или эндометрита с аутоиммунным компонентом, независимо от вида вмешательства. Характерно, что после медикаментозного и хирургического способа прерывания беременности аутоиммунный эндометрит обнаружен у всех обследуемых (12 после медикаментозного и 8 после хирургического).

Наблюдалась тенденция к снижению эстрадиола и тестостерона у большинства пациенток на протяжении 6 мес наблюдения, наиболее выраженные после инструментальных методов аборта. Снижение значений эстрадиола как минимум в 1,7 раз после мини и хирургического аборта спустя 6 мес только подтвердили доказанную негативную роль этих вмешательств. Медикаментозный аборт повлек повышение андрогенной активности надпочечников, установленное у большинства пациенток после данного вида аборта, причем тенденции к нормализации показателей не наблюдалось и к 6 мес послеабортного периода.

Выявлено стойкое нарушение соотношения метаболитов эстрогена 2ОНЕ1 к 16ОНЕ1, установленное у подавляющего большинства пациенток после всех видов аборта. Важно и то, что нарушение обмена эстрогена независимо от приема КОК, в равной мере было изменено как у принимавших, так и не принимавших контрацептивные гормоны.

Выводы. Полученные факты показали, что различные виды искусственного аборта по-разному нарушают репродуктивный потенциал женщины.

Доступность безопасного аборта – право каждой женщины, но предупреждение нежелательной беременности является более важным приоритетом. ООН также не пропагандирует аборт методом планирования семьи, и в 1994 г. на Каирской международной конференции по народонаселению и развитию было заключено, что «предупреждение нежелательной беременности имеет высший приоритет в снижении уровня аборта», и что «предупреждение аборта должно быть частью репродуктивного здоровья женщины» [1].

Основным способом предупреждения нежелательной беременности является использование контрацептивных средств. В России только 25–40% женщин детородного возраста используют современные мето-

ды контрацепции, 60–75% женщин подвергают себя риску прерывания нежеланной беременности [2–5].

Но даже при правильном использовании контрацептивных средств ежегодно в мире у 6 млн женщин наступает случайная беременность [6].

Проблема безопасного аборта является приоритетной, поэтому в 2000 г. на Генеральной ассамблее международной федерации акушеров и гинекологов был одобрен доклад о том, что после соответствующего консультирования, женщина вправе выбрать медикаментозный или хирургический аборт [7].

Женщины предпочитают медикаментозный метод потому, что он обеспечивает большую конфиденциальность и независимость, является неинвазивным, и кажется более естественным, чем прерывание беременности хирургическим путем [8].

Метод прерывания беременности с помощью препарата мифепристон с последующим приемом соответствующего простагландина считается доступным, безопасным, высокоэффективным [9] и наименее вредным для репродуктивного здоровья женщины.

Целью нашей работы явилось изучение степени нарушения репродуктивного потенциала женщин, перенесших медикаментозный аборт.

Материал и методы. Были обследованы 114 женщин, в возрасте 19–38 лет после прерывания беременности в первом триместре – 40 женщин после медикаментозного аборта с применением мифепристона и мизопростола – 1-я группа (основная), 38 – после мини-аборта – 2-я группа (сравнения), 36 женщин после хирургического аборта до 12 нед – 3-я группа (сравнения). Группу контроля составили 15 здоровых женщин – 4-я группа. В послеабортном периоде большинство женщин принимали какой-либо комбинированный оральный контрацептив (КОК) в течение 2 мес.

Обследование проводилось через 1, 3 и 6 мес после аборта. В сыворотке крови методом ИФА определяли уровень эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-с и ингибина-В на 3–7-й день менструального цикла, проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных, спиральных и яичниковых артериях на аппарате «АЛОКА. Prosound. SSD-35005V». Через 6 мес после аборта выполняли иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия, с определением количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток CD56+, CD16+ и маркер активации HLA-DR(□)+, участвующих в распознавании антигена (Михнина Е.А. и др., 2003). Метод позволяет достоверно диагностировать хронический эндометрит и степень его выраженности. Согласно предлагаемому способу при количестве CD56+ более 10, CD16+ и HLA-DR(□)+ от 0 до 10 в поле зрения, диагностируют аутоиммунный хронический эндометрит, при CD16+ и HLADR(□)+ выше 10 и CD56+ от 0 до 10 в поле зрения – хронический эндометрит в стадии обострения. Увеличение CD16+ более 10, CD56+ и HLADR(□)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для хронического эндометрита. Эндометрий из полости матки получали при помощи Pipel-кюретки, после

информированного согласия пациенток. В динамике наблюдения через 6 мес после прерывания беременности определяли соотношение метаболитов эстрогена – 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) к 16-гидроксиэстронону (16OHE1), методом твердофазного иммуноферментного анализа. В норме уровень 2OHE1 как минимум в 2 и более раз превышает уровень 16OHE1. Высокий уровень 16OHE1 увеличивает риск развития пролиферативных процессов в репродуктивных органах и угнетает апоптоз.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы MS Excel 2003.

Результаты. Проведенный анализ показал, что большинство обследуемых женщин (66,8%) имели различные экстрагенитальные и гинекологические заболевания в основном воспалительного генеза (болезни мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, воспалительные процессы нижних и верхних половых путей). Повторные аборт (от 2 до 8) в анамнезе имели 39,6% женщин из 1-й группы, 68,7% – из 2-й и 66,6% – из 3-й. Такое сочетание воспалительного анамнеза и абортов, безусловно, резко повышает риск послеабортных осложнений.

Все осложнения, связанные с абортм делятся на ранние и поздние. Как показали наши наблюдения, из 40 женщин после медикаментозного аборта ранние осложнения развились у 3 (7,5%): у 1 – гематометра, у 2 – неполный аборт, что потребовало хирургического вмешательства. В группе женщин после хирургического аборта основным ранним осложнением явилось маточное кровотечение различной длительности и интенсивности у 6 (16,6%) пациенток, обусловленное в основном воспалительными заболеваниями. Воспалительные процессы в виде эндометрита, сальпингоофорита развились еще у 6 (16,6%) женщин этой группы на более поздних этапах. В целом осложнения такого рода были зафиксированы у 12 (33,3%) пациенток 3 группы, у 4 (10,6%) – после мини-аборта и лишь у 1 (2,5%) – после медикаментозного (из анамнеза у этой больной 2 артифициальных хирургических аборта и, вероятно, хронический эндометрит).

Вызывают интерес результаты исследования базового уровня стероидных гормонов через 3 и 6 мес после аборта (табл. 1). Анализ показал, что исходно значения эстрадиола у женщин всех групп достоверно не отличались от здоровых, но через 6 мес, после мини- и хирургического аборта цифры эстрадиола были снижены в 1,7 и 2,2 раза и составили 45,6±12,4 и 36,9±12,5 соответственно.

Важным показателем функциональной активности яичников является уровень тестостерона. Исследование тестостерона через 3 мес после аборта показало его значительное снижение в группе женщин после МА, но к 6 мес наблюдения тестостерон соответствовал показателю здоровых женщин, тогда как после мини-аборта нормальные значения гормона через 6 мес достоверно снизились. После хирургического аборта тенденция к снижению тестостерона наблюдалась через 3 и через 6 мес, но достоверных различий с группой здоровых женщин не было.

Таблица 1. Уровень гормонов в сыворотке крови у женщин через 3 и 6 мес после различных видов аборта.

| Гормон (ПГ/мл) | 1-я группа (n=40) | | 2-я группа (n=38) | | 3-я группа (n=36) | | Контрольная группа (n=15) |
|----------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|---------------------------|
| | 3 мес | 6 мес | 3 мес | 6 мес | 3 мес | 6 мес | |
| Эстрадиол | 64,9±9,8 | 67,8±8,91 | 99,5±19,9 | 45,6±12,42* | 82,2±7,5 | 36,9±12,57* | 80,12±9,8 |
| Тестостерон | 1,0±0,09* | 1,9±0,36 | 1,55±0,26 | 0,8±0,17* | 1,2±0,3 | 1,2±0,4 | 1,67±0,28 |
| ДГЭА-с | 3,6±0,45* | 5,2±0,9* | 2,65±0,32 | 2,5±0,24 | 1,9±0,3 | 2,4±0,26 | 1,93±0,25 |
| Ингибин-В | 68,0±8,01 | 77,6±16,9 | 42,7±12,7* | 50,7±10,8* | 39,5±14,8* | 52,1±11,6* | 97,8±8,34 |

Примечание. * – разность показателей достоверна ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Нарушение продукции андрогенов было зафиксировано у женщин по уровню ДГЭА-с. В этом плане медикаментозный аборт оказался более неблагоприятным, чем другие виды аборта. В среднем достоверно высокий уровень ДГЭА-с отмечен через 3 и через 6 мес после МА, тогда как инструментальные методы прерывания беременности не привели к подобным результатам. Индивидуальный анализ позволил оценить степень повышения ДГЭА-с. В результате медикаментозного аборта цифры ДГЭА-с превышающие норму в 2–2,5 раза оказались у 25% женщин через 3 мес и у 54% – через 6 мес, что и определило повышение средних значений в целом по группе.

У 15 (37,5%) женщин 1-й группы прерывание беременности мифепристоном и мизопростолом привело к снижению уровня ингибина-В в сыворотке крови. В среднем достоверной разницы значений между показателями женщин 1-й группы и здоровых не оказалось, что позволяет только констатировать тенденцию к снижению уровня гормона. К 6 мес наблюдения значения ингибина-В у женщин 1-й группы не отличались от контроля. В результате мини- и хирургического аборта отмечено снижение ингибина-В у 29 (76,31%) и у 24 (66,66%) пациенток соответственно. Уровень ингибина-В после инструментальных видов аборта остался достоверно сниженным по сравнению со здоровыми женщинами на всем этапе наблюдения (табл. 1).

Исследование кровотока в маточных, яичниковых и спиральных артериях не выявило достоверного повышения индекса резистентности у женщин после аборта по сравнению с контролем (табл. 2) независимо от вида вмешательства.

Вместе с тем у 8 из 40 пациенток 1-й группы через 1 мес после аборта отмечено нарушение кровотока в яичниковых артериях с повышением индекса резистентности от 1,0 до 1,9. Это существенно превышало показатели контрольной группы и вызвало увеличение

значений в среднем (табл. 2). Через 6 мес нормализация кровотока в яичниках отмечена у всех женщин.

Наиболее показательным фактом неблагоприятного влияния аборта на репродуктивное здоровье женщины оказалось соотношение метаболитов эстрогена 2-гидроксистерона к 16-гидроксистерону.

У здоровых этот показатель составил – 2,35±0,10. В послеабортном периоде спустя 6 мес уровень «агрессивного» метаболита 16-ОНЕ1 в 2 и более раза превышал допустимую норму у 95,2% всех женщин (табл. 3), включая и женщин после МА. Только у 4,8% пациенток имелись значения соответствующие уровню здоровых. Все эти женщины оказались из группы мини-аборта. Очень важно, что назначение комбинированных оральных контрацептивов после аборта не улучшало динамику показателя соотношения метаболитов, тогда как объем яичника, матки, уровень тестостерона у части женщин приходили в норму после 3–4 мес приема КОК.

Спустя 6 мес после прерывания беременности 30 женщинам проведено иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия (из них 12 – после МА, 10 – мини-аборта и 8 – хирургического аборта). В результате исследования, у всех женщин после медикаментозного аборта соотношение CD56+, CD16+ и HLADR(□)+соответствовало параметрам аутоиммунного хронического эндометрита. После мини-аборта хронический эндометрит выявлен у 8 из 10 женщин (у 4 он был аутоиммунным или с аутоиммунным компонентом). После хирургического прерывания беременности, как и после медикаментозного, хронический аутоиммунный эндометрит обнаружен у всех исследуемых.

Обсуждение. Проведенное обследование через 1, 3 и 6 мес после различных видов искусственно-го аборта показало неоднозначные результаты. Совершенно очевидно, что медикаментозный аборт неопасен в плане развития ранних осложнений, тогда

Таблица 2. Средние значения индекса резистентности сосудов матки, яичников и спиральных артерий у женщин через 1 и 6 мес после аборта

| Параметры | | 1-я группа (n=40) | | 2-я группа (n=38) | | 3-я группа (n=36) | | Контрольная группа (n=15) |
|------------------------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------------|
| | | 1 мес | 6 мес | 1 мес | 6 мес | 1 мес | 6 мес | |
| Индекс резистентности (IR) артерий | Маточные | 0,85±0,03 | 0,79±0,05 | 0,79±0,02 | 0,88±0,04 | 0,78±0,02 | 0,85±0,05 | 0,84±0,02 |
| | Яичниковые | 0,93±0,05 | 0,73±0,05 | 0,71±0,03 | 0,81±0,05 | 0,78±0,13 | 0,75±0,07 | 0,67±0,13 |
| | Спиральные | 0,75±0,05 | 0,66±0,02* | 0,60±0,04* | 0,77±0,03 | 0,67±0,06* | 0,75±0,08 | 0,79±0,03 |

Примечание. * – разность показателей достоверна ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Средние значения соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ1/16-ОНЕ1 после искусственного прерывания беременности различными способами

| Параметры | 1-я группа (n=40) | 2-я группа (n=38) | 3-я группа (n=36) | Контрольная группа (n=15) |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| 2ОНЕ1/16-ОНЕ1 | 0,86±0,14* | 1,31 ± 0,22* | 1,21 ± 0,23* | 2,35±0,10 |

Примечание. * – разность показателей достоверна ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

как инструментальные виды аборта сопряжены с высокой частотой воспалительных осложнений.

Вместе с тем иммуногистохимическое исследование эндометрия, выполненное у 30 пациенток, перенесших аборт, через 6 мес, показало высокую частоту эндометрита, причем аутоиммунного процесса или эндометрита с аутоиммунным компонентом, независимо от вида вмешательства. Характерно, что после медикаментозного и хирургического способа прерывания беременности аутоиммунный эндометрит обнаружен у всех обследуемых (12 после медикаментозного и 8 после хирургического). Перспектива снижения репродуктивного потенциала в этой ситуации весьма высока.

Важным оказались результаты исследования стероидогенеза яичников. С учетом того, что подавляющее большинство женщин после аборта 2 мес принимали комбинированные оральные контрацептивы можно было рассчитывать на «ребаунд-эффект» и нормальные значения стероидных гормонов. Однако мы наблюдали тенденцию к снижению эстрадиола и тестостерона у большинства пациенток на протяжении 6 мес наблюдения, наиболее выраженные после инструментальных методов аборта. Снижение значений эстрадиола как минимум в 1,7 раз после мини и хирургического аборта спустя 6 мес только подтвердили доказанную негативную роль этих вмешательств. Медикаментозный аборт оказался более щадящим и значительных изменений в стероидной продукции яичников не вызвал, тогда как повышение андрогенной активности надпочечников установлено у большинства пациенток после данного вида аборта, причем тенденции к нормализации показателей не наблюдалось и к 6 мес послеабортного периода.

Очень настораживает стойкое нарушение соотношения метаболитов эстрогена 2ОНЕ1 к 16ОНЕ1, установленное у подавляющего большинства пациенток после всех видов аборта. В организме эстрогены под действием ферментов печени группы цитохромов Р450 подвергаются трансформации с образованием основных метаболитов: 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ1) и 16-гидроксиэстрогена (16-ОНЕ1). Метаболит 2-гидроксиэстроген обладает слабым эстрогеновым действием (примерно 48% активности эстрадиола – основного эстрогена) и не оказывает пролиферативного действия, а, напротив, нормализует процессы апоптоза и клеточную пролиферацию. «Агрессивный» 16-альфа-гидроксиэстроген – метаболит с пролиферативным потенциалом, обладает в 4 раза большей биологической активностью, чем свободные фракции эстрогенов, блокирует апоптоз и резко усиливает пролиферацию клеток.

Известно, что длительное нарушение баланса соотношения метаболитов эстрогена – 2-ОНЕ1/16-ОНЕ1

в сторону повышения синтеза «агрессивного» метаболита 16-гидроксиэстрогена повышает риск развития дисплазии и рака шейки матки, эндометриоза (аденомиоза), лейомиомы, фиброзно-кистозной болезни и рака молочной железы.

Важно и то, что нарушение обмена эстрогена независимо от приема КОК, в равной мере было изменено как у принимавших, так и не принимавших контрацептивные гормоны.

В то время, как КОК очевидно благоприятно воздействовали на улучшение кровотока в яичниковых и маточных артериях, обмен эстрогена и, вероятно, стрессовая реакция в виде повышения ДГЭА-с после медикаментозного аборта коррекции не поддавались.

Выводы

Таким образом, различные виды искусственного прерывания беременности разными механизмами нарушают репродуктивный потенциал женщины. Медикаментозный аборт в ближайшей перспективе более безопасен, но в отдаленные сроки его последствия так же неблагоприятны, как и хирургических видов аборта.

1. Marcel Vekemans. Abortion provision in Europe. Материалы международного семинара «Доступность безопасного аборта и контрацепции: проблемы общественного здравоохранения», Москва, 27–28 октября. – М., 2005. – С. 29–32.
2. Городничева Ж.А., Савельева И.С. Медикаментозный аборт // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 1–4.
3. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., Савельева И.С. и др. Медико-консультативная помощь при искусственном аборте. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
4. Прилепская В.Н., Волков В.И., Жердев Д.В. и др. Медикаментозное прерывание беременности с помощью препарата мифепристон // Планирование семьи. – 2003. – № 3. – С. 28–31.
5. Серов В.Н. // РМЖ. – 2004. – Т. 1, № 12.
6. Safe Abortion Technical and Policy Guidance for Health Systems. – Geneva: World Health Organization, 2003, ISBN 92 4 159034 3.
7. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Оценка эффективности алгоритма медикаментозного прерывания беременности и постабортной реабилитации // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 56–60.
8. Вводное руководство по медикаментозному аборту. Итоги совместной работы в Центре исследований и конференций. – Белладжиа, 2001. – С. 1–2.
9. The Population Council. Medical methods of early abortion in developing countries: Consensus statement // Contraception. – 1998. – Vol. 58. – P. 257–259.

Е.Н. Мишустина, Е.Н. Смирнова

Влияние андрогенотерапии на основные метаболические параметры у мужчин с ожирением и андрогенным дефицитом

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», кафедра эндокринологии и клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире является ожирение. При этом важной особенностью ожирения

у мужчин является не только тяжесть заболевания, ведущего к снижению продолжительности жизни из-за развития тяжелых сопутствующих заболеваний, но и нарушения метаболизма половых гормонов, способствующих прогрессированию ожирения.

Цель – изучить влияние андрогенотерапии на основные метаболические параметры у мужчин с ожирением и андрогенным дефицитом.

Материал и методы. Проведено лечение препаратами тестостерона 12 мужчин с метаболическим синдромом (МС) и андрогенным дефицитом, в возрасте от 36 до 65 лет. Диагноз устанавливали на основании критериев International Diabetes Federation (2005 г). Для выявления андрогендефицита использовали опросник AMS (шкала для оценки андрогенного статуса у мужчин) и определение общего тестостерона.

Исходно все пациенты имели значительную степень абдоминального ожирения: индекс массы тела (ИМТ) – $38,1 \pm 6,13$ кг/м², окружность талии (ОТ) – $124,82 \pm 17,06$ см. Уровень общего тестостерона в группе составил $8,27 \pm 2,78$ нмоль/л, у всех больных имелись изменения в показателях липидного спектра: общий холестерин $5,66 \pm 1,23$ ммоль/л, триглицериды $2,63 \pm 1,19$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,04 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС ЛПНП $3,45 \pm 0,94$ ммоль/л.

Лечение проводилось препаратами тестостерона: Андрогель 1% (гель для ежедневного наружного применения) или Небидо 250 мг/мл (раствор для внутримышечного введения – 1 раз в 3 мес). При выборе препарата учитывался возраст пациента, ИМТ и сопутствующие заболевания. Побочные эффекты андрогенотерапии: высокий риск развития эритроцитоза и полицитемии, проявление субклинического рака предстательной железы, торможение сперматогенеза. Наличие рака простаты и грудной железы являются абсолютными противопоказаниями к назначению терапии. С учетом потенциальной опасности приема андрогенов перед назначением заместительной терапии каждый пациент был дополнительно обследован (ОАК, ПСА, УЗИ предстательной железы).

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Результаты. Через 3 мес, на фоне терапии препаратами тестостерона, оценивались основные метаболические параметры пациентов. На фоне нормализации уровня тестостерона – $12,55 \pm 4,96$ ($p=0,004$), было получено статистически значимое уменьшение степени ожирения по ИМТ – $36,4 \pm 4,89$ кг/м² ($p=0,007$) и ОТ – $121,33 \pm 11,35$ см ($p=0,007$). Лечение тестостероном привело к улучшению показателей липидного спектра, статистически значимое по снижению уровня триглицеридов до $1,78 \pm 0,42$ ($p=0,01$).

При введении препаратов тестостерона у всех пациентов (100%) наблюдалось повышение уровней гематокрита и эритроцитов в пределах нормальных значений, у 1 пациента (8%) уровни гематокрита и эритроцитов превысили допустимые значения, что потребовало отмены терапии. Уровень ПСА не увеличился ни в одном случае.

Выводы. Анализ полученных данных показал необходимость коррекции андрогенного дефицита в лечении МС у мужчин, поскольку при нормализации уровня тестостерона происходит более выраженное уменьшение абдоминального ожирения, что, в свою очередь, отражается на улучшении липидного состава крови. Препараты хорошо переносятся, безопасны, побочные эффекты отмечены у 1 пациента (8%). В процессе лечения необходимо регулярное (каждые 3 мес) обследование предстательной железы и контроль уровня гематокрита и эритроцитов.

Е.А. Морозова, Р.Р. Калимуллина, Н.Р. Фатыхова, Р.Г. Гамирова, Д.В. Морозов

Неонатальные судороги: диагностика и особенности терапии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра детской неврологии (Россия)

Актуальность. По определению Всемирной противэпилептической лиги, эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов с их нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Точная диагностика эпилептического синдрома или эпилептической болезни необходима для подбора терапии и прогнозирования течения. Несмотря на это, 25–40% пациентов будут получать политерапию и приблизительно у 15–20% фармакотерапия будет неэффективна [2]. Известно, что 75% эпилепсий дебютирует в детском возрасте, таким образом в дальнейшем в большинстве случаев неврологи наблюдают эволюцию эпилепсии. Поэтому наиболее значимо время дебюта эпилепсии, ее адекватная терапия с основной целью – избежать трансформации одних эпилептических приступов в другие, добившись максимального их контроля.

Неонатальные судороги (НС) являются одним из основных неврологических синдромов детей первых 4 нед жизни. Пожалуй, на сегодняшний день – это одна из наиболее дискуссионных проблем неврологии, начиная с определения. Если считать, что НС – генерализованная реакция нервной системы новорожденного на различные неврологические, соматические, эндокринные и метаболические расстройства [2], то можно относиться к ним как к преходящему, не требующему терапии симптому, весьма широко представленному в неонатологии. Близко по смыслу и еще одно определение НС о том, что – это пароксизмальные нарушения в неврологических функциях (поведенческих, моторных, автономных). Это определение не требует ни поиска причин, ни исследования последствий НС. Мы отдаем предпочтение точке зрения большинства неврологов, которые считают НС первым достоверным признаком тяжелого поражения мозга новорожденного, за исключением идиопатических судорог, встречающихся значительно реже [4, 5, 8].

Частота НС колеблется в разных странах от 0,7% до 14%. Заболеваемость выше у недоношенных младенцев, от 57,5 до 132 на 1000 живорожденных (вес при рождении <1500 г). Большой разброс в статистике чаще всего указывает на ее несовершенство по многим объективным причинам. Минимальный процент НС наиболее типичен для малоразвитых стран, где НС часто оказываются не замеченными ни неонатологами, ни родителями новорожденных, а методы диагностики не совершенны [6]. Немногим клиницистам известно, что для новорожденных более типичны скрытые судороги, их также называют электрографическими приступами. Большинство электрических припадков не сопровождаются клиническими коррелятами. В то же время не все клинические припадки коррелируют с изменениями ЭЭГ даже в иктальном периоде. Неонатальные судороги отличаются по клиническому описанию от приступов у взрослых, и приступы у недоношенных детей отличаются от детей, рожденных в срок. Организация коры головного мозга, синаптогенез и миелинизация эфферентных нейронов слабо развиты у новорожденных, что редко приводит к бисинхронному распространению возбуждения. Поэтому для новорожденных более типичны фрагментарные припадки, и электрическая активность может не распространяться на поверхности электродов ЭЭГ. Только с помощью такого метода исследования как видео-ЭЭГ-мониторинг возможна дифференциальная диагностика различных вариантов апноэ [4]. Феномен электроклинического разобщения чаще всего определяется у новорожденных с фрагментарными приступами, генерализованными тоническими и фокальными миоклоническими пароксизмами, которые могут не сопровождаться одновременными ЭЭГ-коррелятами.

Анализ литературы последних десятилетий показывает, что большинство авторов и в России, и за рубежом склоняется к гипоксически-ишемическим поражениям мозга в перинатальном периоде как основной причине возникновения НС [1, 9]. J.M. Rennie (1997) считает, что судороги представляют собой общий ответ мозга на произошедший инсульт [7]. D. Evans, M. Levene (1998) обращают особенное внимание на значение гипоксии-ишемии средней степени тяжести и тяжелой, когда НС появляются в первые 24 ч жизни ребенка и имеют неблагоприятный прогноз [4]. А Н. Tekgul, К. Gauvreau с соавторами (2006), проведя исследование 89 детей с НС, указывают, что в 82% случаев у новорожденных этой группы была выявлена глобальная церебральная гипоксия-ишемия, которая привела к летальному исходу у 7% детей и у 28% к грубым неврологическим изменениям в возрасте 12–18 мес [8]. Общепринятый в литературе термин гипоксически-ишемического поражения мозга иногда заменяют устаревшим понятием «гипоксически-ишемическая энцефалопатия». Так или иначе, критерии этого наиболее частого и угрожающего жизни состояния в перинатологии до сих пор не определены. Это совокупность показателей, к которым относятся оценка по шкале Апгар не только при рождении, но и через 5 мин, степень выраженности ацидоза, необходимость

в ИВЛ, судороги и другие. Причинами НС являются многие патологические процессы матери и ребенка, в том числе метаболические нарушения, врожденные корковые мальформации, инфекции, из которых чаще всего – бактериальный менингит.

Актуальность исследования неонатальных судорог определяется не только их недостаточной изученностью, но и в большей степени, их тяжелыми неврологическими последствиями, к которым относят двигательные нарушения, когнитивный дефицит, социальную дезадаптацию и формирование поздней эпилепсии. Многие научные исследования посвящены поиску факторов риска развития НС, которые могли бы способствовать совершенствованию алгоритма ведения пациента с НС в зависимости от причины возникновения, неврологической симптоматики в первые часы жизни, показателей энергетического баланса организма новорожденного и инструментальных методов исследования [3, 5, 8, 9]. Цель нашей научной работы – определить роль перинатальной патологии мозга в развитии НС.

Материал и методы. Наше исследование включало детей, перенесших НС. Исключение составляли дети с идиопатическими НС. Тщательная оценка акушерского и раннего постнатального анамнеза сочеталась с неврологическим осмотром ребенка. Всего исследованию подверглись 58 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет. Пациентов в возрасте от 1 мес до 1 года было 17 (1-я группа), от 1 года до 5 лет – 30 (2-я группа) и от 5 лет до 17 лет – 11 (3-я группа).

Результаты. В 1-й возрастной группе у 13 из 17 пациентов (76%) в первые дни жизни, кроме НС была верифицирована церебральная ишемия II–III степени, причем, у 4 новорожденных (24%) она сочеталась с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и у 3 (18%) – с синдромом угнетения ЦНС. О неврологических последствиях перинатальной патологии мозга принято говорить к возрасту 12–18 мес. У 9 из 17 пациентов (52%) с НС к 1 году жизни установлен диагноз эпилепсии, и у 12 (71%) – сформировался стойкий неврологический дефицит. У всех младенцев, по результатам УЗИ, нарушения кровотока сочетались с признаками перенесенной гипоксии. Неоспоримым общепринятым алгоритмом обследования новорожденных с НС в мире является нейровизуализация (МРТ и КТ). Ни одному новорожденному из обследованных нами детей первой группы нейровизуализация проведена не была. Из 5 обследованных детей (29%) с повторяющимися эпилептическими приступами, по данным МРТ и РКТ, у всех выявлены грубые изменения – у 3 к возрасту 1 года превалировала картина внутренней желудочковой гидроцефалии, у 2 – кистозно-атрофические изменения полушарий головного мозга. НСГ как наиболее доступный метод диагностики была проведена не всем пациентам с НС (60%). У 6 обследованных детей преобладали перивентрикулярные кисты, у 2 – внутрижелудочковые кровоизлияния, еще у 2 – признаки внутрижелудочковой гидроцефалии. Данные офтальмоскопии, проведенной 11 пациентам (65%), показали у 3 (30%) частичную атрофию зрительных

нервов, у 8 (70%) – явления ангиопатии сетчатки различной степени выраженности.

При анализе анамнеза 2-й возрастной группы пациентов (1 год – 5 лет) больших статистических различий в симптоматике первых дней жизни мы не отметили. В дальнейшем у 18 детей (60%) сформировался детский церебральный паралич, у 6 пациентов он сочетался с симптоматической фокальной эпилепсией и у 5 – с симптоматическим синдромом Веста. Иными словами, к 5 годам более трети (37%) детей, перенесших НС, страдали эпилепсией. По данным МРТ, проведенной 11 детям из 30, у 4 (13%) обнаружена смешанная желудочковая гидроцефалия, у 3 (10%) – кистозно-атрофические изменения, у 2 (7%) отмечалась аномалия развития головного мозга, в частности, гипоплазия мозолистого тела. По результатам УЗДГ у 10 пациентов (30%) преобладала асимметрия кровотока по позвоночным артериям более 25%, причем, у 6 (20%) из них она сочеталась с выраженной венозной дистонией, у 2 (7%) пациентов описаны признаки перенесенной гипоксии.

У всех 11 пациентов 3-й группы (5–17 лет) в периоде новорожденности отмечалась церебральная ишемия II–III степени. 100% показатель ишемических нарушений в этой группе, на наш взгляд, не имеет объективных причин, но еще раз позволяет отметить высокую частоту гипоксии-ишемии у новорожденных с НС. Степень ишемии преобладала у глубоководношенных детей, также как и частота неврологических последствий. Данные неврологического осмотра и инструментальных методов исследования не отличались от двух предыдущих групп, что позволило нам сделать вывод о формировании неврологических исходов к возрасту 12–18 мес у детей с НС. Значимым отличием 3-й возрастной группы от первых двух мы считаем частоту головных болей (73%) и когнитивных нарушений в виде снижения памяти, восприятия, концентрации внимания у 62% пациентов, прошедших тестирование у психолога.

Диагноз эпилепсии сегодня требует обязательного проведения ЭЭГ-мониторинга, т.е. продолженной записи ЭЭГ. К сожалению, мы обнаружили, что даже рутинная ЭЭГ не проводится всем пациентам с НС ни в первые дни жизни, ни в течение первого ее года. Поводом для проведения этого исследования послужили только начавшиеся приступы, которые требовали дифференциации с эпилептическими. Непрерывная ЭЭГ, рекомендована для детей с перинатальной патологией ЦНС и НС, чтобы не пропустить судороги в случае их визуального отсутствия, определить частоту и продолжительность приступов. К сожалению, доступ к ЭЭГ-мониторингу очень ограничен в большинстве клиник, и интерпретация во многом зависит от специалиста, проводящего ЭЭГ, требуя значительного опыта. Обнаружение интериктальных нарушений фоновой ЭЭГ полезно для определения прогноза как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Худший прогноз связан с паттерном «вспышка–угнетение» и персистированием стойких низкоамплитудных волн.

33 пациентам с НС в возрасте от 3 мес до 17 лет в условиях стационара проведен видео-ЭЭГ-мониторинг. При мониторинговании бодрствования в фоновой записи в 60,6% случаев (20 человек) на ЭЭГ зарегистрированы органические изменения. У подавляющего большинства – 72,7% пациентов (24 человека) во время исследования зарегистрирована эпилептиформная активность. У 15,2% (5 человек), госпитализированных в отделение детей грудного и раннего возраста с поражением центральной нервной системы и нарушением психики с диагнозом симптоматический синдром Веста, отмечались электроэнцефалографические изменения, характерные для различных вариантов модифицированной гипсаритмии.

При симптоматической фокальной и мультифокальной эпилепсии регистрировались региональные и мультирегиональные эпилептиформные изменения в 51,5% (17 человек) случаев, в 3% случаев (1 человек) отмечались комплексы по морфологии, напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. У одного ребенка на ЭЭГ зарегистрировано угнетение корковой ритмики.

21 пациенту видео-ЭЭГ-мониторинг проводился после получения результатов рутинной ЭЭГ. При первом проведении рутинной ЭЭГ эпилептиформные нарушения были выявлены у 23,8% детей с неонатальными судорогами в анамнезе. Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна выявил эпилептиформную активность в 85,7% случаях, причем в 61,9% случаях эпилептиформная активность была выявлена впервые лишь при проведении ЭЭГ-мониторингового обследования, т.е. метод рутинной ЭЭГ с применением стандартной методики регистрации биоэлектрической активности мозга не выявил эпилептиформных нарушений. Изолированно, только в состоянии сна, эпилептиформная активность выявлена в 28,6% случаев, что увеличивает значимость проведения ЭЭГ мониторинговых исследований в данном физиологическом состоянии.

Терапия НС прежде всего зависит от причины их возникновения. Поэтому, главная цель – это купирование симптомов основного заболевания и поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного состава крови и теплового режима. Наибольшие дебаты вызывает вопрос – лечить или не лечить НС? Длительные или плохо контролируемые неонатальные судороги ассоциируются с худшим результатом, чем редкие или легко контролируемые припадки, но тяжесть лежащих в их основе расстройств может вести к плохому контролю приступов и неблагоприятному исходу. Нет никаких клинических данных, которые показывают, что противосудорожное лечение изменяет неврологический исход при контроле лежащих в основе неврологических нарушений. Многие из наиболее часто используемых схем АЭП являются неэффективными в купировании всех приступов, клинических или электрических. Аномальная активность ЭЭГ сохраняется у значительной части новорожденных, которые показывают клинически позитивный ответ на АЭП.

Вероятно, необходимо пытаться контролировать частые или длительные приступы, особенно, если нарушаются гомеостаз, вентиляция легких и показатели кровяного давления. Считается необходимым назначать АЭП при наличии трех приступов в час и больше, или если один приступ продолжается 3 мин и более. После клинического контроля приступов сохраняющиеся ЭЭГ приступы редко лечат, поскольку они, как правило, краткие и фрагментарные — дальнейшее наращивание дозировок увеличивает риск побочных эффектов. Многие противосудорожные средства угнетают дыхание и нарушают функции миокарда. Длительность терапии также вызывает немалые дискуссии, но при контроле приступов в течение недели и нормальном неврологическом статусе обычно АЭП отменяют.

Препаратом первого выбора в неонатальной практике до сих пор остается фенobarбитал (ФБ) в дозе 20–40 мг/кг/сут в 2 приема. В то же время, последние исследования показывают, что ФБ купирует только клинический компонент судорог и не влияет на частоту и длительность «электрических приступов», т.е., формируется феномен электроклинического разобщения. Препаратом второй очереди выбора считается дифенин в дозе 10–20 мг/кг/сут. Научные исследования последних лет показывают хороший эффект вальпроатов в дозе 20 мг/кг/сут. Появились данные о положительном действии топирамата в неонатальной практике. Недавний интерес к использованию лидокаина можно объяснить тем, что он, как полагают, подавляет судороги путем торможения натриевых каналов. Нагрузочная доза 2 мг/кг, затем инфузия 6 мг/кг/ч эффективны при лечении неонатальных судорог, невосприимчивыми к фенobarбиталу. Длительные инфузии могут привести к накоплению метаболитов и стать причиной повторных судорог после купирования прежних. Клиренс лидокаина снижен у недоношенных детей и целесообразно мониторировать его концентрацию в плазме (терапевтический диапазон 3–6 мг/л). Лидокаин не должен использоваться вместе с фенитоином, поскольку могут развиваться серьезные нарушения сердечного ритма.

Выводы

Неонатальные судороги чаще всего являются следствием поражения мозга новорожденного.

Большая часть НС не визуализируется и проявляет себя лишь скрытыми, «электрическими» приступами.

На сегодняшний день не существует алгоритма ведения пациентов с НС. ЭЭГ-мониторинг и нейровизуализация проводятся исключительно редко в первые дни жизни ребенка.

Лечение НС дискутируется, но требует, прежде всего, устранения причины развития НС, начиная с первых минут жизни.

Последствиями НС являются стойкий неврологический дефицит, когнитивные нарушения, эпилепсия.

1. *Гузева В.И.* Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М., 2007. — 568 с.
2. Эпилептология в медицине XXI века / А.А. Холин, Е.С. Ильина, К.В. Воронкова, А.С. Петрухин; Под ред. Е.И. Гузева, А.Б. Гехт. — М., 2009. — 572 с.
3. *Arpino C., Domizio S.* Prenatal and perinatal predictors of neonatal seizures on the first week of life // *J. Child Neurol.* — 2001. — N 9. — P. 17–23.
4. *Evans D., Levene M.* Neonatal seizures // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 1998. — Vol. 78. — P. 70–75.
5. *Murrey D.M., Ryan C.A., Boylan C.B.* Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring // *Pediatrics.* — 2006. — N 1. — P. 1140–1151.
6. *Mwaniki M., Mathenge A., Gwerl S.* Neonatal seizures in a rural Kenyan District Hospital: aetiology, Incidence and outcome of hospitalization // *Medicine.* — 2010. — N 8. — P. 8–16.
7. *Rennie J.M.* Neonatal seizures // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156. — P. 83–87.
8. *Tekgul H., Gauvreau K., Soul J.* The Current Etiologic Profile and Neurodevelopmental Outcome of Seizures in Term Newborn Infants // *Pediatrics.* — 2006. — N 6. — P. 1270–1280.
9. *Zelnik N., Konopnicki M., Castel-Deutsch T.* Predictors of epilepsy in neonates with cerebral injury // *Paediatr. Neurol.* — 2010. — Vol. 14. — P. 67–72.

Е.А. Морозова¹, А.А. Мадякина², Р.Г. Гамирова^{2,3}

Современные подходы к пониманию и лечению синдрома дефицита внимания с гиперактивностью

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра детской неврологии (Россия)

² Детская городская больница № 8, Казань (Россия)

³ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. К концу XX в. синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) превратился в актуальную медико-социальную проблему, решением которой занимаются педиатры, неврологи, клинические фармакологи, психиатры, психотерапевты, психологи, педагоги.

По данным зарубежных эпидемиологических исследований, частота СДВГ среди детей дошкольного и школьного возраста растет и составляет от 4,0 до 9,5%. Считается, что в России число детей с СДВГ в возрасте до 14 лет составляет не менее 400 тыс. человек [5].

В то же время на сегодняшний день доказано, что симптомы СДВГ не исчезают ни у подростков, ни у взрослых, а трансформируются по мере взросления, меняясь в количественном и качественном соотношении симптомов [3]. Пациенты данной группы чаще конфликтуют в семье, школе, на работе, попадают в аварии, получают травмы, имеют склонность к алкоголизму и наркомании, тревожным расстройствам и формированию антисоциального поведения.

Популяризация диагноза СДВГ приводит к еще одному неминуемому осложнению любой новой актуальной проблемы — ее гипердиагностике. В течение нескольких лет существования СДВГ в России, этот диагноз становится неким ярлыком для армии детей с когнитивными, психическими нарушениями или, наоборот, для детей с особенностями характера, воспитания. Тем выше ответственность врача и необходимости в верификации диагноза.

Продолжается поиск причин и патогенетических механизмов формирования основных клинических симптомов СДВГ. Современные научные данные

несколько сместили акценты в понимании заболевания в пользу преимущественно перинатально обусловленной патологии, которое входит в категорию нейробиологическое нарушение [4]. Многие авторы указывают на частоту перинатальных проблем у детей с СДВГ [2].

Сегодня во всем мире проводятся многочисленные научные исследования, посвященные поиску новых перспективных методов диагностики и лечения СДВГ.

При проведении спектральной томографии и ОФЭКТ-исследования головного мозга обнаружено снижение мозгового кровотока именно в префронтальных областях, контролирующих процессы, связанные с уровнем внимания [9, 12]. Позитронно-эмиссионная томография позволила обнаружить уменьшение метаболической активности в префронтальной коре и базальных ганглиях [13]. МРТ-исследования головного мозга пациентов с СДВГ выявляют меньшие объемы белого вещества в правой лобной доле, а также меньшие размеры хвостатого ядра [11], скорлупы, мозолистого тела и мозжечка [10]. Однако крупномасштабные исследования, которые позволили бы подтвердить сколько-нибудь закономерную связь этих изменений и развития нарушений, не проведены, и синдром остается в разделе поведенческих нарушений (психиатрический регистр), а не неврологических заболеваний.

При исследовании мозгового кровотока у детей с СДВГ были выявлены нарушения гемодинамики различного характера, выраженная венозная дисгемия, причем у детей с перенесенной асфиксией в анамнезе преобладали симптомы дефицита внимания и нарушения гемодинамики преимущественно в вертебрально-базиллярном бассейне [6].

Актуальным остается вопрос терапии СДВГ. Разнохарактерность клинических проявлений требует такого подхода к лечению, который обеспечивал бы индивидуальную направленность на устранение основных нарушений. Комплексная терапия включает психотерапевтическое воздействие на пациента, его семью и окружение, педагогическую коррекцию, неврологическое наблюдение и медикаментозную терапию.

Основными медикаментозными средствами для лечения СДВГ в России признаны препараты ноотропного ряда. Многими исследованиями доказана хорошая переносимость препаратов данной группы при неврологических нарушениях пациентами разных возрастных групп. Использование психостимуляторов рассматривается в качестве последнего прибежища при неудаче комплексных немедикаментозных мероприятий.

Цели настоящего исследования – определение роли перинатальной патологии у детей с СДВГ, изучение неврологических проявлений указанного синдрома в аспекте разработки эффективной системы динамического наблюдения и лечения детей.

Материал и методы. Обследованы 202 ребенка в возрасте от 6 до 14 лет с предполагаемым диагнозом

СДВГ. Диагностика синдрома проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV. Имеющиеся в классификациях признаки были основными критериями включения больных в исследование. Критериями исключения из исследования были соматическая патология, психические заболевания и снижение интеллекта. Всем пациентам проводились классическое неврологическое обследование, тестирование по корректурным пробам Бурдона, таблицам Шульте, такие дополнительные методы исследования, как электроэнцефалография, в части случаев ЭЭГ-мониторинг, УЗИ сосудов головного мозга, рентгеновская краниография и спондилография шейного отдела позвоночника по показаниям. Все исследования детям проводились с информированного согласия родителей.

Обсуждение и результаты. Диагноз сСДВГ был выставлен 32% (65 пациентов) обследованным. Масками СДВГ оказались астеноневрогический синдром (47%), гиперактивные нарушения поведения у детей с интеллектуальной недостаточностью (16%), заболевания психики (15%), особенности воспитания (4%), тугоухость (2%), хронический моторный тик (2%). Неудивительно, что среди обратившихся детей с диагнозом СДВГ 10% (19 пациентов) были здоровы. Цифры гипердиагностики приблизительно одинаковые по данным разных научно-исследовательских центров.

В 91% случаев (60 детей) был значительно отягощен акушерский анамнез. К патологии беременности мы относили два и более факторов: неблагоприятное течение предыдущей беременности, включающее мертворождения, повторные выкидыши, преждевременные роды (61%), угроза прерывания беременности, повлекшая необходимость медикаментозного сохранения (88%), токсикоз на протяжении всей беременности (22%), перенесенные будущей матерью ОРВИ (18%), стрессы (22%), анемия, требующая лечения (18%), ХФПН (11%).

Показатели интранатальных повреждений оказались не менее значимыми. Самостоятельные роды отмечены в 75% случаев, в то время как кесарево сечение было проведено у 25% женщин, причем в 33% случаев по экстренным показаниям, в процессе осложнившегося течения родового акта. В асфиксии родились 20% детей. У 54% неврологическая симптоматика была выявлена в роддоме. В связи с этим 15% новорожденных были переведены в ОПН, а еще 8% требовали экстренных реанимационных мероприятий. У всех пациентов, проходивших этап выхаживания, верифицирована церебральная ишемия II–III степени. Почти все дети до 1 года наблюдались у невролога. 33% (22 ребенка) посещали невролога в связи с так называемым синдромом гиперактивности: частый плач, беспокойный ночной сон, срыгивания, не связанные непосредственно с кормлением, многократно повторяющиеся в течение дня, гиперэкстензия головы при этой симптоматике также волновала родителей и описывалась неврологом. У 6% детей с СДВГ отмечены аффективно-респираторные пароксизмы. 67% пациентов проходили 2–3 курса лечения у невролога

в связи с пирамидной недостаточностью, когда опора на цыпочки была стойкой и ограничивала ребенка в двигательном развитии. 26% матерей обследованных нами детей жаловались на поворот головки в одну сторону или отчетливую кривошею. С задержкой в двигательном развитии получали лечение 59% младенцев. Особенное внимание привлекли указания мам на задержку темпов речевого развития у 25% детей, отмеченные неврологами в медицинских картах.

Показатели УЗДГ сосудов головного мозга в той или иной степени совпадали с литературными данными. У 86% пациентов с СДВГ описан значительный спазм позвоночных артерий с преобладанием справа (доказано, что в связи с особенностями положения плода правая позвоночная артерия в родах страдает чаще). У половины пациентов (57%) обнаружено достоверное нарушение венозного оттока, что вполне логично при нарушении мозгового кровотока, и вертебрально-базилярного в частности [6].

В настоящее время накоплена важная информация о нейрофункциональных исследованиях, в частности ЭЭГ, у детей с СДВГ. Только у трети пациентов с нарушением внимания и гиперактивностью не обнаружено отклонений от нормы. Научный анализ показателей детей со школьной неуспеваемостью показал, что изменения на ЭЭГ наблюдаются в 32,7% случаев по сравнению с 2–2,5% случаев успевающих сверстников [1]. Основные изменения биоэлектрической активности головного мозга отражают нарушение созревания таламокорковых альфа-генераторов. Эпилептиформная активность и ирритативные изменения достоверно чаще встречались при осложненной форме заболевания [8].

Наше исследование выявило у детей с СДВГ в большинстве случаев дезорганизацию основного ритма и выраженность медленных волн с наклонностью к синхронизации. Более значимыми были изменения при проведении пробы с гипервентиляцией: в 38% случаев (25 пациентов) отмечено усиление восходящих синхронизирующих влияний неспецифических срединных структур головного мозга и выявилась генерализованная пароксизмальная активность из остроконечных медленных волн тета- и дельта-диапазона альтернирующей латерализации.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна после депривации либо ночного физиологического сна проведен 14 (22%) пациентам. Во всех случаях основная активность фона сохранна. Диффузные обшемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга регуляторного характера различной степени выраженности выявлены у половины пациентов с СДВГ. Диффузные органические изменения без отчетливой региональной акцентуации отмечены у 2 пациентов. У 5 больных (7,7%) на ЭЭГ зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, причем у одного пациента региональные эпилептиформные изменения локализовались в правой теменно-вертексно-височной области, а у 4 (6,2%) пациентов эпилептиформные изменения были представлены в виде так называемых доброкачественных эпилептиформных паттернов

детства (ДЭПД), характеризующихся разрядами из комплексов острая–медленная волна, состоящих из трехфазной острой волны с последующей медленной волной, что создает их морфологическое сходство с зубцами QRST на ЭКГ. Обычно вышеописанные комплексы имеют тенденцию к возникновению группами с короткими пробегами множественных высокоамплитудных паттернов острая–медленная волна в виде дуплетов, триплетов и т.д. [7]. В нашем исследовании у 2-х пациентов региональная продолженная эпилептиформная активность в виде ДЭПД имела во сне непрерывный продолженный характер, занимая 50–60% записи сна, локализовалась в центрально-височной области у одного пациента изолированно справа, у второго независимо и справа и слева.

Известно, что ДЭПД не является строго специфичной активностью именно для идиопатических эпилепсий, она может встречаться при неврологических заболеваниях без эпилепсии и у здоровых детей. Согласно обобщенным данным литературы, частота обнаружения ДЭПД в общей популяции составляет 1,4–5%. В то же время наличие этих изменений у детей с нормальным неврологическим статусом, не имеющих эпилептических приступов, часто сочетается с гиперактивностью, снижением памяти, внимания, школьной успеваемости, аутистико- и психопатоподобными нарушениями поведения [7]. Полученными при обследовании детей с СДВГ данными мы руководствовались при назначении терапии. Принималось во внимание, что перинатальные осложнения приводят к нарушениям церебральной гемодинамики и развитию гипоксии коры головного мозга, поэтому имеет смысл назначать комплексную терапию, включающую, кроме психолого-педагогической коррекции, препараты, улучшающие гемодинамику (сосудорасширяющие, электрофорез спазмолитиков на шейный отдел позвоночника), ноотропов, витаминотерапию. Лечение перинатально обусловленного СДВГ у детей включает 3 курса вышеописанной терапии с интервалом в 3 мес.

Выводы. Наше исследование показало, что наличие перинатальной патологии при СДВГ требует проведения каузальной терапии, в том числе направленной на восстановление церебральной гемодинамики. Обнаружение ДЭПД при ЭЭГ-мониторинге требует дальнейшего изучения и включения этого метода исследования в алгоритм ведения пациента с СДВГ. Раннее обнаружение неврологических нарушений, в том числе и с использованием дополнительных методов исследования, позволит избежать формирования СДВГ и многих коморбидных состояний.

1. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Особенности терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей с эпилепсией. – СПб., 2008. – 52 с.
2. Заваденко И.Н. Факторы риска для формирования дефицита внимания и гиперактивности у детей // Мир психологии. – 2000. – № 1. – С. 121–135.
3. Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение. – Казань, 2009. – 82 с.
4. Морозова Е.А., Зайкова Ф.М., Карпова Е.О. и др. Неврологические аспекты подростковой заболеваемости // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 62–68.
5. Морозова Е.А., Зайкова Ф.М., Карпова Е.О. и др. Клиническая эволюция перинатальной патологии головного мозга: синдром дефицита внимания

- с гиперактивностью и эпилепсии у детей // Казан. мед. журн. — 2010. — Т. ХС1, № 4. — С. 449–455.
6. Мубаракшина А.Р. Асфиксия как фактор риска развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2007. — № 6. — С. 67–72.
 7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — 440 с.
 8. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. — СПб., 2007. — 136 с.
 9. Amen D.G., Carmichael B.D. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD // Ann. Clin. Psychiatry. — 1997. — Vol. 9, N 2. — P. 81–86.
 10. Berquin P.C., Giedd J.N., Jacobsen L.K. et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study // Neurology. — 1998. — Vol. 50, N4. — P. 1087–1093.
 11. Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 1740–1748.
 12. Kim B.N., Lee J.S., Shin M.S. et al. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. — 2002. — Vol. 252. — P. 219–225.
 13. Zametkin A.J., Nordahl T.E., Gross M. et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset// N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 1361–1366.

В.Р. Нагматуллин

Опыт применения препарата гиалуроновой кислоты «Ферматрон» в комплексном восстановительном лечении пациентов с повреждениями области коленного сустава после артроскопических реконструктивных операций

ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн МЗ РТ», Казань (Россия)

Комплексное восстановительное лечение пациентов с повреждениями области коленного сустава после реконструктивных артроскопических операций на данный момент является одной из значимых проблем современной травматологии. Учитывая, что наибольший процент данных повреждений приходится на население трудоспособного возраста, решение данной проблемы включает в себе большую экономическую значимость. Сокращение сроков послеоперационного восстановительного лечения позволяет как можно раньше провести трудовую и социальную адаптацию, вернуть пациенту такое понятие, как «качество жизни».

С этой целью на клинической базе Научно-практического травматологического центра РКБ МЗ РТ и ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» Казани в восстановительном периоде после артроскопических реконструктивных операций на коленном суставе применялось внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты (протеза синовиальной жидкости) «Ферматрон» с дальнейшей оценкой клинических эффектов в раннем и позднем периодах реабилитации.

Группа исследования включала в себя 21 пациента трудоспособного возраста (от 21 до 52 лет) в послеоперационном восстановительном периоде после артроскопических реконструктивных операций на коленном суставе: 15 пациентов после резекционной хондропластики суставных хрящей с распространенной и локальной хондромалициями II–III степени (классификация по Outerbridge R.E., 1961), 6 пациентов после

аутопластики передней крестообразной связки в сочетании с резекционной хондропластикой распространенных и локальных хондромалиций II–III степени. Внутрисуставные инъекции проводились со 2-й по 6-ю нед с момента оказания артроскопического пособия на «сухой» сустав (при клинически определяемом отсутствии свободной суставной жидкости) курсом от 3 до 5 инъекций на фоне подобранных физиотерапии и лечебно-охранительного режима. Сравнительные анализ и оценка клинических результатов проводились с группой ранее прооперированных пациентов, не получавших препарат в восстановительном периоде. По итогам сравнительной оценки и анализа были получены следующие клинически фиксируемые и практически значимые результаты: снижение частоты послеоперационных болевого синдрома, явлений отеков околосуставных тканей, травматического синовита, улучшения субъективных ощущений пациента со стороны оперированного сустава — в раннем восстановительном периоде, уменьшение сроков восстановительного лечения и временной нетрудоспособности — в позднем периоде реабилитации.

Т.В. Никишова, Л.И. Анчикова

Опыт применения рефлексотерапии для коррекции дислипидемии и оксидативного стресса у больных ожирением

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра эндокринологии (Россия)

Актуальность. Актуальность ожирения определяется в первую очередь его высокой распространенностью. По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес [31]. Так, к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн человек, страдающих ожирением [1, 3, 10]. В большинстве стран Западной Европы и в России ожирением страдают до 35% взрослого населения (ИМТ>30) и более четверти имеют и избыточную массу тела (ИМТ>25) [1, 5, 6, 18, 27]. Рост числа тучных людей связан с целым рядом причин: наследственной предрасположенностью, избыточным питанием, гиподинамией, хроническим психоэмоциональным стрессом, приемом препаратов анаболического действия и глюкокортикоидов, эндокринными заболеваниями, хроническими инфекциями и др. Ожирение сочетается с тяжелыми заболеваниями — сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, атеросклерозом, миокардиодистрофией, ишемической болезнью сердца, злокачественными новообразованиями, нарушениями репродуктивной функции, патологией опорно-двигательного аппарата [2, 16]. Ожирение можно рассматривать не только как синдром патологических процессов, но и как самостоятельное хроническое воспаление, которое сопровождается оксидативным стрессом, [4, 22, 30, 21]. В метаболическом смысле

это генетически детерминированный ответ организма на стресс. В многочисленных работах показано, что особенно при ожирении липолиз абдоминальной жировой ткани приводит к выбросу большого количества свободных жирных кислот непосредственно в воротную вену, которые инициируют каскад цепных реакций ПОЛ. Это ведет к накоплению в тканях липоперекисей, радикалов жирных кислот, кетонов, альдегидов, кетокислот, что, в свою очередь, вызывает повреждение и увеличение проницаемости клеточных мембран, окислительную модификацию структурных белков, ферментов, биологически активных веществ. [15, 29, 20, 26, 32, 25]. К основным ферментам, оказывающим антиоксидантное действие, относятся супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза, ферменты системы глутатиона и церулоплазмин [8, 11, 23, 33]. Многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) является своего рода буфером, препятствующим переходу ПОЛ из физиологического в патологическое состояние [9]. При интенсивной генерации активных форм кислорода может происходить истощение АОС, при этом высвобождается значительное количество соответствующих гормонов, которые при продолжительном стрессе активируют ПОЛ, вызывая изменение липидного окружения мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторов [4, 22,]. Это, возможно, приводит к нарушению регуляции пищевого центра. Изменение пищевого поведения у больных ожирением является сложной задачей, так как, с одной стороны, снижение калорийности питания активирует функцию пищевого центра, а с другой — у таких больных порог его чувствительности снижен [1, 24, 28].

Цель — изучение влияния рефлексотерапии в комплексе с гипокалорийной диетой на пищевое поведение больных ожирением, с изучением динамики массы тела, показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы.

Материал и методы. Настоящее исследование проводилось на базе лечебно-профилактического учреждения Отделенческой Клинической больницы станции Казань ОАО «РЖД» и кафедры эндокринологии ГОУДПО Казанская государственная медицинская академия МЗ и социального развития РФ. Группу исследования составили 100 женщин, обратившихся с жалобами на избыточную массу тела. Возраст пациентов — от 20 до 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 27–42 кг/м². В контрольную группу вошли 20 здоровых женщин от 20 до 43 лет с нормальной массой тела. Курс лечения больных заключался в назначении 15 сеансов рефлексотерапии (РТ) в комплексе с гипокалорийной диетой. Процедуры РТ включали корпоральную и аурикулярную акупунктуру, поверхностное иглоукалывание по определенной схеме (11П, 36П, 7V, 41XI, 60VI; 34, 25, 22, 18, 55). Процедуры проводились ежедневно. Энергетическая ценность лечебной диеты составила 3360–4602 кДж (800–1100 ккал).

Для оценки липидного обмена изучали следующие показатели: общий холестерин (ОХ), общие липи-

ды (ЛП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности. Активность антиоксидантной системы организма и интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов перекисного окисления липидов, активности каталазы (КТ) и пероксидазы (ПР). Содержание общего холестерина определяли по методу Бурштейна в модификации Ильяка, триглицериды — энзиматическим колориметрическим методом, липопротеиды — методом Свана в модификации Л.К. Бауман [12–14, 17]. Содержание гидроперекисей липидов — по методу Гаврилова В.Б., Мишкорудной М.И., малоновый диальдегид — по методу Гаврилова В.Б. Активность каталазы — по методу Королюк М.А., активность пероксидазы — по методу Попова Т., Нейковской Л. [7, 19].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc.). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического U критерия Манна–Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью теста согласованных пар Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Вне зависимости от типа распределения жира результаты исследования липидного обмена у больных ожирением показали наличие дислипидемии. В сыворотке крови больных из группы исследования был отмечен достоверно высокий по сравнению с контролем уровень общего холестерина: $4,1 \pm 0,21$ и $2,2 \pm 0,25$ ммоль/л, триглицеридов: $2,2 \pm 0,14$ и $1,2 \pm 0,10$ ммоль/л, общих липидов: $5,52 \pm 0,20$ и $3,22 \pm 0,48$ ммоль/л, ЛПНП $2,85 \pm 0,21$ и $1,64 \pm 0,33$ ммоль/л ($p < 0,05$). Отмечены достоверные корреляционные взаимосвязи между содержанием триглицеридов и уровнем общих липидов $r = 0,49$ ($p < 0,01$), между содержанием холестерина и уровнем общих липидов $r = 0,45$ ($p < 0,01$). Выявлена дислипидемия IIa типа по Фридкинсену. Коэффициент отношения ОХ к ТГ при этом был 1,86.

Полученные результаты исследования интенсивности процессов ПОЛ у больных свидетельствуют о повышении содержания по сравнению с контролем как первичных, так и вторичных метаболитов ПОЛ. До начала лечения содержание гидроперекисей в сыворотке крови больных составляло $6,83 \pm 0,58$ мкмоль/л по сравнению с $2,74 \pm 0,23$ мкмоль/л в контроле ($p < 0,01$). Уровень сывороточного МДА у больных достигал 10–12 мкмоль/л, составив в среднем $3,67 \pm 0,30$ мкмоль/л, что в 2,5 раза выше, чем в контроле, — $1,41 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Отмечена прямая достоверная корреляционная взаимосвязь между концентрацией МДА в сыворотке крови и уровнем общего холестерина $r = 0,37$ ($p = 0,012$). Взаимосвязь уровней МДА и общего холестерина хорошо описывается полиномиальной моделью вида $MDA = 1,1366 \times \text{Холестерин} - 0,1109 \times \text{Холестерин}^2 - 0,0389$.

При изучении активности ферментов антиоксидантной системы в сыворотке крови больных ожирением до начала экспериментальной терапии выявлена исходно повышенная активность как каталазы, так и пероксидазы. В процентном отношении активность каталазы у больных была выше по сравнению с контролем на 25,6%, составив $942070,5 \pm 2320,6$ мккатал/л ($749711,4 \pm 2030,6$ мккатал/л в контрольной группе, $p < 0,05$). Активность пероксидазы в среднем была выше у больных по сравнению с контролем на 33,5% ($145,6 \pm 2,83$ и $116,5 \pm 3,03$ мкмоль/мин/л, $p < 0,01$), что подтверждает наличие оксидативного стресса.

После 2-недельного курса иглорефлексотерапии отмечено снижение общего холестерина на 32% ($2,82 \pm 0,22$ ммоль/л), общих липидов на 22,2% ($4,33 \pm 0,25$ ммоль/л), ТГ на 41% ($1,30 \pm 0,11$ ммоль/л) от исходного, $p < 0,05$.

Оценка интенсивности процессов ПОЛ после проведенного курса иглорефлексотерапии с ограничением энергетической ценности суточного калоража показала снижение содержания гидроперекисей (диеновых конъюгатов) на 50,3% ($3,44 \pm 0,32$ мкмоль/л, $p < 0,05$), малонового диальдегида на 32% ($2,51 \pm 0,34$ мкмоль/л, $p < 0,05$). При этом активность пероксидазы в сыворотке крови больных снизилась незначительно и статистически недостоверна — $134,5 \pm 6,88$ мкмоль/мин/л, но активность каталазы достоверно снизилась на 25% ($707599,7 \pm 4891,6$ мккатал/л, $p < 0,05$) по сравнению с исходными результатами исследования ($942070,5 \pm 2320,6$ мккатал/л) практически до контрольных показателей ($749711,4 \pm 2030,6$ мккатал/л).

Следует отметить, что, по результатам опроса больных, после курса лечения отмечено четкое снижение аппетита, позволяющее соблюдать режим питания.

Таким образом, предложенный метод лечения ожирения с использованием рефлексотерапии снижает аппетит и помогает больным соблюдать гипокалорийную диету, особенно на начальном этапе лечения. Улучшение показателей липидного обмена и ПОЛ подтверждает эффективность данного метода. Повышенная активность пероксидазы констатирует адаптивный характер перестройки антиоксидантной системы в ответ на усиление перекисного окисления липидов.

Выводы

1. При ожирении отмечается дислипидемия, проявляющаяся повышением содержания общего холестерина, общих липидов, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови. Коэффициент отношения ОХ к ТГ = 1,86.

2. Ожирение сопровождается увеличением первичных и вторичных продуктов ПОЛ и активацией антиоксидантных ферментов в сыворотке крови. Отмечена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями малонового диальдегида и общего холестерина.

3. Курс лечения больных ожирением приводит к улучшению показателей липидного обмена, снижению продуктов перекисного окисления липидов при

повышении активности антиоксидантных ферментов в сыворотке крови.

4. Рефлексотерапия с использованием аурикулярных и корпоральных точек акупунктуры снижает аппетит, что позволяет соблюдать гипокалорийный режим питания.

1. *Ахметов А.С.* Ожирение как заболевание // Ожирение, современные подходы к терапии: Материалы семинара. — М., 2000. — С. 1–33.
2. *Баранов В.Г., Тушинская М.М.* Ожирение: Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. В. Г. Баранова. — Л.: Медицина, 1977. — 578 с.
3. *Белякова Н. А., Мазуров В.И.* Ожирение. — СПб., 2003. — 515 с.
4. *Бородин Е.А., Бородина Г.П., Доровский В.А. и др.* Перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов и микросом печени и антиоксидантная система тканей крыс при длительном действии холода // Биол. мембраны. — 1992. — Т. 9, № 6. — С. 622–627.
5. *Бутрова С.А.* Медицинское лечение ожирения: Рекомендации для врачей. — Ф. Хоффманн-Ла Рош ЛТД, 2001. — 21 с.
6. *Бутрова С.А.* Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России // Клини. фармакол. и тер. — 2001. — № 10 (2). — С. 55–58.
7. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972.
8. *Волчегорский И.А. и др.* Изменения антиоксидантной активности сыворотки крови при воспалительной патологии // Вопр. мед. химии. — 1997. — Вып. 4. — С. 233–238.
9. *Газарин И.Г., Хушупьян Д.М.* Особенности структуры и механизма действия пероксидаз растений // Успехи биол. химии. — 2006. — Т. 46. — С. 303–322.
10. *Дедов И.И., Бутрова С.А., Воронцов А.А. и др.* Влияние жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертензии // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 26–29.
11. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс: Наука // Интерпериодика. — 2001. — 343 с.
12. Клиническая лабораторная диагностика / Под ред. Г.Б. Федосеева, В.А. Эмануэля, В.В. Теца. — М., 1995.
13. *Кухарчук В.В., Аронов Д.М., Бубнова М.Г.* Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. — М., 2004. — 36 с.
14. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. — М., 1987.
15. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Сафина А.Ф.* Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Успехи соврем. биол. — 1997. — Т. 117, вып. 2. — С. 36–371.
16. *Савельева Л.В.* Современные подходы к лечению ожирения // Врач. — 2000. — № 12. — С. 12–14.
17. *Чиркин А.А.* Клинический анализ лабораторных данных. — М.: Медицинская литература, 2005. — 384 с.
18. *Чубенко Е.А.* Уровень лептина, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 16 с.
19. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Норберта У. Тиша. — М.: Лабинформ, 1997. — 960 с.
20. *Ahmad N., Maitra S., Dutta B.K. et al.* Remediation of sulfidic wastewater by catalytic oxidation with hydrogen peroxide // J. Environ. Sci. (China). — 2009. — Vol. 21, N 12. — P. 1735–1740.
21. *Bausenwein J., Serke H., Eberle K., Hirringer J.* Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women // Mol. Hum. Reprod. — 2010. — Vol. 16, N 2. — P. 117–124.
22. *Ben Slama F., Boujmil A., Dekhil I.* Vitamins A, E and leptin in obese and non-insulin-dependent diabetes group // Tunis. Med. — 2009. — Vol. 87, N 11. — P. 726–730.
23. *Dawson V.L., Dawson T.M.* Nitric oxide neurotoxicity // J. Chem. Neuroanat. — 1996. — N 10. — P. 179–190.
24. *Douketis J.D., Feighner J.W., Atta J., Feldman W.F.* Periodic health examination 1999 update: I. Detection, prevention and treatment of obesity // CMAJ. — 1999. — Vol. 160. — P. 513–525.
25. *Holguin F., Fitzpatrick A.* Obesity, asthma, and oxidative stress // J. Appl. Physiol. — 2010. — Vol. 108, N 3. — P. 754–759.
26. *Matsumami T., Sato Y., Sato T. et al.* Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the streptozotocin-induced diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2009. — Vol. 30, N 3 (2). — P. 177–188.
27. *Murri M., Garrido L., Linde F. et al.* Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea-hypopnea syndrome patients // Transl. Res. — 2009. — Vol. 154, N 3. — P. 111–121.
28. *Mustajoki P., Pekkarinen T.* Very low energy diets in the treatment of obesity // Obes. Rev. — 2001. — Vol. 2, N 1. — P. 61–72.
29. *Noctor G., Foyer C.* Ascorbate and Glutathione: Keeping Active Oxygen under Control // Annu. Rev. Plant. Physiol. — 1998. — Vol. 49. — P. 249–279.
30. *Roberts V.H., Smith J., McLea S.A. et al.* Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrate stress in the human placenta // Placenta. — 2009. — Vol. 30, N 2. — P. 169–175.
31. *Stephan Rossner et al.* Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with Orlistat for Obesity // Obes. Res. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 49–61.

32. Tabur S., Torun A.N., Sabuncu T. et al. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162, N 3. – P. 535–541.
33. Waterman M., Fuhrman B., Keidar S., Hayek T. Aspirin promotes low density lipoprotein susceptibility to oxidative modification in healthy volunteers // Isr. Med. Assoc. J. – 2009. – Vol. 11, N 12. – P. 730–734.

М.А. Пляшешников, Н.Б. Сидоренкова

Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента S-T в краевой клинической больнице

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической фармакологии, Барнаул (Россия)

Актуальность. ИБС остается одной из основных причин смертности и инвалидизации населения развитых стран мира. Особенно опасными являются острые формы заболевания, называемые сегодня острыми коронарными синдромами (ОКС). В связи с этим оптимизация фармакотерапии ОКС безусловно является актуальной проблемой современной медицины.

Цель – провести анализ лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента S-T, госпитализированных в кардиологическое отделение ГУЗ «Краевая клиническая больница» (ККБ) в период с февраля 2009 г. по май 2010 г.

Материал и методы. Нами проанализированы 63 истории болезни. Фиксировались пол, возраст, давность ухудшения состояния, клинический диагноз, наличие или отсутствие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе, статус курения, рассчитывался индекс массы тела. Также изучались результаты проведенных обследований (ЭКГ, АД, биохимия крови, эхокардиография, нагрузочные тесты, коронароангиография) и клиническое течение заболевания.

Анализ фармакотерапии проводился по листам назначения. Отмечалось общее число препаратов, используемых для длительной терапии, сроки их назначения и отмены, дозировки. Препараты, назначаемые краткосрочно (например, нитроглицерин, анальгетики при ангинозных болях, диазепам для премедикации) не учитывались. Полученные результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты. В изученной группе больных преобладали мужчины (65,08%), средний возраст пациентов составил $57,63 \pm 1,19$ лет. 34 пациентам (53,97%) был установлен диагноз «Прогрессирующая стенокардия», 14 (22,22%) – «Впервые возникшая стенокардия», 15 (23,81%) – «Мелкоочаговый инфаркт миокарда». Большая часть больных была госпитализирована после проведения стационарного лечения в районах Алтайского края для обследования и определения дальнейшей тактики лечения. Время пребывания в отделении варьировало от 3 до 26 дней, в среднем $12,43 \pm 0,58$ дней.

41 пациент (65,08%) перенесли в прошлом инфаркт миокарда. 53 пациента (84,13%) имели АГ. Из них АГ 1 степени была у 3 (4,76%), АГ 2 степени – у 22 (34,92%), АГ 3 степени – у 28 (44,44%) больных. Курили 20 пациентов (32,79%). Сахарным диабетом 2 типа страдали 16 человек (25,40%). 21 пациент (33,33%) имели абдоминальное ожирение (АО), их них АО 1 степени – 11 больных (17,46%), АО 2 степени – 8 (12,70%) и АО 3 степени – 2 пациента (3,17%). У 62 больных (98,41%) выявлены признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), I ФК установлен у 15 пациентов (23,18%), II ФК – у 42 (66,67%) и III ФК – у 5 больных (7,94%).

У 62 больных был определен уровень общего холестерина (ОХС), у 56 – уровень триглицеридов (ТГ), у 38 человек проведено развернутое исследование липидного спектра. Среднее значение ОХС составило $4,91 \pm 0,13$ ммоль/л. Оптимальный уровень ОХС (менее 4,5 ммоль/л) имели 19 пациентов (30,65%). Повышение ОХС от 4,5 до 6,0 ммоль/л было отмечено у 40 больных (64,52%), повышение свыше 6,0 ммоль/л – у 4 пациентов (6,45%).

Среднее значение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) составило $2,82 \pm 0,18$ ммоль/л. Оптимальный уровень ХС ЛПНП (до 2,5 ммоль/л) имели 14 (37,84%) больных. У 23 (62,16%) уровень ХС ЛПНП превышал целевой. У 17 больных (45,96%) он был выше 3,0 ммоль/л.

Среднее значение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) составило $1,47 \pm 0,16$ ммоль/л. Оптимальный уровень ХС ЛПВП (свыше 1,0 ммоль/л для мужчин и свыше 1,2 ммоль/л для женщин) был отмечен у 29 больных (76,32%).

Средний уровень ТГ составил $2,01 \pm 0,15$ ммоль/л. Оптимальные значения ТГ (до 1,7 ммоль/л) имели 29 (51,79%) пациентов.

Эходоплеркардиография выполнена у 61 больного. Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Тейхольцу составила $65,03 \pm 1,26\%$. Снижение ФВ ЛЖ менее 60% выявлено у 16 пациентов (26,22%). У 37 больных (60,66%) выявлена гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин), у 33 (54,10%) – нарушение диастолической функции ЛЖ доплер-методом.

Велоэргометрия проведена у 21 пациента (33,33%). Положительный тест был у 11 больных, отрицательный – у 5, неполный – также у 5 пациентов. Среднее значение порговой мощности составило $101,3 \pm 8,55$ Вт.

Коронароангиография выполнена у 57 больных (90,48%) и у 55 выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. В 2 случаях поражения коронарных артерий не выявлено, был установлен диагноз микроваскулярной стенокардии.

Повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при поступлении было зарегистрировано у 37 больных (58,73%). В процессе лечения у 61 больного (96,83%) был достигнут целевой уровень АД ($< 130/80$ мм рт. ст.) и 2 больных АД при выписке составляло $140/90$ мм рт. ст. Средняя ЧСС при поступлении составила $68,62 \pm 1,34$ уд/мин, при выписке $62,89 \pm 0,64$ уд/мин.

У большинства больных (52,38%) на фоне проводимой терапии приступов стенокардии не возникало. У 25 пациентов состояние было стабилизировано на уровне стенокардии напряжения 2–3 ФК. В 5 случаях из-за рецидивов ангинозных болей потребовался экстренный перевод больных в специализированное отделение для проведения баллонной ангиопластики или стентирования коронарных артерий. У 4 пациентов проведено стентирование в условиях ГУЗ ККБ.

Среднее количество препаратов, назначенных за время лечения, составило $8,30 \pm 0,26$. 19 человек (30,16%) получали 10 и более препаратов.

Препараты ацетилсалициловой кислоты длительно получали 56 больных (88,89%), из них 46 аспирина и 10 кардиомагнил. У 5 пациентов ацетилсалициловая кислота не назначалась. У 4 из них были заболевания желудочно-кишечного тракта (2 имели в анамнезе язвенную болезнь и 2 хронический гастродуоденит), но лишь в одном случае были отмечены диспептические явления. У 2 больных аспирин был отменен на 2-е и 3-и сутки соответственно при отсутствии противопоказаний.

Клопидогрел (Плавикс) получали 57 (90,48%) больных. В одном случае препарат был назначен только на 7-е сутки лечения. У 10 пациентов использовали нагрузочную дозу плавикса.

Гепарины применялись у 40 больных (63,5%), из них у 5 – нефракционированный гепарин и у 35 – эноксапарин (Клексан).

Бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 62 пациента (98,41%). Наиболее часто назначаемыми препаратами были: бисопролол (Конкор) – у 35 больных и метопролола сукцинат (Беталок-3ОК) у 25 больных.

Статины назначались у 46 больных (73,02%). 17 пациентов статинов не получали, при этом только в 3 случаях были противопоказания в виде повышения уровня печеночных ферментов. В 5 случаях статины были назначены не сразу (на 6, 9, 10, 11 и 13-е сутки), в 1 случае статин был отменен из-за низкого уровня ОХС и ХС ЛПНП. Таким образом, с 1-х суток лечения длительно статины получали 40 человек (63,5%). Наиболее часто назначали препараты симвастатина – у 25 человек, 10 пациентов получали препараты аторвастатина, 10 человек – розувастатин (Крестор).

Антагонисты кальция получали 27 пациентов (42,86%), из них 25 больных – амлодипин и 2 – нифедипин XL.

Нитраты получали 46 больных (73,02%), при этом назначались только препараты изосорбида-5-мононитрата (моночинкве, моночинкве-ретард, пектрол, моносан).

Ингибиторы АПФ получали 50 человек (79,37%). Наиболее часто назначался рамиприл (у 32 человек), эналаприл (у 11 человек), фозиноприл (у 6 человек).

7 человек (11,11%) получали блокаторы рецепторов ангиотензина II (4 человека лозап, 2 – теветен, 1 – атаканд).

Диуретики назначались у 30 (47,62%) больных. Наиболее часто применялся индапамид – у 22 больных, гипотиазид и верошпирон – у 3, диурер и фуросемид – у 2 пациентов.

Омепразол получали 32 пациента (50,79%), из них у 7 больных он был назначен не сразу (на 5, 6, 7, 12 и 3 раза на 9-й дни лечения).

12 больных получали сахароснижающие препараты (глюкофаж – 6, сиофор – 6, диабетон МВ – 5, амарил – 1, новонорм – 1, манинил – 1, инсулины – 2). 6 больных получали антибиотики (3 – цефтриаксон, 2 – панклав, 1 – гентамицин, 1 – цефазолин).

Из других назначенных препаратов необходимо отметить физиотенз, омакор (по 4 случая), диазепам (3 случая), кордарон, диклофенак, N-ацетилцистетин, амитриптилин (по 2 случая), дигоксин, сирдалуд, варфарин, витамины В₁ и В₆, L-тироксин, кораксан, предуктал МВ, трайкор, бетасерк, сорбифер, актовегин, коаксил (по 1 случаю).

Все препараты назначались в адекватных дозировках. Существенных побочных эффектов выявлено не было. В 2-х случаях были отмечены эпизоды гипотонии, которая была кратковременной и не повторялась после коррекции доз препаратов.

Выводы. Частота применения препаратов, улучшающих прогноз при ОКС без подъема сегмента S-T, была высокой. Так, 89% пациентов в течение всего стационарного лечения получали ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, 98% получали БАБ, 73% – статины, 63,5% – гепарины. Относительно низкая частота применения последних обусловлена тем, что у многих больных уже был проведен курс терапии антикоагулянтами в районах Алтайского края.

Нитраты применялись как симптоматические средства при стенокардии. Назначение ингибиторов АПФ и диуретиков было необходимо при наличии АГ и ХСН.

Омепразол получали 51% больных в основном с профилактической целью при двойной антитромбоцитарной терапии. Назначение других лекарственных средств было обусловлено сопутствующей патологией.

На фоне лечения у большинства больных (92%) не было ангинозных приступов или произошла стабилизация состояния на уровне стенокардии II–III ФК.

Таким образом, проводимая терапия соответствует современным рекомендациям по лечению ОКС без подъема сегмента S-T. Эффективность консервативной стратегии лечения оказалась высокой.

О.В. Решетько, А.В. Рута

Анализ саратовского рынка лекарственных средств, применяемых для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

ГОУ ВПО «Саратовский медицинский университет Росздрава», кафедра фармакологии и клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. Здоровье и качество жизни современного мужчины старше 50 лет зависит от ряда неонкологических заболеваний, одним из которых явля-

ется доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Распространенность этого заболевания увеличивается с возрастом больных, что требует применения единого подхода при выборе стратегии и тактики лечения (Zakaria L. et al., 2001; Braun M. et al., 2003). Такой подход может привести к реализации концепции «successful aging», сформировавшейся в начале XXI в. и нацеленной на предотвращение преждевременной возрастной инволюции для сохранения высокой социальной активности современного мужчины. До недавнего времени основным методом лечения ДГПЖ считался оперативный, при котором послеоперационные осложнения наблюдались примерно у четверти больных (Овод А.И., Дремова Н.Б., 2008). С выходом на фармацевтический рынок новых групп лекарственных средств (ЛС) и новых препаратов расширились терапевтические возможности лечения данной патологии. В настоящее время в странах ЕЭС около 80% больных получают только лекарственную терапию, в то время как в России основным методом лечения остается оперативное вмешательство. В связи с этим представляется актуальным изучение регионального рынка ЛС, применяемых для лечения ДГПЖ, как одного из сегментов рынка российского.

Цель – провести клинико-фармакологический анализ саратовского фармацевтического рынка ЛС, применяемых для терапии ДГПЖ.

Материал и методы. В качестве источника информации о российском рынке ЛС использовали интернет версию Государственного реестра лекарственных средств России (www.drugreg.ru, обновлен 06.07.2010). О саратовском рынке ЛС судили по данным официального сайта www.farmnet.ru для определения наличия ЛС у дистрибьюторов области (с 10.04.2010 по 10.07.2010). Рассматривались качественные и количественные показатели (по групповой принадлежности ЛС и производителям). Результаты систематизировались в абсолютных и относительных (%) величинах.

Результаты. В настоящее время для лечения ДГПЖ используется 5 групп лекарственных препаратов: гормональные средства, селективные α_1 -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, биорегуляторные пептиды и фитопрепараты. Согласно данным реестра, ЛС всех вышеперечисленных групп зарегистрированы в России и, соответственно, формально доступны для лечения ДГПЖ. Групповая структура саратовского фармацевтического рынка за исследуемый период была практически сопоставима с общероссийской, на нем присутствовали все 5 групп ЛС.

В группе гормональных препаратов в настоящее время в России зарегистрированы ЛС 3-х международных непатентованных наименований (МНН): мегестрола ацетат, гидроксипрогестерона капроат, ципротерон. При этом у мегестрола ацетата зарегистрировано 2 торговых наименования: оригинальный препарат Мегейс (Бристол-Майерс Сквибб Австралия ТПИ Лтд) и генериковый препарат – Мегестрол (Россия). Оба наименования присутствуют на российском фармацевтическом рынке, но отсутствуют в регионе. У гидроксипрогестерона капроата в России

существует один генериковый препарат соответствующего названия производства Китай (Чанчжоу Цзяэркэ Фармасьютикалз Груп Корп. Лтд), которого нет в наличии на саратовском рынке. Ципротерон представлен на рынке тремя торговыми наименованиями: Андрокур (оригинальный препарат, производства Байер Шеринг Фарма АГ, Германии), Андрокур-депо (того же производителя) и генериковый Ципротерон-Тева (Фармхеми, Нидерланды). На саратовском рынке представлены только оригинальные Андрокур и Андрокур-депо.

Селективные α_1 -адреноблокаторы как на российском, так и на саратовском, фармацевтическом рынке представлены 4 МНН (доксазозин, альфузозин, теразозин, тамсузолин). На российском фармацевтическом рынке доксазозин представлен 4 торговыми наименованиями. Это оригинальный препарат – Кардура производства Пфайзер Мэнюфэкчуруинг Дойчленд ГмбХ (Германия) и 3 воспроизведенных – Артезин (Валента Фармацевтика ОАО, Россия), Камирен (КРКА, Словения), Тонокардин (Плива, Хорватия). На саратовском рынке отсутствует Тонокардин. Альфузозин, тамсузолин и теразозин представлены по одному торговому названию – оригинальные Дальфаз (Санofi Винтроп Индустрия, Франция), Омник (Астеллас Фарма Юроп, Нидерланды) и генериковый Корнам (Лек, Словения), соответственно. Все имеются в наличии как на региональном, так и на российском фармацевтических рынках.

В настоящее время на российском рынке зарегистрировано 2 МНН ингибиторов 5 α -редуктазы: финастерид и дутастерид. При этом зарегистрированы 6 препаратов финастерида (оригинальный – Проскар (Мерк Шарп и Доум, Великобритания), воспроизведенные – Альфинал (Валента Фармацевтика ОАО, Россия), Финастерид (Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО, Россия), Пенестер (Зентива, Чехия), Простерид (Гедеон Рихтер А.О., Венгрия), Финаст (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд и Окаса Фарма Лтд, Индия). Все указанные препараты имеются на саратовском фармацевтическом рынке. Оригинальный препарат дутастерида (Аводар) производства Кардинал Хелс Франция, имеется на обоих рынках.

Лекарственная группа биорегуляторных пептидов на отечественном фармацевтическом рынке представлена исключительно препаратами российского производства: Простатилен (Цитомед, медико-биологический научно-производственный комплекс ЗАО), Сампрост (Самсон-Мед ООО) и Витапрост (Нижфарм ОАО). На региональном имеются только Витапрост и Витапрост плюс (комбинация с ломефлоксацином).

На российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 13 торговых наименований фитопрепаратов и гомеопатических средств, рекомендованных для терапии ДГПЖ, также пользуются большим спросом среди урологов. При этом имеются 4 препарата пальмы ползучей плодов экстракта – Пермиксон (Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция), Простагут (Р.П.Шерер ГмбХ и Ко.КГ, Германия), Простаплант (Р.П.Шерер ГмбХ и Ко.КГ, Германия) и Простамол

Уно (Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия); 3 препарата масла семян тыквы – Тыквеол (Европа-Биофарм НПО ЗАО, Россия), Биопрост (Интелфарм ЗАО, Россия), Пепонен (Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко.Лтд, Венгрия); 2 препарата сливы африканской экстракта коры – Таденан (Лаборатории Фурнье С.А., Франция) и Трианол (Лек, Словения), комбинированные растительные средства – Простанорм (ФармВилар ФПК ЗАО и Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО, Россия) и Спеман (Хималайя Драг Ко, Индия) и гомеопатические средства – Гентос (Рихард Биттнер АГ, Австрия), Сабаль-гомаккорд (Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ, Германия). На саратовском рынке в настоящее время отсутствуют Биопрост, Пепонен и Сабаль-гомаккорд.

Выводы. Таким образом, на саратовском фармацевтическом рынке лекарственных средств, предназначенных для терапии ДГПЖ, имеются препараты всех 5 фармакологических групп, рекомендованных для терапии данного заболевания. На региональном рынке отсутствуют только некоторые зарегистрированные торговые наименования, что не может оказывать существенного влияния на качество лечения данной патологии. При этом, так же как и российский фармацевтический рынок, саратовский рынок препаратов, применяемых для лечения ДГПЖ, является рынком воспроизведенных лекарственных средств.

Д.К. Садыкова, Е.Н. Смирнова

Влияние терапии пегилированными интерферонами на тиреоидную функцию при лечении гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Росздрава», кафедра эндокринологии и клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. В настоящее время по-прежнему наблюдается высокая заболеваемость вирусными гепатитами среди ВИЧ – инфицированных. В 2009 г. распространенность вирусных гепатитов В и С среди этого контингента в Приволжском федеральном округе составила 481,8 на 1000.

В терапии хронического гепатита С в настоящее время наиболее часто применяются интерфероны α пролонгированного действия в сочетании с рибавирином. В России зарегистрированы 2 формы пролонгированного интерферона – пегинтерферон α -2а (пегасис, Ф. Хоффман – Ля Рош) и пегинтерферон α -2b (пегинтрон, Шеринг – Плау). Стойкий вирусологический ответ по данным различных авторов при терапии хронического гепатита С отмечается примерно у 80%. Согласно 1 Европейской конференции по выработке консенсуса по терапии хронических гепатитов В и С у больных с ВИЧ – инфекцией, данная терапия показана всем ВИЧ-инфицированным с хроническим гепатитом С. В Пермском крае с 2006 г. действует приори-

тетный национальный проект «Здоровье» по лечению хронических гепатитов у ВИЧ – инфицированных.

Известно, что препараты интерферонов вызывают целый ряд побочных эффектов, что существенно ограничивает их использование. В частности, у ряда пациентов, отмечается нарушение тиреоидной функции. Однако до сих пор отсутствуют достоверные данные о частоте и характере этих изменений. Ряд авторов считает эти изменения проявлением аутоиммунного тиреоидита, а часть авторов связывает эти изменения с развитием деструктивных процессов в щитовидной железе. Также остается дискуссионным вопрос о тактике ведения пациентов с выявленным гипо или гипертиреозом. Кроме того, не решен вопрос о целесообразности и длительности назначения тиреостатиков или левотироксина в этих случаях соответственно.

Цель – изучить влияние пегилированных интерферонов на морфологию и функцию щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, частоту и характер этих изменений, а также определить дальнейшую тактику ведения этих пациентов.

Материал и методы. Обследовано 92 пациента с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в возрасте. Критериями исключения явились: проведение ВААРТ, тяжелые оппортунистические инфекции, проводимая раннее интерферонотерапия. В отличие от пациентов без коинфекции длительность терапии у ВИЧ-инфицированных при всех генотипах вируса, согласно консенсусу, составила 48 нед. В качестве противовирусной терапии пациентам назначались пролонгированные формы интерферонов пегинтерферон альфа-2а (Пегасис) 180 мкг и пегинтерферон альфа-2b (Пегинтрон) 1,5 мкг/кг массы 1 раз в неделю совместно с препаратом рибавирин 800–1200 мг по весу ежедневно. Генотип вируса 1В выявлен у 43 человек (46,74%), 3А у 34 человек (36,96%) и у 15 пациентов (16,3%) генотип 1А.

Основную группу составили 62 пациента, которым проводилась стандартная противовирусная терапия гепатита С с включением интерферонов пролонгированного действия. Группу сравнения – 30 пациентов, не получающих интерферонотерапию. Пациенты обеих когорт были сопоставимы по полу, возрасту и длительности ХВГС. В основной группе среди обследуемых было 58,06% ($n=36$) мужчин, в группе сравнения 60% ($n=18$). В основной группе возраст пациентов составил $26,84 \pm 5,32$ лет, в группе сравнения $24,8 \pm 4,76$; $p=0,56$. Длительность гепатита в первой группе составляла $4,19 \pm 2,5$ лет, в группе сравнения $3,73 \pm 1,99$; $p=0,17$.

Всем пациентам проводилось исследование гормонов щитовидной железы (определение уровня ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, АТ-ТПО) исходно и каждые 2 мес в обеих группах наблюдения, а также определение АТ-рец ТТГ при наличии показаний. Также всем пациентам проведено УЗИ щитовидной железы исходно и по окончании терапии, а также при выявлении тиреоидной дисфункции. Кроме того, всем пациентам было про-

ведено стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее определение генотипа вируса и активность процесса.

Исследование уровней ТТГ, св. Т3, св. Т4 и АТ-ТПО в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесценции с использованием автоматического анализатора Abbot Architect. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате Logic 3. Объем рассчитывался по формуле J. Brunn.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6,0). Количественные параметры представлены в виде $(M+\sigma)$. Статистическая обработка материала проводилась преимущественно непараметрическими методами: χ^2 по Пирсону, критерий Манна–Уитни, парный критерий Уилкоксона. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов основной группы различные изменения тиреоидного статуса отмечались в 45,16% случаев ($n=28$), а в группе сравнения у 1 пациента (3,3%). ($\chi^2=28,09$; $p=0,000$).

Первые отклонения чаще отмечались на 4-м месяце интерферонотерапии – у 42,86% ($n=12$) пациентов и 6-м месяце – у 35,71% ($n=10$). Однако у 7,1% ($n=2$) зафиксированы изменения на 2-м месяце наблюдения и у 14,26% ($n=4$) на 8-м месяце наблюдения.

64,29% пациентов, у которых отмечались отклонения тиреоидного статуса получали препарат пегинтерферон α -2b (Пегинтрон), а остальные 35,7% пегинтерферон α -2a (Пегасис).

Первоначальные отклонения у всех этих пациентов свидетельствовали о гипертиреозе от субклинического до манифестного. Манифестный гипертиреоз наблюдался у 18 человек. Этим пациентам проводилось определение антител к рецепторам ТТГ (АТ-рец ТТГ), отклонений от референсного значения нормы не наблюдалось ни в одном случае.

В дальнейшем у 71,43% ($n=20$) пациентов с гипертиреозом отмечалось развитие гипотиреоза, т.е. у 32,26% от числа всех получающих лечение. Этим пациентам был назначен левотироксин в полной заместительной дозе с последующей титрацией по ТТГ вплоть до полной отмены.

Кроме того, у всех пациентов с тиреоидной дисфункцией отмечались выраженные изменения титра АТ-ТПО на фоне изменения эхоструктуры и/или объема щитовидной железы. При выявлении тиреоидной дисфункции отмечалось значительное увеличение от исходных значений титра АТ-ТПО, увеличение объема щитовидной железы и изменение ее структуры по типу тиреоидита с появлением участков различной эхогенности, васкуляризации. Исходно уровень антител у этих пациентов составлял $4,86 \pm 4,19$, с увеличением при появлении тиреоидной дисфункции до $376,82 \pm 296,2$; $p=0,00004$. Через 4–6 мес от начала заместительной терапии тироксином отмечалось

снижение титра АТ-ТПО до $37,07 \pm 14,19$; $p=0,000004$. При этом возникала необходимость в титрации дозы тироксина на снижении вплоть до полной отмены.

Обсуждение. У пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией на фоне интерферонотерапии достоверно чаще развивается патология со стороны щитовидной железы. По нашим данным нарушение тиреоидной функции развивается почти у половины (45%) пациентов, получающих терапию. Начинаются эти изменения со 2-го месяца интерферонотерапии, но максимальные отклонения возникают на 4-м и 6-м месяцах приема препаратов. Нарушения сочетаются с увеличением антител к структурам ЩЖ, что позволяет высказать предположение о развитии интерферон-индуцированного тиреоидита. Представленные данные позволяют объяснить выявленные изменения в рамках развития деструктивного тиреоидита с фазами гипер и гипотиреоза.

Выводы

1. Всем пациентам с гепатитом, получающим интерферонотерапию, необходимо динамическое мониторирование функции щитовидной железы независимо от факторов риска (титра АТ-ТПО, структуры щитовидной железы).

2. Исходно и на фоне терапии следует оценивать такие показатели функции ЩЖ как, ТТГ, св. Т₄, св. Т₃, АТ-ТПО начиная со 2-го, а особенно на 4-м и 6-м мес терапии.

3. Пациенты с гипертиреозом, развившемся на фоне интерферонотерапии не нуждаются в назначении тиреостатиков. При гипотиреозе следует назначать L-тироксин в полной заместительной дозе с последующей титрацией вплоть до полной отмены.

1. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 128 с.
2. Красаев Е.Л., Мицура В.М., Жаворонков С.В. и др. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С // Рецпт. – 2003. – Прил. – С. 81–87.
3. Нецаева Л.С., Малов И.В. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатит С на современном этапе // Сибир. мед. журн. – 2005. – Т. 56, № 7. – С. 5–11.
4. Нецаева Л.С., Малов И.В., Хаммуева Л.Ю. Тиреоидная дисфункция как осложнение интерферонотерапии гепатита // Инф. болезни. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 72–74.
5. Bell T.M., Bansal A.S., Shorthouse C. et al. Low-titre auto-antibodies predict autoimmune disease during interferon-alpha treatment of chronic hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 14. – P. 419–422.
6. Benelhadj S., Marcellin P., Castelnau C. et al. Incidence of dysthyroidism during interferon therapy in chronic hepatitis // Horm. Res. – 1997. – Vol. 48. – P. 209–214.
7. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 206–210.
8. Fonseca V., Thomas M., Dusheiko G. Thyrotropin receptor antibodies following treatment with recombinant alpha-interferon in patients with hepatitis // Acta Endocrinol. (Copenh.). – 1991. – Vol. 125. – P. 491–493.
9. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature // Thyroid. – 1997. – Vol. 7. – P. 891–896.
10. Kryzcka W., Brojer E., Kowalska A. et al. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C // Med. Sci. Monit. – 2001. – Vol. 7, suppl. 1. – P. 221–225.
11. Lisker-Melman M., Di Bisceglie A.M., Usala S.J. et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 2155–2160.
12. Luis Jesuno de Oliveira Andrade, Ajax Mercks Atta, Argemiro D'Almeida Junior et al. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin // Braz. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 12, N 2.

13. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // Q. J. Med. – 2002. – Vol. 95. – P. 559–569.
14. Melman M.L. Interferon-alpha in the treatment of chronic viral hepatitis // Rev. Gastroenterol. Mex. – 1994. – Vol. 59. – P. 46–48.
15. Roti E., Minelli R., Giuberti T. et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 101. – P. 482–487.
16. Shimizu Y., Joho S., Watanabe A. Hepatic injury after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 121. – P. 723.

С.Ш. Сулейманов, О.В. Молчанова, Н.В. Кирпичникова, А.А. Горбач

Влияние фенотипа ацетилирования на эффективность антибиотикотерапии внебольничной пневмонии

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края» (Россия)

Актуальность. Фенотип ацетилирования предопределяет метаболизм веществ, в том числе поступающих в организм извне. Скорость ацетилирования, очевидно, может влиять на концентрацию препарата при проведении антибиотикотерапии. Изменение терапевтической концентрации препарата, значение которой весьма важно для адекватного антимикробного эффекта в дебюте инфекционного процесса, вероятно, кроме ряда прочих факторов, таких как этиология, уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей заболевания, может влиять на эффективность антибиотикотерапии внебольничной пневмонии. Последнее послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель – оценить влияние фенотипа ацетилирования на эффективность антибиотикотерапии (АБТ) внебольничной пневмонии (ВП).

Материал и методы. В ходе исследования были определены фенотипы ацетилирования и проанализированы истории болезни 52 взрослых пациентов с ВП, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева» г. Хабаровска в 2009 г.

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 метаболизованном) виде менее 12,9% принятой дозы изониазида пациент считался сильным инактиватором (быстрым ацетилятором), более 12,9% – слабым (медленным ацетилятором).

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 2-й – $\leq 2\%$ и в 3-й группе – более 2% соответственно. Группы были рандомизированы по тяжести заболевания, полу, возрасту. У пациентов 1-й группы скорость ацетилирования ксенобиотиков максимальная. Анализ в подобных группах может продемонстрировать влияние скорости ацетилирования у пациентов на эффективность антибиотикотерапии.

Проводилась оценка клинических и лабораторных показателей течения ВП в зависимости от данных характеризующих тип ацетилирования.

Для оценки клинической эффективности проводилось сравнение доли (%) благоприятных вариантов течения ВП при АБТ. Под благоприятным вариантом подразумевались случаи, исключая летальный исход, затяжное (более 21 сут), а так же осложненное течение заболевания (развитие в динамике на фоне проводимой АБТ плеврита, деструкции легочной ткани, сепсиса, легочной и сердечной недостаточности).

Все больные получали амоксициллин/клавулановую кислоту («амоксиклав»), а при тяжелом течении заболевания в сочетании с макролидом (спирамицином). Для анализа выбраны те клинические наблюдения, когда смены препаратов не проводилось в течение всего курса лечения. Препараты вводились по схемам, рекомендованным Российским респираторным обществом (2006 г.).

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием программы ACCESS, с привлечением статистических функций EXCEL. Для абсолютных величин вычислялась средняя арифметическая и стандартная ошибка средней арифметической по каждой из сравниваемой групп с определением достоверности различия по критерию Стьюдента. При сравнении относительных величин использовался метод непараметрического анализа с определением достоверности различий по угловому преобразованию Фишера [2].

Результаты и обсуждение. При поступлении удельный вес пациентов с тяжелым вариантом течения внебольничной пневмонии в различных группах ацетилирования не различался.

При сопоставлении в различных группах средних значений уровня лейкоцитов (определяемых при поступлении больных в стационар) статистически достоверных различий не выявлено. В динамике через 10 дней средние значения уровня лейкоцитов в 3-й группе ($8,8 \pm 0,7; \times 10^9/\text{л}$) достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 1-й ($6,95 \pm 0,6; \times 10^9/\text{л}$) и во 2-й ($6,7 \pm 0,6; \times 10^9/\text{л}$). Доля (%) больных с нормальным значением уровня лейкоцитов ($\leq 6 \times 10^9/\text{л}$) через 10 дней от начала антибиотикотерапии в 1-й группе (83,3%) достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 3 (50%).

Средние значения СОЭ исходно составили в группах соответственно: 43; 45,1; 49,5 мм/ч. Статистически достоверных различий при сравнении данных не выявлено. При сопоставлении результатов обще клинических методов исследования выявлено, что уровень СОЭ через 10 дней антибиотикотерапии у больных 1-й группы ($45,6 \pm 4,4$ мм/ч) достоверно выше ($p < 0,05$) чем у пациентов во 2-й ($29,8 \pm 3,9$ мм/ч) и 3-й ($31,25 \pm 4,0$ мм/ч) группах соответственно.

Продолжительность лихорадки после начала АБТ в 1-й группе была 3,6 сут; во 2-й – 3,3; в 3-й – 2,5 сут. Статистически достоверных различий не выявлено.

Продолжительность антибиотикотерапии у пациентов в 1-й группе составила – 13,3 сут, во 2-й – 11,8 сут, в 3-й – 9,8 сут. Выявлены статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) при сравнении указанных данных при

«высоком» (3-я группа) и «ультравысоком» фенотипе ацетилирования (1-я группа больных).

Длительность госпитализации у пациентов в 1-й группе составила – 19,3 сут, во 2-й – 17,2 сут, в 3-й – 15,6 сут. Выявлены статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) при сравнении указанных данных при «высоком» (3-я группа) и «ультравысоком» фенотипе ацетилирования (1-я группа больных).

Неблагоприятный вариант течения внебольничной пневмонии в 1-й группе составил 33,3% и во 2-й группе 20,8%. Имели место затяжной вариант течения, развитие плеврита, а в одном случае абсцедирование. В 3-й группе было отмечено 18,8% случаев неблагоприятных вариантов течения ВП (все – затяжное течение заболевания).

У больных с чрезмерно высоким метаболизмом препаратов, очевидно, происходит снижение терапевтической концентрации антибиотика в крови. Согласно последним данным, именно адекватная во всех отношениях антибиотикотерапия в первые часы начала пневмонии предопределяет исход заболевания.

Последними доводами можно объяснить более негативные данные по течению ВП при ультравысоком фенотипе ацетилирования у больных, нежели при высоком. Для обеспечения максимального клинического антимикробного терапевтического эффекта у пациентов с ультравысоким фенотипом ацетилирования в дебюте внебольничной пневмонии, требуется использование схем антибиотикотерапии с максимально допустимой дозой препаратов.

В Хабаровском крае, где процент пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования достаточно высок (более 60%) этот факт должен обязательно учитываться при выборе АБТ у пациентов с факторами риска антибиотикорезистентности возбудителей и, особенно, при тяжелом течении заболевания.

Выводы

1. Особенности фенотипа ацетилирования влияют на эффективность антибиотикотерапии внебольничной пневмонии;

2. Требуется дальнейшее рандомизированное исследование по влиянию на течение пневмонии фенотипа ацетилирования с использованием многофакторного анализа.

Л.С. Фассахова, В.В. Фаттахов, М.Н. Насруллаев, Н.И. Ханнанов

Инфузионная терапия при гнойных осложнениях сахарного диабета

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии (Россия)

Актуальность. Вопросы проведения дезинтоксикационной терапии при осложнениях сахарного диабе-

та, таких как гангрена, диабетической стопа, гнойно-септические состояния, являются актуальными в настоящее время. В общей структуре хирургических заболеваний данная патология наблюдается у 29-31% больных. Стратегия и тактика комплексного лечения данной группы пациентов базируется на принципах местного лечения и проведения активной дезинтоксикационной и антибактериальной терапии.

Инфузионная терапия является важнейшим компонентом ведения больных с сахарным диабетом, особенно при его осложнениях. Основной задачей инфузионной терапии является – коррекция объема и реологических свойств крови, биохимическая и коллоидно-осмотическая коррекция крови и тканевой жидкости, дезинтоксикация, парентеральное питание. Для реализации этих задач используются различные инфузионные средства, такие как реамберин 1,5% и сорбилакт. Показаниями к использованию этих препаратов являются их влияние на основные звенья патогенеза гнойно-септических состояний: гипоксии, интоксикации и иммунопрессии.

Цель. Нами проведена оценка эффективности применения препарата реамберин 1,5% и сорбилакт в комплексном лечении больных с осложнениями сахарного диабета (обширные флегмоны мягких тканей, абсцессы, гангрена конечностей).

Материалы и методы

В основе гнойно-септических состояний лежит интоксикационный синдром, который обусловлен накоплением бактериальных эндотоксинов, токсических органических соединений, избыточных компонентов физиологических компонентов межтканевого обмена и метаболизма (мочевина, креатинин, мочевая кислота). Используя реамберин 1,5% и сорбилакта в инфузионной терапии можно достичь детоксикации за счет:

- 1) метаболического механизма (утилизация кетонных тел);
- 2) экскреторного механизма (выведение с мочой);
- 3) иммунных механизмов (поглощение токсинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы, связывание нейтрализующими антителами).

Реамберин 1,5% представляет собой сбалансированный раствор, содержащий натрий (142,4 ммоль/л), калий (4,0 ммоль/л), магний (1,2 ммоль/л), хлорид (109,0 ммоль/л), сукцинат (44,7 ммоль/л), N-метилглюкаммония (44,7 ммоль/л).

Сорбилакт содержит: сорбитол (60 г), раствор натрия лактата 7% – (281 г), натрия хлорида (6 г), кальция хлорида (0,1 г), калия хлорида (0,3 г), магния хлорида (0,2), вода для инъекции до 1 литра.

Исследования проводились в условиях отделения неотложной гнойной хирургии МУЗ ГKB № 9 г. Казани, которая является клинической базой медицинской академии – кафедры клинической анатомии и поликлинической хирургии. Под наблюдением находились 45 больных в возрасте от 21 до 68 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (24 больных) полу-

чали стандартное лечение при гнойно-септических осложнениях, а 2-я группа (21 больной) дополнительно к стандартному лечению получали: внутривенно растворы реамберин 1,5% и сорбилакт в суточной дозе 200–400 мл 1–2 раза в сутки в течение первых 5–6 сут пребывания больного в стационаре. Побочных реакций не наблюдалось.

Для оценки эффективности применения этих растворов у данной группы больных использовали оценку клинических анализов крови в динамике: (в процессе применения наблюдались нормализация лейкоцитарно-лимфоцитарного индекса, биохимических показателей — содержание калия, магния, кальция, натрия, удалось коррекции состава плазмы, ее белков, иммунных нарушений, восстановление и стимуляция клеток ретикуло-эндотелиальной системы).

По нашим данным, у 2-й группы больных сократилось длительность периода интоксикации (сократилось лихорадочный период, через 2 дня нормализовалась температура, самочувствие больных, купировались отеки, быстрее восстановилась функция органа, ускорились процессы регенерации).

Выводы. Применение растворов реамберина 1,5% и сорбилакта в комбинации с антибактериальной терапией у больных с гнойно-септическими осложнениями при сахарном диабете приводит к быстрому купированию эндотоксикоза, мезенхимально-воспалительного синдрома, коррекции нарушений гемодинамики, ускорения нормализации органной дисфункции и тяжести состояния больных, уменьшения интерстициальной гипергидратации, нормализации показателей кислотно-щелочного состояния, устранению метаболического ацидоза, дизэлектrolитных нарушений и ускорения процессов репарации.

Растворы реамберина 1,5% и сорбилакта могут быть рекомендованы как средство патогенетической терапии у больных с гнойно-септическими осложнениями на фоне сахарного диабета.

**Л.С. Фассахова, В.В. Фаттахов, М.Н. Насруллаев,
Н.И. Ханнанов, Д.К. Газизов**

Применение Ацербина в гнойной хирургии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрова», кафедра клинической анатомии и амбулаторно-поликлинической хирургии (Россия)

Актуальность. Принцип подбора лекарственных средств и применения методов лечения, эффективных в той или иной фазе раневого процесса, практически отработан и традиционно не пересматривается в течение длительного времени.

Фундаментальные исследования патогенеза раневого процесса показали необходимость направленного применения различных лекарственных препаратов в зависимости от стадии раневого процесса [1]. Распространенной ошибкой представляется длитель-

ное применение какого-либо одного «очень эффективного» средства, пролонгирующего процессы регенерации на многие месяцы [2].

Лекарственные средства, применяемые в фазе воспаления, должны оказывать антимикробный, дегидратирующий и некролитический эффекты. Препараты, используемые в фазах регенерации и реорганизации рубца с эпителизацией, должны обладать иными свойствами: стимулировать регенеративные процессы, способствуя росту грануляций и ускорению эпителизации, защищать грануляционную ткань от вторичной инфекции и подавлять рост вегетирующей в ране микрофлоры.

Совершенствование местного лечения в основном направлено на применение самых современных эффективных препаратов, и сложность подбора этих препаратов заключается в динамичном и многогранном течении процесса в зависимости от индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Основной задачей является тщательная санация или полное заживление язвы. С этой целью применяют различные местные фармакологические лекарственные средства, современные раневые покрытия или готовые повязки с лечебными свойствами, соответствующими стадии раневого процесса.

Цель исследования — изучение влияния Ацербина на очищение раневой поверхности от гноя и некротических тканей, течение репаративных процессов, скорость заживления, определение эффективности и возможности его применения на разных стадиях раневого процесса.

Материал и методы. Нами была проведено клиническое исследование препарата Ацербин при лечении инфицированных ран, трофических язв, пролежней, с острыми гнойно-воспалительными процессами кожи и подкожно-жировой клетчатки у 32 больных в условиях отделения неотложной гнойной хирургии МУЗ ГКБ № 9 г. Казани.

Раствор Ацербина представляет собой бесцветную жидкость без запаха, содержит пропиленгликоль, бензойную, салициловую и яблочную кислоты на водной основе, которые и определяют его основные свойства. Прежде всего Ацербин является некролитическим препаратом, способствует очищению язвенной поверхности от некротических тканей и фибрина под действием салициловой кислоты. Бензойная кислота оказывает антибактериальное и фунгицидное действие, яблочная — способствует образованию грануляций и ускоряет эпителизацию [3–5].

Возраст пациентов варьировал от 27 до 63 лет, среди них было 19 женщин и 13 мужчин.

Направительными диагнозами при поступлении были «инфицированная трофическая язва» (17%), «инфицированные раны» (32%), «инфицированные пролежни» (2%), «абсцессы и флегмоны» (49%).

У 28 пациентов в клинической картине преобладали явления воспаления, имелись фибринозно-гнойный налет, обильная экссудация, в то же время наблюдались единичные участки бледных мелкозернистых грануляций.

У 23 пациентов преобладали I–II стадии раневого процесса. На фоне грануляционной ткани, частично выполняющей язвенную поверхность, отмечались краевая или островковая эпителизация, на отдельных участках – налеты фибрина, умеренная экссудация. При этом у ряда больных также имелось поражение периульцерозных тканей в виде целлюлита (у 3 больных) и дерматита (у 7 пациентов). В качестве контрольной группы использовали результаты ранее проведенного стандартного местного лечения больных с помощью мазей левомеколь, баноцин.

Лабораторная оценка результатов проведена на основании данных, полученных в ходе цитологического и микробиологического исследований ран в динамике. Для цитологического исследования ран использовались препараты – отпечатки с поверхности ран. При этом различали следующие типы цитограмм: дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторно-воспалительный, регенераторный. Микробиологическое исследование проводили путем определения видового состава микрофлоры и количественного содержания микроорганизмов на 1 см² поверхности ран «методом салфеток» по L. Brentano (1965). Забор материала у больных основных и сравниваемых групп осуществлялся в динамике до и после начала лечения. Также у больных проводилось изучение изменений клинических и биохимических анализов крови в динамике.

Клиническую эффективность препарата оценивали на основании визуального контроля раневой поверхности в процессе лечения, по изменению ее площади и глубины, сроков заживления, субъективным ощущениям пациентов.

Методика лечения. Всем пациентам перед нанесением Ацербина проводился туалет раневой поверхности и подлежащих к ней кожных покровов 3% раствором перекиси водорода, растворами антисептиков (хлоргексидина или мирамистина) ежедневно. В случаях преобладания гнойно-воспалительных процессов и обильной экссудации перевязки проводили 2 раза в день путем наложения повязок, пропитанных Ацерином или сами же больные наносили раствор через имеющуюся повязку.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного клинического исследования выявлено положительное влияние Ацербина на репаративные процессы у всех пациентов. Вместе с тем имелись отличительные особенности его применения в зависимости от стадии раневого процесса.

Среди 28 пациентов с преобладающей картиной гнойно-воспалительных изменений в области язвы (I стадия раневого процесса) применение Ацербина в первые 2–3 дня несколько усиливало болевые ощущения в ране сразу после перевязки, но они хорошо купировались местным применением холода в течение 2 ч или же проходили самостоятельно. В последующем во время перевязки у ряда пациентов отмечалось лишь небольшое жжение, которое проходило самостоятельно. Раневая поверхность быстро очищалась от фибрина и некротических тканей, которые размягчались,

приобретали гелеобразную консистенцию, легко удаляемую при туалете язвенной поверхности. По мере очищения регрессировали процессы воспаления в ране. Об этом свидетельствовали уменьшение экссудации и изменение характера отделяемого (от мутного серозно-гнойного в прозрачное серозное), появление ярко-красных мелкозернистых грануляций, уменьшение признаков индуративного целлюлита без дополнительного лечения.

Тенденция перехода во II стадию раневого процесса намечалась с 3-го дня лечения и в целом завершалась на 3–4 дня раньше, чем при стандартной терапии.

Применение Ацербина во II–III стадиях раневого процесса переносилось хорошо, возникающее у ряда больных кратковременное чувство жжения в ране быстро проходило самостоятельно. Под влиянием Ацербина отмечалось уменьшение отечности и гиперемии тканей в области раны. На этом фоне образование ярких сочных грануляций одновременно сопровождалось выраженной краевой эпителизацией, наблюдаемой уже с 10-го дня лечения. С этого момента после заполнения всей раневой поверхности грануляционной тканью частоту перевязок с Ацерином уменьшали – проводили не чаще одного раза в 2 дня.

Следует отметить удобство применения препарата благодаря специальной распыляющей насадке, что существенно сокращает время перевязки, способствует экономному его расходу (один флакон на месячный курс лечения).

Выводы. При выборе лекарственного средства для местного лечения инфицированных ран в повседневной практике предпочтение отдается относительно недорогим, доступным и эффективным препаратам, которые могут использоваться на различных стадиях раневого процесса. Проведенное клиническое исследование показало, что одним из таких средств является Ацербин, который эффективен при лечении инфицированных ран на любой стадии раневого процесса. Его применение в I стадии способствует сокращению сроков лечения и переходу в стадию грануляции на 3–4 дня раньше по сравнению со стандартным лечением. Во II–III стадиях целесообразность его применения обусловлена ускорением образования грануляционной ткани и эпителизации при минимальных экономических и временных затратах. Относительно небольшой клинический опыт не дает нам основания делать окончательные выводы обо всех возможных вариантах использования этого препарата в гнойной хирургии. Уникальный состав и многообразие механизма действия дает основание расширить область его применения.

1. Адамьян А.А., Добыш С.В., Клиничук Л.Е. и др. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран // Методические рекомендации. – 2000. – 8 с.
2. Литвицкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей. – М., 2001. – 160 с.
3. De Kock, Van der Merwe. A study to assess the effects of a new Betadine cream formulation compared to a standard topical treatment regimen for burns // Burns. – 1987. – Vol. 13, N 1. – P. 69–74.
4. Geley L., Wiener Klinische Wochenschrift. Verwendung einer Mischung organischer Sauren mit Propylenglykol als Lösung und Salbe in der Kinderchirurgie (Acerbine) // Jg. 90, Heft 14, 14 Juli 1978. – P. 506–509.
5. Lloyd D.A., Mickel R.E., Kritzinger N.A. Topical treatment of burns using Aserbine // Burns. – 1989. – Vol. 15. – P. 125–128.

В.Н. Хазиахметова¹, Т.Н. Галиуллина³, Э.Г. Сафина²,
И.Р. Родионова², И.Е. Зимакова¹, Л.Е. Зиганшина¹

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование гипополипидемического действия и безопасности транквилизатора дневного действия мебикар у больных с гиперхолестеринемией

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрова», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

² ГУЗ «Казанский кардиологический диспансер» (Россия)

³ ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань (Россия)

Актуальность. Больные с сердечно-сосудистой патологией часто страдают различными психическими заболеваниями. Выраженная тревога, избыток беспокойства, а также нарушение настроения, характерны для этой категории пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, одни и те же механизмы лежат в основе развития сопутствующей патологии психики (тревоги, беспокойства) и болезни сердца [10]. После понимания важности психических факторов для первичной и вторичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в настоящее время исследуется эффективность и безопасность психофармакологических и психотерапевтических вмешательств [3, 5, 11]. Некоторыми авторами [7] депрессия рассматривается как независимый фактор риска развития кардиоваскулярных заболеваний.

Мebикар – это отечественный транквилизатор, разрешенный к широкому медицинскому применению с 1979 г. Известно, что анксиолитическое действие мебикара не сопровождается вялостью, сонливостью, миорелаксирующим действием, торможением психических и двигательных реакций, что позволяет его применять длительно в широкой медицинской практике и существенно отличает его от бензодиазепиновых транквилизаторов [1]. Назначение мебикара в период реабилитации больным, перенесшим инфаркт миокарда, способствовало улучшению коронарного кровотока, расширению диапазона физических нагрузок, уменьшало страх пациентов перед ними и повышало эффективность реабилитации [4]. На экспериментальных моделях гипокинезии у крыс и алиментарной гиперхолестеринемии у кроликов показано, что мебикар корригирует липидный спектр крови, достоверно снижая уровни общего холестерина и триглицеридов [2].

Возможно, мебикар может быть препаратом выбора у больных с сердечно-сосудистой патологией для коррекции как психических неблагоприятных факторов, так и гиперхолестеринемии, что также является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и других осложнений атеросклероза [6, 8, 9] и, таким образом, будет способствовать снижению бремени лекарственной нагрузки.

Все вышесказанное послужило основанием для изучения возможности применения мебикара у кардиологических больных с дислипидемией.

Цель – изучение гипополипидемического действия мебикара и безопасности его применения у больных с сердечно-сосудистой патологией и гиперхолестеринемией.

Материал и методы. Дизайн исследования: рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое.

Критерии включения в исследование: больные с сердечно-сосудистой патологией и концентрацией общего холестерина (ОХ) плазмы более 5,2 ммоль/л, отсутствие гипополипидемической лекарственной терапии в течение 2 мес до вступления в исследование.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, кормящие грудью женщины, тяжелые острые и/или хронические заболевания, тяжелая почечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет, другие некомпенсированные эндокринные заболевания.

Общее число пациентов включенных в исследование – 54, в группе плацебо – 30 человек, в группе лечения мебикаром – 24.

Характеристика пациентов: средний возраст в обеих сравниваемых группах 55,5±10,4; сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет одинаково представлены в обеих сравниваемых группах; средний вес пациентов в группе плацебо – 71,2±10,0 кг, в группе лечения мебикаром – 72,2±9,5 кг.

Сопутствующая лекарственная терапия: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные, органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов, ацетилсалициловая кислота и др.

Лечение: мебикар (таблетки, ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) в дозе 1,8 г/сут по 0,6 г 3 раза в день или плацебо (таблетки, ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия), длительность исследования 8 нед.

У всех пациентов до начала вступления в исследование, через 4 и 8 нед лечения определяли липидный профиль плазмы: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), основные биохимические показатели плазмы (глюкоза, креатинин, натрий, калий, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ)), регистрировали электрокардиограмму и уровень артериального давления (АД).

Результаты исследования представлены как $M \pm s$ (M – среднее значение, s – среднее квадратичное отклонение), для оценки достоверности разницы между группами использовали критерий Манна–Уитни, при $p \leq 0,05$ различия считались достоверными.

Исследования было одобрено этическим комитетом по испытанию и исследованию лекарственных средств при Министерстве здравоохранения РТ (Протокол № 10 от 05.12.2003). Каждый пациент до включения в исследование давал информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Исходная концентрация ОХ плазмы крови в группе плацебо (П) составила $5,57 \pm 1,0$ ммоль/л в группе лечения мебикаром (М) – $5,94 \pm 0,6$ ммоль/л ($p=0,09$). Через 4 нед и уровень ОХ в группе П составил – $5,58 \pm 1,1$ ммоль/л, в группе М – $5,49 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=1$). Через 8 нед лечения мебикар в дозе 1,8 г/сут способствовал достоверному снижению уровня общего холестерина (ОХ) на 11%: так, концентрация ОХ в группе П составила – $6,15 \pm 1,2$ ммоль/л, а в группе М – $5,47 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,05$).

Снижение ОХ происходило за счет фракции ЛПНП. Исходная концентрация (до лечения) ЛПНП в группе П составила $3,12 \pm 1,2$ ммоль/л, в группе М – $3,67 \pm 0,7$ ммоль/л. На сроке 4 нед не происходило достоверного изменения уровня ЛПНП плазмы: концентрация в группе П равна $3,46 \pm 1,0$ ммоль/л, а группе М – $3,65 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,51$). Их концентрация достоверно снижалась через 8 нед лечения на 17% по сравнению с группой плацебо. Так, концентрация холестерина через 8 нед лечения в группе П – $4,01 \pm 1,0$ ммоль/л, а в группе М – $3,34 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,029$).

Снижение концентрации атерогенных фракций липидов на фоне лечения мебикаром уже через 4 нед лечения сопровождалось достоверным повышением содержания антиатерогенных липидов – ЛПВП – на 25% и на сроке 8 нед мебикаром на 16%. Так, исходная концентрация (до лечения) ЛПВП в группе П составила $1,17 \pm 0,3$ ммоль/л, группе М – $1,14 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,46$). Концентрация ЛПВП через 4 нед лечения в группе П – $0,96 \pm 0,4$ ммоль/л, группе М – $1,20 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,03$), а через 8 нед в группе П – $1,0 \pm 0,4$ ммоль/л, М – $1,16 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,05$).

Понижение уровня холестерина ЛПНП и увеличение уровня холестерина ЛПВП независимо и значительно уменьшают прогрессирование коронарного стеноза и снижают риск фатальных кардиологических исходов. Так, по данным литературы, каждое 10% уменьшение холестерина ЛПНП или 10% увеличение холестерина ЛПВП были связаны с уменьшением риска неблагоприятных кардиологических исходов на 11 и 22% соответственно [12].

Лечение мебикаром не влияло на содержание ЛПОНП и триглицеридов ТГ.

8-недельное лечение мебикаром в дозе 1,8 г/сут не влияло на факторы, повышающие риск неблагоприятного исхода у больных с сердечно-сосудистой патологией, такие как уровень АД, ЧСС, длительность QT-интервала по сравнению с группой плацебо. Отсутствие кардиотоксического действия свидетельствует о безопасности применения мебикара у больных с высоким риском неблагоприятного исхода, которые часто нуждаются в терапии анксиолитиками.

При изучении влияния длительного применения мебикара на биохимические показатели крови установлено, что препарат не влияет на концентрацию глюкозы, калия, натрия, креатинина, общего билирубина, активность АЛТ в плазме крови. После 8 нед лечения мебикаром установлено незначительное (в пределах физиологической нормы) повышение

активности фермента АСТ – на 17% по сравнению с группой плацебо. Так уровень АСТ в группе П через 8 нед лечения составил $17,73 \pm 12,7$ МЕ, а в группе М – $20,78 \pm 7,8$ МЕ ($p=0,046$).

Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Однако у четырех пациентов из группы лечения мебикаром (12,5%) и одного пациента из группы плацебо (3,3%) были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции в виде болей в эпигастрии, тошноты, чувства горечи во рту. Одна пациентка из группы лечения мебикаром, в связи с появлением тошноты, закончила исследование досрочно.

Выводы

1. Мибикар в дозе 1,8 мг/сут при длительности лечения 8 нед достоверно снижает содержание общего холестерина плазмы на 11% и ЛПНП на 17%, достоверно повышает концентрацию антиатерогенных липидов – ЛПВП – на сроке 4 нед на 25% и на сроке 8 нед на 16%.

2. Длительная терапия (8 нед) мебикаром в дозе 1,8 г/сут у больных с сердечно-сосудистой патологией и гиперхолестеринемией в сочетании с другими сердечно-сосудистыми средствами достоверно не влияла на уровень АД, ЧСС, длительность QT интервала, концентрацию глюкозы, общего билирубина, креатинина, ионов натрия и калия плазмы.

3. Лечение мебикаром в 12,5% случаев сопровождалось проявлением нежелательных лекарственных реакций в виде болей в эпигастрии, тошноты, ощущения горечи во рту. Длительное лечение мебикаром (8 нед) сопровождалось повышением активности АСТ на 17%.

Заявление о конфликте интересов: для проведения клинического исследования ОАО «Татхимфармпрепараты» (Россия) бесплатно предоставили мебикар и плацебо.

1. Вальдман А.В., Заиконникова И.В., Козловская М.М., Зимакова И.Е. // Бюл. экпер. биол. – 1980. – № 5. – С. 568–570.
2. Зимакова И.Е., Гараев Р.С., Салихова Р.Р., Тагирова Т.С. Тезисы докладов II Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». – М., 1995. – С. 295–296.
3. Davidson K.W. et al. // Psychosom. Med. – 2006. – Vol. 68. – P. 645–650.
4. Щербатенко Л.А., Тагирова Т.С., Камбурга Р.А. // Казан. мед. журн. – 1986. – № 3–5. – С. 321–325.
5. Balady G.J. et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2675–2682.
6. National Cholesterol Education Program. – Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, 2002. [NIH Pub. No. 02-5215] Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf> [accessed 23 July 2008].

С.В. Халиулина, И.А. Гутор

Влияние пробиотических препаратов на элиминацию ротавирусов из кишечника больных детей

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра детских инфекций (Россия)

Актуальность. Эффективность применения пробиотических препаратов доказана при различных

патологических состояниях. Так, *L.casei*, *L.acidophilus*, *B.infantis* нашли применение при лечении синдрома избыточного бактериального роста, непереносимости лактозы, снижении иммунного ответа и пр. В литературе появились данные об антагонистической активности лактобактерий при ротавирусных гастроэнтеритах.

Материал и методы. На базе отделения острых кишечных инфекций Детской инфекционной больницы г. Казани изучали эффективность применения пробиотических препаратов (лакто-, бифидобактерий и их комбинаций) при ротавирусных гастроэнтеритах у детей. В рамках проводимого исследования изучали потенциальный санирующий эффект пробиотиков (по темпам элиминации вируса из кишечника). Диагноз «ротавирусная инфекция» (РВИ) подтверждался результатами иммунохроматографического теста (тест-системы «*r-biopharm*», Германия) в первый день госпитализации. Повторно определение антигена ротавируса в кишечнике проводили на 5-й день терапии.

Результаты. Под медицинским наблюдением находилось 105 детей в возрасте от 1 года до 11 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом «ротавирусная инфекция». В изучаемую группу вошли 45 детей, получавших, наряду со стандартной терапией пробиотические препараты в течение 5 дней с момента госпитализации. Группа контроля была представлена 60 пациентами аналогичного возраста, которые получали лечение по традиционной схеме: диета, оральная или инфузионная регидратационная терапия, дети раннего возраста с тяжелыми формами заболевания в течение первых суток наблюдения получали антибактериальные препараты, которые были отменены по получении положительного результата иммунохроматографического теста на ротавирус.

Выделение ротавируса в окружающую среду детьми, переболевшими РВИ, — процесс достаточно длительный. По данным ряда авторов, он в среднем составляет около 2 нед, удлиняясь в некоторых случаях до нескольких месяцев. На практике это представляется реальной проблемой, поскольку ограничивает социально-организационные возможности детей. В этой связи вопрос влияния пробиотических препаратов, в особенности лактобактерий, на элиминацию ротавирусов из кишечника больных детей постоянно изучается. В литературе встречаются как положительные, так и отрицательные данные на этот счет. По нашим данным, препараты, содержащие бифидо- и лактофлору обладают санирующим эффектом. Антиген ротавируса не определялся в фекалиях больных детей, получавших пробиотики на 5-й день от начала терапии у 33,3%, тогда как в группе контроля лишь у 11%. Кроме того, полученные нами лабораторные данные, коррелировали с клинической симптоматикой. Так, проявления инфекционно-токсического и диарейного синдрома достоверно быстрее купировались в группе детей, принимавших биопрепараты.

Выводы. Таким образом, включение пробиотиков в комплексную терапию ротавирусных гастроэнтеритов

сокращает сроки выделения возбудителя из кишечника больных детей и приводит к скорейшей нормализации основной клинической симптоматики.

В.Н. Цибулькина, А.А. Новожилова

Эффективность препарата Димефосфон при лечении язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава» (Россия)

Актуальность. В современной гастроэнтерологии используют большое количество противоязвенных средств, каждое из которых обладает теми или иными позитивными свойствами в отношении заживления гастродуоденальных язв. Однако в связи с длительностью приема противоязвенных средств, риском развития побочных реакций существует потребность в препаратах безопасных и хорошо переносимых больными.

Наше внимание привлек димефосфон, созданный казанскими учеными. Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения позволили обнаружить широкий диапазон биологических эффектов и терапевтическую ценность препарата при различных заболеваниях. Большим преимуществом препарата является отсутствие у него серьезных побочных эффектов. Привлекли внимание следующие фармакотерапевтические эффекты димефосфона, побудившие исследовать его действие при язвенных поражениях гастродуоденальной зоны: противовоспалительное, ранозаживляющее, антимикробное, мембраностабилизирующее, антигистаминное и антисеротониновое, стресспротективное, антиагрегационное действие, препарат оказывает активизирующее действие на микроциркуляцию [1, 2, 6].

Цель — изучение эффективности применения димефосфона в лечении больных с язвенными поражениями гастродуоденальной зоны на основе изучения механизма его противоязвенного действия.

Материал и методы. Проанализированы результаты клиничко-лабораторного обследования и лечения 148 больных с острыми и хроническими язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. Анализ секреторной функции желудка проводился с применением унифицированных методов исследования с использованием комплекса лабораторных исследований кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Диагноз подтверждался эндоскопическими, гастродуоденографическими и рентгенологическими исследованиями.

В исследование включено 28 больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (ОЭЯ). У всех больных заболевание началось остро, длительность желудочного анамнеза колебалась в пределах 7–21 дня. На основании кли-

нико-рентгенологических данных первичный диагноз формулировался как острый гиперацидный гастрит. Острые эрозии и язвы были выявлены при эндоскопическом исследовании. Все больные ОЭЯ были разделены на две подгруппы в зависимости от характера применяемой терапии. Показателем репрезентативности подгрупп была незначительная разница (статистически недостоверная) показателей желудочной секреции при поступлении до начала лечения. 12 больным с острыми стрессовыми поражениями гастродуоденальной зоны (ОЭЯ Дф) проводилась монотерапия димефосфоном перорально по 50 мг/кг массы три раза в день в течение 14 дней. Подгруппа больных, лечившихся по традиционной схеме с включением антацидов, спазмолитиков, обволакивающих и вяжущих средств, репарантов и средств центрального действия, включала 16 человек (ОЭЯ Тр). Комплекс всех исследований проводился трижды: при поступлении в стационар, через 1 нед и через 2 нед лечения.

Нами проведена также оценка эффективности включения димефосфона в традиционную комплексную терапию при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 5]. Под наблюдением в процессе обследования, лечения и в течение 6 мес после завершения лечения в стационаре находилось 120 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди них 24 больных с язвенной болезнью желудка, 96 — с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В исследование были включены больные, не имеющие осложнений язвенной болезни или тяжелых сопутствующих заболеваний. Признаки гастрита имели более 80% больных, у трети больных наблюдались явления дуоденита. Рецидивы заболевания наблюдались у больных 2 раза в год и чаще. Больные поступали в стационар в стадии обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Все больные с хроническими язвенными поражениями гастродуоденальной зоны (ХЯ) были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по исходным клиническим характеристикам (возраст, длительность течения язвенной болезни, особенности клинических проявлений заболевания, локализация и размеры язвенных дефектов). В традиционный противоязвенный комплекс, который получал 71 больной (ХЯ Тр) обязательно входили антимикробные препараты, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, антациды, обволакивающие и вяжущие средства, репаранты, средства, нормализующие моторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки. С целью профилактики рецидивов заболевания 49 больным (ХЯ Дф) в стационаре дополнительно к традиционному противоязвенному комплексу назначался 15% водный раствор димефосфона перорально по 50 мг/кг массы три раза в день. Длительность приема зависела от величины язвенного дефекта: при малых размерах язвенного дефекта больной получал препарат за 1 нед до выписки из стационара и 2 нед после окончания лечения в стационаре; при язвенном дефекте $\geq 0,6$ см в диаметре больной получал препарат за 2 нед до выписки из

стационара и 2 нед после окончания лечения в стационаре. На данный способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки получен патент на изобретение РФ(8).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ «Statis». По вероятности $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты. На фоне 2-недельного курса монотерапии димефосфоном был достигнут быстрый и отчетливый клинический эффект — двукратное ускорение сроков заживления острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Болевой и диспептический синдромы в подгруппе ОЭЯ Дф исчезали на 4-6 день, а в подгруппе ОЭЯ Тр только к 8-11 дню при средних показателях $5,0 \pm 0,58$ и $9,8 \pm 0,61$ дней ($p < 0,01$) соответственно. Сроки заживления изъязвлений в подгруппе ОЭЯ Дф составляли $9,0 \pm 0,76$ дней, в подгруппе ОЭЯ Тр — $16,9 \pm 1,09$ дней. При эндоскопическом исследовании на 7 день лечения в подгруппе ОЭЯ Дф процесс эпителизации превышал 80% уровня пораженных площадей, в то время как в подгруппе ОЭЯ Тр он не превышал 20%. К 14 дню 100% эпителизация наблюдалась в подгруппе ОЭЯ Дф, хотя в подгруппе ОЭЯ Тр к этому сроку еще имелись остаточные явления. Имелись и качественные отличия процесса эпителизации в обеих подгруппах. В подгруппе ОЭЯ Дф эпителизация протекала по полипитическому типу, а в подгруппе ОЭЯ Тр — по краевому.

У всех наблюдаемых больных ОЭЯ при поступлении регистрировалась ускоренная эвакуация и гиперкинезия желудка и двенадцатиперстной кишки. В подгруппе ОЭЯ Дф нормализация моторно-эвакуаторных нарушений протекала параллельно процессу эпителизации эрозий и язв, а в некоторых случаях и опережала его, в подгруппе ОЭЯ Тр гиперкинезия желудка и спастическое состояние привратника длительно сохранялись и после завершения эпителизации.

Одним из патогенетических механизмов развития язвенных поражений гастродуоденальной зоны считаем стимуляцию кислотопродукции, поэтому исследовали кислотовыделительную функцию желез желудка. О повышении секреторной способности желез желудка больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при поступлении свидетельствовали уровни рН в области дна и антрума желудка. В подгруппе ОЭЯ Тр величина рН при поступлении в стационар равнялась $2,50 \pm 0,14$ и $4,07 \pm 0,21$ для областей дна и антрума. В подгруппе ОЭЯ Дф величина рН равнялась $2,32 \pm 0,14$ и $3,75 \pm 0,16$ для областей дна и антрума, достоверно не отличаясь от предыдущей подгруппы. Достаточно низкие величины пристеночного рН дна желудка на уровне $2,32-2,5$ в обеих подгруппах свидетельствовали о снижении защитного влияния слизи. Соизмерение величин рН фундального и антрального отделов желудка свидетельствовало о сниженной кислотонейтрализующей функции желудка у больных ОЭЯ при поступлении в стационар.

У больных с острыми стрессовыми поражениями гастродуоденальной зоны при поступлении в стационар показатели базальной секреции H^+ по величине ВАО равнялись $13,66 \pm 0,88$ мМ/ч в подгруппе ОЭЯ Тр и $15,68 \pm 0,81$ мМ/ч в подгруппе ОЭЯ Дф. Показатели максимальной секреции по величине МАО равнялись $38,88 \pm 3,00$ мМ/ч в подгруппе ОЭЯ Тр и $35,30 \pm 2,06$ мМ/ч в подгруппе ОЭЯ Дф.

Анализ полученных результатов показал превышение нормальных показателей с наиболее значительными изменениями уровня базальной секреции на фоне повышения чувствительности париетальных клеток желудка к стимулирующим факторам. Уровень базальной секреции превышал нормальные значения в 3–4 раза. Уровень же максимальной секреторной способности превышал показатели нормы в 1,5–2 раза. Соотношение ВАО:МАО достигало уровня 1:2,5 и ниже вместо нормального показателя 1:6. Данный показатель снижался при одновременном увеличении уровней как ВАО, так и МАО. Таким образом, усиленная кислотопродукция была зарегистрирована у всех больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при поступлении в стационар. У них обнаружен гиперреактивный тип секреции. Он наиболее точно соответствует эрозивно-язвенной патологии стрессовой природы. Таким образом, обе подгруппы больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны имели сходные показатели перед началом лечения и могли быть сравнимы в динамике двух способов лечения.

Сопоставление величины рН-метрических показателей в областях фундального и антрального отделов желудка у больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны при поступлении и через 2 нед лечения указали на повышение величин рН в обеих областях желудка в подгруппе ОЭЯ Дф. Величина пристеночного рН в области дна желудка возрастала, в среднем, с $2,32 \pm 0,14$ до $3,0 \pm 0,15$, что хотя и было умеренным, но статистически достоверным повышением ($p < 0,05$). Одновременное увеличение уровня антрального рН с $3,75 \pm 0,16$ до $5,27 \pm 0,20$ в подгруппе ОЭЯ Дф свидетельствовало о повышении кислотонейтрализующей функции желудка. Такие показатели свидетельствовали о выраженном снижении концентрации H^+ у больных, получавших димефосфон. Величина пристеночного рН в области дна желудка в подгруппе ОЭЯ Тр возрастала минимально, в среднем, с $2,50 \pm 0,18$ до $2,66 \pm 0,09$. Величина пристеночного рН в антральном отделе возрастала в подгруппе ОЭЯ Тр в среднем, с $4,07 \pm 0,21$ до $6,20 \pm 0,32$. Величина рН в антральном отделе возросла достоверно в обеих подгруппах больных ОЭЯ ($p < 0,01$).

Снижение показателей базальной секреторной способности после проведенного лечения оказалось более выраженным в подгруппе ОЭЯ Дф. Монотерапия димефосфоном на 14 день лечения приводила к наиболее значимому снижению показателя ВАО – в среднем на 43%. В подгруппе ОЭЯ Тр эта величина снизилась только на 14%. Показатели ВАО:МАО в подгруппе

ОЭЯ Тр имели тенденцию к дальнейшему снижению, составляя в среднем величину 1:2. В то же время данная величина в подгруппе ОЭЯ Дф, возрастала и на 14-й день лечения превышала 1:3. Повторное обследование больных, получавших димефосфон, через 3 мес после прекращения лечения димефосфоном указало на благоприятные отдаленные результаты: кислотопродукция, в среднем, соответствовала данным на 14-й день лечения в подгруппе ОЭЯ Дф.

Наше исследование показало, что включение димефосфона в комплексную терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на сроках, предусмотренных нашей схемой лечения, не выявило различий в сроках заживления язвенного дефекта. Болевой и диспептический синдром исчезали в подгруппе ХЯ Дф при среднем показателе $11,9 \pm 0,87$ дней, в подгруппе ХЯ Тр – $13,0 \pm 0,62$ дня. Сроки заживления в подгруппе ХЯ Дф составляли $18,8 \pm 0,61$ дней, в подгруппе ХЯ Тр – $19,4 \pm 0,52$ дня. В обеих подгруппах больных ХЯ сроки исчезновения болевых и диспептических синдромов, сроки заживления язв, субъективные и объективные проявления обострения были сопоставимыми. Основным показателем терапевтического эффекта димефосфона являлось снижение частоты рецидивов заболевания. Возврат болевого синдрома через 2 мес после выписки из стационара наблюдался у 44 больных (62,0%) в подгруппе ХЯ Тр и у 14 больных в подгруппе ХЯ Дф (28,6%) ($p < 0,01$). Применение димефосфона в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки позволило уменьшить число рецидивов в отдаленном периоде. Рецидив заболевания через 6 мес после выписки из стационара наблюдался у 10 больных (14,0%) в подгруппе ХЯ Тр и у 2 больных (4,0%) в подгруппе ХЯ Дф ($p < 0,05$).

Обсуждение. Успех монотерапии димефосфоном у больных при острых эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны был связан с выраженным подавлением кислотопродукции. Отмечено значительное снижение уровней как ВАО, так и МАО с преимущественной выраженностью падения базального уровня. При этом димефосфон благоприятно влиял на обратное развитие гиперреактивного типа секреции (ВАО:МАО увеличилось до 1:3). В то время как традиционные способы терапии сопровождались менее выраженным подавлением базального уровня секреции на фоне сохранения патологического гиперреактивного типа секреции. Более раннее исчезновение признаков гиперацидного гастрита при монотерапии димефосфоном у больных с острыми эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны вновь свидетельствует о важной роли снижения кислотопродукции в терапевтическом воздействии препарата.

В условиях культивирования *Helicobacter pylori in vitro* установлена возможность непосредственного воздействия димефосфона на микроорганизм. Димефосфон вызывал деструктивные изменения микроорганизма вплоть до необратимой клеточной деструкции, что приводило к снижению обсемененности *Helicobacter*

pylori. Бактериостатическое действие препарата в отношении *Helicobacter pylori* является не менее важной составляющей в терапевтической эффективности димефосфона [4, 7].

Терапевтическая эффективность димефосфона при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки связана с его влиянием на патогенетические факторы развития рецидива заболевания — повышенную кислотопродукцию и наличие *Helicobacter pylori*. Основным показателем терапевтического эффекта димефосфона являлось снижение частоты рецидивов заболевания. У больных с включением димефосфона в комплексную терапию язвенной болезни частота рецидивов через 6 мес была меньше в 3,5 раза, чем у больных, получавших традиционную терапию.

Выводы. Оценивая полученные данные, можно полагать, что при острых язвенных поражениях гастродуоденальной зоны терапия димефосфоном является эффективным способом лечения острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Терапевтическая эффективность димефосфона проявляется в более быстром купировании основных симптомов заболевания, уменьшении выраженности гиперацидного гастрита и ускорении сроков эпителизации эрозий и язв за счет частичной нормализации гиперреактивного типа патологической секреции, снижения базальной и максимально стимулированной кислотопродуцирующей и увеличения кислотно-нейтрализующей способности желудка.

Полученные результаты также свидетельствовали о профилактической эффективности включения димефосфона в комплексную терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Благоприятный эффект димефосфона напрямую связан с воздействием на патогенетические факторы развития рецидива заболевания — повышенную кислотопродукцию и наличие *Helicobacter pylori*. Применение димефосфона в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки позволило уменьшить число рецидивов в отдаленном периоде.

1. Блатун Л.А., Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А. и др. Новый отечественный препарат для местного лечения ран. Сб. науч. тр. НИИ хирургии им. А.В. Вишневского: Актуальные проблемы клинической хирургии. — М., 1991. — С. 155–157.
2. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. и др. Механизм действия димефосфона // Экспер. и клин. фармакол. — 1992. — № 2. — С. 43–45.
3. Лапина Т.Л. Российские рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 84–89.
4. Новожилова А.А. Исследование антихеликобактерного действия димефосфона: Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия инфекционных болезней детей». — М., 2001. — С. 52–53.
5. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» (Третье Московское соглашение, 04.02.2005 г. с дополнениями, принятыми на VIII съезде Научного общества гастроэнтерологов России) // Мед.-фарм. вестн. — 2009. — № 4 (396). — С. 16–17.
6. Цибулькина В.Н. Ведущие механизмы лечебного действия димефосфона // Казан. мед. журн. — 1999. — № 2. — С. 120–122.
7. Цибулькин А.П., Новожилова А.А., Лапина Г.Н. Антихеликобактерный эффект димефосфона при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Материалы международной конференции «Гастро-2000». — СПб., 2000. — 55 с.
8. Цибулькин А.П., Цибулькина В.Н., Новожилова А.А. Патент на изобретение № 2147884 от 27.04. 2000 г. выдан ФИПС РФ. — М., 2000. Способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ю.Н. Чернов, Н.Ю. Гончарова, В.М. Провоторов, Г.А. Батищева

Особенности антигипертензивной терапии у лиц операторских профессий и контроль безопасности лечения

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрави» (Россия)

Актуальность. Роль человеческого фактора значительно возросла в последнее время при обеспечении полетов [1], вождении автомобильного транспорта [2], при решении вопросов безопасности движения поездов [3, 4]. Выполнение операторской деятельности на современном этапе включает управление объектами с большой скоростью передвижения, необходимость принятия решений в условиях дефицита времени, наличие личной ответственности. Значительное психоэмоциональное напряжение, провоцирующее состояние хронического стресса, нарушение режима «сон—бодрствование», работа в условиях гиподинамии и монотонии способствуют формированию артериальной гипертензии (АГ) [5].

Эффективная антигипертензивная фармакотерапия в данной профессиональной группе должна учитывать не только патогенетические особенности развития гипертонической болезни, но и отвечать требованиям безопасности для выполнения операторской работы. Исследование психофизиологических функций на фоне приема гипотензивных препаратов с различным механизмом действия является обязательным компонентом профессиональной фармакологии, особенно при необходимости длительного приема лекарственных средств без отрыва от производственной деятельности.

В проводимых ранее исследованиях при лечении АГ у лиц операторских профессий изучалось влияние на профессионально значимые функции монотерапии периндоприлом [6], небивололом [7, 8], эпросартаном [9], лизиноприлом и амлодипином [10]. Особое внимание заслуживает изучение возможности применения у лиц операторских профессий комбинированной антигипертензивной терапии, что требует контроля состояния профессионально значимых функций на фоне приема препаратов.

Цель исследования — проведение фармакологической коррекции нарушений сосудистого тонуса при комбинированном назначении небиволола и зофеноприла в профессиональной группе поездных диспетчеров с контролем состояния психофизиологических функций для оценки безопасности антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Группу наблюдения составили 54 поездных диспетчера «Центра управления перевозками Юго-Восточной железной дороги на станции Воронеж 1 ОАО РЖД», средний возраст $40,8 \pm 1,9$ года, с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). В качестве группы контроля использованы результаты исследования здоровых лиц ($n=24$), средний возраст

44,7±1 лет, профессиональная деятельность которых не связана с железнодорожным транспортом. Следует отметить, что по возрастному составу и длительности стажа работы диспетчеры, страдающие АГ, достоверно не отличались от здоровых лиц группы сравнения.

Обследование операторов проводилось между сменами, в нерабочие дни. Оценка состояния периферической гемодинамики проводилась по данным офисных измерений с определением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Использовалось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой среднесуточных показателей, суточного профиля АД и ЧСС по данным осциллометрического метода измерения. Контроль показателей липидного обмена проводили на полуавтоматическом анализаторе FP-901M (фирма LabSystem), включая определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и расчетом коэффициента атерогенности (КА).

Исследование вегетативной регуляции осуществляли с учетом данных вариабельности сердечного ритма (ВСР) после 5-минутной записи ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе «Варикард». Для количественной оценки степени напряжения регуляторных систем использовались показатели среднеквадратичного отклонения RR-интервалов (SDNN) и индекса централизации (IC). При проведении спектрального анализа оценивались показатели общей мощности спектра (TP) и отдельных частотных составляющих (HF, LF, VLF).

Исследование психофизиологических функций выполнялось на компьютерном комплексе «Селект-М». Регистрировались показатели простой двигательной реакции (ПДР), сложной двигательной реакции (СДР) с определением средней величины времени реакции (Тср.) и среднеквадратичного отклонения результатов от средней величины (СКО). Оценка СДР осуществлялась отдельно с учетом реакции на зеленый и красный сигналы (СДР Тср.зел, СДР Тср.кр., СКО Тср.зел, СКО Тср.кр.). При выполнении теста реакции на движущийся объект (РДО) определяли среднюю величину времени опережающей реакции (РДО Тср.мин), времени реакции запаздывания (РДО Тср.плюс), СКО времени запаздывания и опережения, симметрии (преобладания) ответной реакции на выполнение теста.

Среди поездных диспетчеров была выделена отдельная группа лиц, страдавших АГ ($n=20$), которым проводилась комплексная гипотензивная терапия препаратами небиволол (небилет) 2,5–5 мг/сут и зофеноприл (зокардис) 30 мг/сут. Пациенты принимали препараты в амбулаторных условиях, без отрыва от основной профессиональной деятельности. Контроль изменения показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, липидного обмена и скорости зрительно-моторных реакции осуществляли через 4 и 8 нед фармакотерапии.

Статистическая обработка выполнена с помощью программы «SPSS 9.0» с использованием непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты. Исследование показателей гемодинамики по результатам офисного измерения АД позволило разделить поездных диспетчеров на 2 группы – у 43 (76,3%) человек выявлена АГ I ст. с достоверным повышением САД до $145,5\pm 1,4$ мм рт.ст. и ДАД до $92\pm 0,9$ мм рт.ст. ($p<0,01$). У 11 диспетчеров (23,7%) установлена АГ II ст. с повышением ДАД до $108,6\pm 1,7$ мм рт.ст. и САД до $155,5\pm 1,4$ мм рт.ст. ($p<0,01$).

По данным СМАД, у операторов с АГ I ст. регистрировалась преимущественно диастолическая АГ: в дневное время величина ДАД составила $92,3\pm 3,6$ мм рт.ст., в отличие от ДАД группы сравнения – $73\pm 1,6$ мм рт.ст. ($p<0,01$). В ночное время у больных АГ показатели ДАД были $74,6\pm 1,1$ мм рт.ст., что на $8,5$ мм рт.ст. превышало показатели контрольной группы ($p<0,01$). Нагрузка давлением в течение суток выражалась увеличением преимущественно ИВ ДАД днем в 2,5 раза (до $77,6\pm 3,4\%$) и ночью в 1,9 раз (до $61,9\pm 5,4\%$), достоверно отличаясь от показателей здоровых лиц без АГ.

Показатели САД у больных АГ, хотя и отличались от результатов СМАД группы сравнения, незначительно превышали показатели нормы. При этом у пациентов с АГ I ст. отмечалось недостаточное снижение АД в ночной период мониторирования, что приводило к уменьшению показателя СИ САД до $12,5\pm 1\%$ и СИ ДАД до $11\pm 1,5\%$ ($p<0,05$), в отличие от здоровых лиц, у которых данные показатели составили $18,6\pm 2,3$ и $17,4\pm 2,1\%$ соответственно. У больных АГ II ст., наряду с достоверным увеличением среднесуточных показателей САД до $146\pm 2,6$ мм рт.ст. ($p<0,05$) и ДАД до $91,8\pm 2,4$ мм рт.ст. ($p<0,05$), существенно возросла нагрузка давлением: ИВ САД – $71,9\pm 5,3\%$, ИВ ДАД – до $85,6\pm 3,1\%$ ($p<0,05$), а нарушение хронобиологического ритма проявлялось достоверным уменьшением показателя СИ САД до $10,2\pm 0,6\%$ и СИ ДАД до $10,7\pm 1,5\%$ ($p<0,05$).

Проведение СМАД у работников железнодорожного транспорта показало значительное преобладание лиц с нарушением суточного ритма АД. Тип «non-dippers», отражающий отсутствие снижения АД в ночное время, выявлен у 27,3% больных АГ I ст. и 44% больных АГ II ст., тогда как у здоровых лиц группы данный вариант нарушения суточного профиля АД зарегистрирован только в 1 случае.

Нарушения липидного обмена по результатам исследования были выявлены у 78,7% операторов с АГ. Наиболее часто диагностировалась ГЛП II типа: у 30,3% обследованных ($n=16$) имела дислипидемия типа IIa с повышением ОХС и ЛПНП, у 21,2% диспетчеров ($n=12$) – дислипидемия типа IIb с увеличением уровня ТГ и повышением ОХС и ЛПНП. Изолированное увеличение уровня ТГ (ГЛП IV типа) выявлено у 3 диспетчеров. Одновременно, у 7 диспетчеров (13%) установлено изолированное снижение ЛПВП на фоне нормального уровня ОХС и ТГ, что также является фактором риска атерогенеза.

Исследование вегетативной регуляции в группе операторов, страдающих АГ, показало существенное увеличение активности симпатической нервной сис-

темы (СНС), при этом вегетативный дисбаланс усиливался по мере увеличения показателей АД. Так, у диспетчеров с АГ I ст. уменьшение парасимпатических влияний на сердечный ритм проявлялось снижением SDNN до $38,2 \pm 2,66$ мс, что было достоверно ниже, чем в группе контроля у лиц без признаков АГ ($p < 0,01$). Для операторов с АГ II ст. показатель SDNN составил $28,2 \pm 2,58$ мс, что было в 1,7 раз меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$) и в 1,4 раза меньше, чем в группе операторов с АГ I ст. ($p < 0,05$).

Аналогичная динамика наблюдалась в отношении суммарной мощности спектра (TP), который также связан с симпатoadреналовой регуляцией ритма сердца. По сравнению с контрольной группой, у операторов, страдающих АГ I ст., показатель TP уменьшался на 16,7% ($p < 0,01$), у диспетчеров с АГ II ст. – на 62% ($p < 0,01$). Увеличение тонуса СНС у пациентов с АГ также проявлялось преобладанием низкочастотных спектральных волн (LF) – до 41–43%, наряду с повышением индекса централизации (IC) у больных АГ I ст. в 1,5 раза ($p < 0,05$), и у больных АГ II ст. – в 1,6 раза ($p < 0,01$), по сравнению с здоровыми лицами аналогичного возраста.

Оценка скорости зрительно-моторных реакций у поездных диспетчеров, страдающих АГ, выявила тенденцию к ухудшению показателей СДР на красный свет при увеличении разброса результатов теста РДО. Так, у пациентов с АГ I ст. отмечено достоверное увеличение времени реагирования при выполнении теста СДР на 7,3% ($p < 0,05$), у больных АГ II ст. – на 8,2% при возрастании длительности показателя «время принятия решений» на 4,9%.

Анализ результатов теста РДО показал, что в обеих группах диспетчеров с АГ, по сравнению с группой контроля, имелась тенденция к увеличению времени опережающей реакции на предложенный стимул, что было в большей степени выражено у операторов с АГ II ст. В группе пациентов с АГ I ст. средние показатели времени опережения РДО Тср.мин. увеличились на 31,6% ($p < 0,05$), с АГ II ст. – на 44,6% ($p < 0,05$). Одновременно выявлен рост нестабильности ответной реакции – показатель СКО мин >40 мс был у 30% операторов, страдавших АГ, в отличие от группы сравнения, в которой данный показатель имели 12% лиц.

Анализ реакции запаздывания при выполнении теста РДО показал, что у диспетчеров, страдающих АГ, характерно преобладание реакции торможения на сигнал. У больных АГ II ст. значение РДО Тср.пл. в диапазоне 50–100 мс регистрировалось у 73% обследованных, а показатели СКОплюс >40 мс отмечены у 82% операторов, что было в 1,6 раза больше, чем у здоровых лиц контрольной группы.

Выявленные особенности формирования АГ у диспетчеров железнодорожного транспорта, включая выраженное напряжение регуляторных систем с преобладанием активности симпатoadреналовой системы, высокую частоту встречаемости нарушений суточного профиля АД с недостаточным снижением САД и ДАД в ночное время, частые нарушения липидного обмена с формированием атерогенных изменений липидного

спектра, позволили рекомендовать комбинированную антигипертензивную терапию с учетом многоцелевого фармакологического действия. Поездные диспетчеры, страдавшие АГ, 8 нед получали β_1 -адреноблокатор небиволол в суточной дозе 2,5–5 мг/сут и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента АПФ зофеноприл 30 мг/сут в амбулаторных условиях, без отрыва от основной производственной деятельности. Индивидуальный подбор суточной дозы препаратов осуществляли в течение первых 2 нед с учетом достижения целевого уровня АД $<140/90$ мм рт.ст. и переносимости проводимой фармакотерапии.

В результате комбинированной антигипертензивной терапии через 8 нед приема препаратов регистрировалось снижение офисных показателей САД на 17,5 мм рт.ст. (на 11%), ДАД на 7,5 мм рт.ст. с достижением целевого уровня АД у 83% пациентов.

По данным СМАД отмечено уменьшение средних значений САД и ДАД в дневной период мониторинга на 10,7 и 8,7 мм рт.ст., в ночной период исследования на 12 мм рт.ст. и 11,7 мм рт.ст. соответственно. При этом установлена нормализация показателей суточного профиля АД с увеличением степени снижения САД в ночной период с 4,4 до 13,2% и ДАД с 5,9 до 12,9%.

Контроль показателей липидного обмена через 8 нед комбинированной терапии выявил тенденцию к снижению уровня общего холестерина на 20,5%, достоверное уменьшение ЛПНП на 31,8% ($p < 0,05$) со снижением коэффициента атерогенности на 18,6% ($p < 0,05$). На фоне лечения небивололом и зофеноприлом целевой уровень показателей липидного обмена (ВНОК, 2007) достигли 75% пациентов, имевших ранее умеренные изменения показателей липидов. В случае отсутствия положительной динамики на фоне соблюдения рекомендаций по гипополипидемической диете и проводимого лечения через 2 мес к проводимой терапии добавляли препарат группы статинов.

Необходимо отметить, что на фоне приема небиволола в составе комбинированной терапии происходило снижение уровня симпатической активности, что выражалось увеличением суммарной мощности спектра TP на 19,3% ($p < 0,05$), уменьшением индекса централизации в 2,6 раза ($p < 0,05$) и уменьшение ЧСС в среднем на 10 уд/мин.

Учитывая сложность контроля скорости зрительно-моторных реакций, требующих анализ результатов выполнения нескольких различных тестов, в настоящем исследовании был разработан новый интегральный показатель – индекс психофизиологических функций (ИПФ). Расчет ИПФ базировался на определении коэффициента модификации для каждого из 5 показателей психофизиологических функций (время простой двигательной реакции, время сложной зрительно-моторной реакции на зеленый свет, время сложной зрительно-моторной реакции на красный свет, время опережения, время запаздывания при выполнении теста РДО) с последующим определением показателя ИПФ по формуле (патент №2364333), величина ИПФ у здоровых лиц ≤ 10 усл.ед.

Определение ИПФ у диспетчеров, страдающих АГ, до начала лечения показало умеренное изменение показателей психофизиологических функций. При этом расчетная величина ИПФ незначительно отличаясь от показателей ИПФ здоровых лиц, имеющих нормальный уровень АД. Так, для операторов с АГ I ст. ИПФ составил $9,2 \pm 0,5$ усл.ед., для диспетчеров с АГ II ст. $9 \pm 0,9$ усл.ед. против $8,6 \pm 0,4$ усл.ед. в группе контроля.

На фоне приема комбинированной терапии небивололом и зофеноприлом достоверных изменений в скорости выполнения тестов зрительно-моторных реакций выявлено не было. Расчетный интегральный индекс ИПФ до начала приема препаратов был в пределах $9,2 \pm 0,2$ усл.ед., на фоне терапии через 4 нед составил $9,1 \pm 0,6$ усл.ед., через 8 нед приема небиволола и зофеноприла — $9,1 \pm 0,5$ усл.ед. Полученные данные подтвердили безопасность назначения предложенной схемы терапии у лиц операторских профессий, поскольку прием лекарственных препаратов (небиволол и зофеноприл) не повлиял на состояние психомоторных функций.

Обсуждение. В результате изучения особенностей формирования АГ у лиц операторских профессий в исследовании выявлена высокая частота нарушений суточного ритма АД (до 44% больных) с преобладанием типа «non-dipper», выраженное увеличение активности симпатoadреналовых механизмов и высокая частота проатерогенных изменений липидного профиля, что требует комплексного подхода к проведению антигипертензивной терапии.

Применение комбинации препаратов небиволол и зофеноприл позволяет у больных АГ I ст. в 85% случаев достичь целевого уровня АД с одновременным улучшением показателей вегетативной регуляции. Данная комбинация препаратов также оказывает благоприятное метаболическое действие с коррекцией показателей липидного обмена, что объясняется фармакологическим эффектом препарата зофеноприл, обладающего антиоксидантным действием [11]. При этом для препарата небиволол характерна метаболическая нейтральность [7].

Основной результат выполненного исследования — это доказательство возможности длительной комбинированной антигипертензивной терапии препаратами небиволол и зофеноприл в группе лиц операторских профессий в амбулаторных условиях без отрыва от производственной деятельности, поскольку сочетание данных препаратов отрицательного влияния на профессионально значимые психофизиологические функции не оказывает. Предложенный в исследовании новый интегральный показатель (индекс психофизиологических функций) дает возможность для оценки скорости зрительно-моторных реакций у лиц операторских профессий при одновременном проведении нескольких тестов изучения психофизиологических функций (ПДР, СДР, РДО).

Установленный в исследовании факт эффективной и безопасной антигипертензивной терапии диспетчеров при комбинации препаратов небиволол и зофеноприл имеет значение для лечения АГ у лиц операторских профессий, а также представляет вклад в дальнейшее развитие «профессионально фармакологии».

Выводы

1. Формирование артериальной гипертензии у лиц операторских профессий характеризуется нарушением суточного ритма АД, выраженным увеличением активности симпатoadреналовых механизмов и высокой частотой проатерогенных изменений липидного профиля.

2. Применение комбинации препаратов небиволол и зофеноприл позволяет у больных АГ I ст. в 85% случаев достичь целевого уровня АД с одновременным улучшением показателей вегетативной регуляции, а также имеет благоприятный метаболический профиль с улучшением показателей липидного обмена.

3. Комбинированная антигипертензивная терапия препаратами небиволол и зофеноприл отрицательного влияния на профессионально значимые психофизиологические функции поездных диспетчеров не оказывает, что позволяет рекомендовать ее для длительной терапии в амбулаторных условиях без отрыва от производственной деятельности.

1. Крапивницкая Т.А., Онищенко П.И., Разолов Н.А. Человеческий фактор и безопасность полетов // Железнодорож. медицина. — 2004. — № 6–7. — С. 69–71.
2. Эльзаров А.А., Муртазов А.М., Шоенов А.Г. Медицина труда лиц опасных профессий // Медицина труда и пром. экол. — 2007. — № 5. — С. 1–6.
3. Атыков О.Ю. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов — современное состояние вопроса // Железнодорож. медицина. — 2005. — № 2. — С. 15–20.
4. Краевой С.А., Голдобин В.А., Быстров В.В. Медикаментозная терапия и безопасность движения поездов: проблема, подходы к решению // Железнодорож. медицина. — 2007. — № 11. — С. 15–16.
5. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атыкова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. — М.: МЦНМО, 2005. — 170 с.
6. Кабурова Г.А. Динамика среднего времени реакции у машинистов локомотивов на фоне приема периндоприла. Актуальные вопросы клинической железнодорожной медицины: Сб. науч. тр. сотрудников ЦКБ МПС РФ. — М., 2000. — Т. 5. — С. 71–76.
7. Воронков Ю.И., Колесниченко О.Ю., Анитов Ю.М. Новые подходы к диагностике и коррекции артериальной гипертензии у пилотов и космонавтов // Авиакосмич. и экол. медицина. — 2002. — Т. 36. № 2. — С. 45–49.
8. Довлетова Л.С., Хохлов А.Л., Долгова Л.Н., Егорова О.М. Нарушение психофизиологической адаптации у машинистов локомотивов с гипертонической болезнью (по данным автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра), принимающих небиволол и атенолол // Железнодорож. медицина. — 2007. — № 11. — С. 56–65.
9. Гутникова О.В. Динамика психофизиологических функций водителей под влиянием антигипертензивных препаратов // Железнодорож. медицина. — 2005. — № 9–10. — С. 3–19.
10. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Митичкин А.В. и др. Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической коррекции. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2008. — 266 с.
11. Заднонченко В.С., Адашева Т.В., Мащевич М.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии артериальной гипертонии: зофеноприл — класс специфические эффекты и дополнительные преимущества // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 85–92.

Ж.Г. Шанько

Опыт лечения артериальной гипертензии в сочетании с ортостатическими нарушениями у больных сахарным диабетом типа 1

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Росздрава», кафедра эндокринологии и клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. В настоящее время все большее значение принимают сочетание нескольких заболеваний, взаимоотношающихся друг друга. Одной из наиболее значимых проблем является сахарный диабет (СД) и артериальная гипертония (АГ). Наиболее частым

осложнением СД 1 типа являются диабетическая полинейропатия нижних конечностей, которая часто приводит к инвалидизации больных. Кроме того, у больных СД 1 типа в 80% случаев имеется автономная вегетативная нейропатия (АВН), тяжелым проявлением которой является ортостатическая гипотония (ОГ). Данное осложнение проявляется у больных при переходе в вертикальное положение головокружением, общей слабостью, потемнением в глазах, нарушением зрения, обморочным состоянием. Клиническое значение ортостатических нарушений при сахарном диабете значительно возрастает в случае необходимости проведения гипотензивной терапии. Известно, что при гипертонической болезни даже без исходных ортостатических нарушений у 10–15% больных под влиянием терапии развиваются ортостатические реакции. В том же случае, когда обеспечение ортостатического положения скомпрометировано автономной нейропатией, ортостатическая недостаточность способна усугублять поражение органов-мишеней. Эти нарушения обусловлены поражением автономной нервной системы, снизившей способность регулировать сосудистый тонус. В данном случае у больных СД 1 типа имеется сочетание АГ и АВН. Осложняет подбор терапии отсутствие описания возможного повреждающего действия повторяющихся эпизодов системной гипотонии на структуру и функцию сосудов. Соответственно не изучался вопрос о ангиопротективном действии препаратов, обладающих венотоническим действием.

Цель — оценить возможности коррекции ортостатических нарушений с помощью венопротектора диосмин (детралекс — название по МНН) у больных артериальной гипертензией на фоне СД 1 типа, осложненным автономной нейропатией.

Материал и методы. Обследовано 60 больных с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 1 типа, которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми.

В исследование не включались пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, с энцефалопатией иного генеза (черепно-мозговые травмы, токсические, инфекционные, острые расстройства мозгового кровообращения в анамнезе), больные с варикозной болезнью нижних конечностей. Для включения больных в исследование облигатным критерием являлось наличие ортостатических нарушений. Всем больным проводилась стандартная ортостатическая проба по Shellong. У 46(76,7%) пациентов ортостатическая гипотония имела клиническую окраску: 38(63,3%) больных предъявляли жалобы на кратковременное головокружение при вставании, умеренную слабость; у 16(26,7%) из них ортостатическая гипотония сопровождалась потемнением в глазах, 12(20%) отмечали шум в ушах. На момент исследования все больные были обучены в школе сахарного диабета. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии достигнута относительная компенсация углеводного обмена по уровню тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c). Методом адаптивной рандомизации больные были разделены

на 2 группы в зависимости от лечебного режима. По полу возрасту длительности заболевания группы были сопоставимы. 1 группа (основная) 30 пациентов, страдающие артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 1 типа в сочетании с ортостатическими нарушениями, получали инсулинотерапию, гипотензивную терапию и венопротектор диосмин (МНН — «Детралекс», фирма Servier, Франция) в дозе 1000 мг в сутки в два приема по 500 мг в течение 30 дней. 2 группа (сравнения) 30 пациентов, страдающие артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 1 типа, в сочетании с ортостатическими нарушениями, получали только инсулинотерапию и гипотензивную терапию. Все пациенты получали в качестве базисной терапии интенсифицированную инсулинотерапию и эналаприл («Эналаприл» фирмы Nemofarm, Югославия) с целью коррекции АД в дозе 2,5–20 мг. Доза препарата определялась индивидуально в зависимости от степени гипотензивного ответа. В настоящее время иАПФ считаются препаратами выбора в лечении АГ у больных СД 1 типа, которые обладают рядом преимуществ перед другими препаратами: эффективность, хорошая переносимость, протекторные свойства в отношении органов мишеней, особенно выраженный нефропротекторный эффект. Выбор детралекса определялся его значительными преимуществами перед другими препаратами этой группы, так как микронизированная форма препарата увеличивает биодоступность активного компонента детралекса, а именно: микронизированного диосмина. Интерес представляет механизм действия препарата. В эксперименте с изолированной нижней поллой веной кролика было показано, что длительность и эффективность ее сокращений под действием норадреналина повышается в присутствии детралекса. Таким образом, был сделан обоснованный вывод, что он потенцирует физиологический эффект норадреналина. Кроме флэботонического, детралекс обладает выраженным противовоспалительным эффектом. В эксперименте на животных было установлено, что он надежно блокирует синтез простагландинов PGE₂, PGE_{2a} и тромбоксана В₂, являющихся основными медиаторами воспаления. Детралекс оказывает и антиоксидантный эффект, предотвращая образование свободных радикалов — одного из важнейших факторов повреждения сосудистой стенки. В последнее время было показано, что детралекс подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, препятствует их миграции в перивазальное пространство и блокирует выброс из них токсических компонентов — цитокинов, лейкотриенов, свободных радикалов кислорода и протеолитических энзимов. Тем самым препарат оказывает прямое защитное действие на микроциркуляторную систему. Эффективность детралекса была продемонстрирована в различных научных исследованиях. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Microsoft Excel 2000», «BIOSAT», «STATISTICA 6». Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (*M*) и среднее квадратичное

отклонение (σ); при ненормальном распределении – медиана и 25, 75 перцентили. Для проверки значимости различий применялся критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и критерий Z при отсутствии нормального распределения. Нулевая гипотеза отвергалась, и различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$. Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты. В ходе исследования артериальная гипертония 1 степени выявлена – у 3 пациентов (5%), артериальная гипертония 2 степени – 36 пациентов (60%), артериальная гипертония 3 степени – у 21 пациента (35%). По полу больные распределились следующим образом: мужчин 34 (56%), женщин 26 (44%), средний возраст больных составил $40,5 \pm 12,21$ лет; длительность диабета $19,5 \pm 10,3$ лет, артериальной гипертонии $9,3 \pm 5,2$ года. До лечения 85% больных предъявляли жалобы на кратковременное головокружение при вставании, умеренную слабость; у 35% из них ортостатическая гипотония сопровождалась резкой слабостью, «потемнением в глазах», шумом в ушах, головокружением. На фоне комбинированной терапии эналаприлом и детралексом больные основной группы отмечали уменьшение признаков постуральной гипотонии. После терапии лишь 2 (3,3%) человека ощущали признаки ортостатического снижения АД. На фоне достижения хорошего антигипертензивного эффекта монотерапии эналаприлом мы не получили достоверного уменьшения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в ортостатической пробе у пациентов группы сравнения. У пациентов же основной группы на фоне вентонизирующей терапии наблюдалось достоверное уменьшение САД и ДАД в ортопробе. Так у пациентов основной группы САД на 3-й мин ортостатической пробы до лечения составляло $100,32 \pm 13,2$ мм рт.ст., у пациентов группы сравнения $100,32 \pm 14,4$ мм рт.ст. соответственно ($p=1,00$). Через месяц после проведенной терапии САД на 3-й мин ортостатической пробы составило $126,55 \pm 13,6$ мм рт.ст. у пациентов основной группы и $108,22 \pm 16,2$ мм рт.ст. у пациентов группы сравнения соответственно ($p=0,000$). Также ДАД на 3-й мин ортостатической пробы у пациентов основной группы до лечения составило $69,65 \pm 10,51$ мм рт.ст., в группе сравнения ДАД составило $72,25 \pm 11,46$ мм рт.ст. ($p=0,295$). После проведенного курса лечения ДАД на 3-й мин ортопробы составило $82,75 \pm 7,51$ мм рт.ст. в основной группе, в то время как у пациентов группы сравнения ДАД осталось практически на прежнем уровне и составило $73,54 \pm 9,50$ мм рт.ст. ($p=0,000$).

Выводы

1. У пациентов с ортостатическими нарушениями на фоне СД 1 типа и АГ, получавших только базисную терапию: инсулинотерапией в интенсифицированном режиме в комбинации с антигипертензивными

средствами достигнута нормотензия, но не достигнуто улучшение гемодинамики в АОП.

2. Использование флеботропных препаратов (детралекс) в комбинации с антигипертензивными средствами (эналаприл) у пациентов с ортостатической недостаточностью на фоне СД 1 типа и АГ способствует повышению ортостатической толерантности за счет улучшения гемодинамики в АОП.

Л.А. Ягудина¹, Л.Е. Зиганшина², А.П. Цибулькин¹

Оценка эффективности ксимедона в лечении посттравматических гнойно-воспалительных осложнений

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра клинической лабораторной диагностики (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. Механическая травма и травматический стресс сопровождаются транзиторной депрессией иммунной системы, что приводит к достаточно частым посттравматическим гнойно-воспалительным осложнениям. Последние, в свою очередь, являются причиной удлинения сроков заживления раны, увеличения времени пребывания больных в стационаре, а в неблагоприятных случаях генерализации гнойно-воспалительного процесса. Это обстоятельство диктует включение в комплекс лечебных мероприятий иммуномодулирующих лекарственных средств. Одним из отечественных препаратов с иммунотропной активностью является пиримидиновое производное – ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил- N -(β-оксоэтил)-пиримидин-2) [7]. Возможность применения ксимедона у больных в посттравматическом периоде основывается на его способности оказывать иммунокорректирующее, противовоспалительное, ранозаживляющее действие [1, 2, 6].

Цель. Исследование эффективности ксимедона в комплексе со стандартным хирургическим и консервативным лечением больных с посттравматическими гнойно-воспалительными процессами.

Материал и методы. В исследование были включены 48 пациентов с травмами опорно-двигательной системы и развившимися на их фоне посттравматическими осложнениями: гнойная инфекция мягких тканей (19 человек), остеомиелит (29 больных). У 18 пациентов осложнение протекало в тяжелой, затяжной форме, у 3 из них с развитием сепсиса.

Эффективность лечения ксимедоном оценивалась по следующим критериям: субъективные данные (самочувствие больного, изменение аппетита), объективные показатели (сроки нормализации температуры, сроки заживления раны), а также результаты иммунологического исследования пациентов до начала лечения и на сроках 10, 20 и 30 дней от начала терапии. Испытания

проводили в дизайне двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. 1-ю опытную группу (ОГ Кс) составили 23 пациента, наряду со стандартным хирургическим и консервативным лечением получавшие ксимедон в рекомендованной суточной дозе 1,5 г/сут в течение 10–30 дней в зависимости от динамики заболевания. 2-ю опытную группу (ОГ Пл) составили 25 аналогичных больных, принимавших наряду со стандартным лечением, плацебо также в течение 10–30 дней. Пациентов рандомизировали по группам с применением компьютерных таблиц случайно генерированных чисел. Целесообразность подобного метода формирования сравниваемых групп больных подтвердилась полной однотипностью исследуемых показателей до начала лечения. Воздействие лечения на иммунную систему оценивали путем исследования стандартной лейкограммы, определения дифференцировочных антигенов лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD22, оценки фагоцитарной и киллинговой активности нейтрофилов в тестах фагоцитоза и НСТ-тесте, выявления активности системы комплемента (СН50) и содержания сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM. Контрольную группу составили 34 здоровых добровольцев, у которых был проведен анализ исходного значения исследуемых иммунологических показателей. Статистическую обработку полученного материала проводили методом вариационной статистики путем сравнения средних значений различных совокупностей по критерию Стьюдента. Также использовались методы доказательной медицины: расчет относительного риска, относительной пользы, повышения относительной пользы, коэффициента ассоциации с применением четырехпольных таблиц [8].

Результаты. Клиническая эффективность лечения ксимедоном оценивалась по сокращению сроков заживления раны, по ускорению нормализации температуры тела и по улучшению субъективного самочувствия пациентов. Полное заживление раны зафиксировано у 95% пациентов ОГ Кс на сроках от 1 до 4 нед и у 60% больных ОГ Пл на сроках от 2 нед до 6 мес. Относительная польза ксимедона на раннее заживление раны составила 6,56. Повышение относительной пользы равнялось 5,56, а повышение абсолютной пользы – 0,5. Относительная польза применения препарата для ранней нормализации температуры тела составила 3,44. Повышение относительной пользы равнялось 2,44, а повышение абсолютной пользы – 0,44. Относительная польза применения ксимедона для улучшения субъективного самочувствия в ОГ Кс по сравнению с ОГ Пл составила 1,91. Таким образом, эффективность применения ксимедона при лечении больных с посттравматическими гнойными осложнениями подтвердилась положительной динамикой воспалительного процесса в ОГ Кс в 86% случаев по сравнению с ОГ Пл (56%), причем 40% пациентов второй группы не имели положительной динамики и у 1 больного (4%) наступил летальный исход. В лейкограмме пациентов уже на 10-й

и 20-й дни наблюдения отмечалось снижение абсолютного количества лимфоцитов и их процентного содержания в ОГ Пл, что, вероятно, свидетельствует о продолжающейся иммунодепрессии на фоне гнойно-воспалительных посттравматических осложнений. В ОГ Кс на данных сроках наблюдения показатели лимфоцитов оставались в пределах нормы. На 30-й день лечения в ОГ Пл процентное содержание лимфоцитов повысилось по сравнению с ОГ Кс, а абсолютные цифры вернулись к норме. По-видимому, относительный лимфоцитоз у этих больных носил компенсаторный характер. Показатели комплемента значимо не отличались от данных клинических здоровых лиц и не имели выраженной динамики на фоне лечения, из чего можно сделать вывод о малой информативности этого теста в мониторинге лечения посттравматических гнойно-воспалительных осложнений. Количество фагоцитирующих нейтрофилов до начала лечения в обеих группах соответствовало норме, тогда как поглощательная активность каждой отдельной клетки (фагоцитарное число) была снижена (3,8 и 3,4 микробных тел на клетку соответственно). На 10-й день лечения в ОГ Кс фагоцитарное число восстановилось до нормы (4,4 микробных тел на клетку), тогда как в ОГ Пл оставалось на прежнем уровне (3,4 микробных тел на клетку). На 20-й день наблюдения в ОГ Пл отмечалась отрицательная динамика: фагоцитарное число снизилось до 2,6 микробных тел на клетку. Показатели больных ОГ Кс, достигнув нормы на предыдущем сроке наблюдения, уже не изменялись. На 30-й день лечения фагоцитарное число в ОГ Пл оставалось сниженным (2,9 микробных тел на клетку). Киллинговая активность нейтрофилов оценивалась в НСТ-тесте. До начала лечения киллинговая активность клеток была в пределах нормы в обеих группах: индуцированный НСТ-тест 49,4% и 53,2% соответственно. На 10-й, 20-й и 30-й дни наблюдения в ОГ Кс показатели индуцированного НСТ-теста повысились (57,1%, 52,5%, 67,8% соответственно), тогда как в ОГ Пл отмечалась отрицательная динамика индуцированной киллинговой активности на тех же сроках наблюдения: 55,2%, 42,0% и 40,0% соответственно. Таким образом, применение ксимедона привело к активации киллинговой активности нейтрофилов адекватно гнойно-воспалительному процессу, тогда как в ОГ Пл отмечалось постепенное истощение функционального резерва клеток вплоть до 30-го дня исследования. Оценка состояния гуморального иммунитета проводилась путем подсчета количества В-лимфоцитов периферической крови по дифференцировочному антигену CD22 и по выработке сывороточных иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM. До начала лечения относительное и абсолютное количество CD22 клеток достоверно не отличалось от нормы в обеих группах (13,9% и 12,7% соответственно). В процессе лечения на всех сроках наблюдения количество В-лимфоцитов в ОГ Кс оставалось стабильным (13,8% – 10,7% – 10,8% на 10-й, 20-й и 30-й дни лечения), тогда как в ОГ Пл на 30-й день отмечалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества

В-лимфоцитов до 7,0%. Показатели сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM изменялись разнонаправлено у отдельных пациентов в зависимости от нозологии гнойно-воспалительного осложнения, сроков наблюдения, продолжительности приема ксимедона, тогда как средние показатели в обеих группах обследованных не отличались от нормальных значений. Лечение ксимедоном не привело к существенным изменениям показателей гуморального иммунитета, поскольку они уже были в пределах нормы. Показатели Т-клеточного звена иммунитета оценивали по содержанию в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих дифференцировочные антигены CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-цитотоксические) и иммунорегуляторному индексу (соотношение CD4/CD8). Посттравматические гнойно-воспалительные осложнения, как известно, развиваются на фоне стойкого угнетения Т-клеточного иммунитета [9, 10], поэтому абсолютное количество CD3 лимфоцитов было значимо снижено и в ОГ Кс, и в ОГ Пл до начала терапии ($0,654 \times 10^9/\text{л}$ и $0,695 \times 10^9/\text{л}$). На 20-й и 30-й дни лечения выявилась существенная разница между двумя исследуемыми группами. Абсолютное количество CD3 клеток в ОГ Кс не только восстановилось, но и значительно превысило уровень здоровых лиц: $1,455 \times 10^9/\text{л}$ на 20-й день и $1,149 \times 10^9/\text{л}$ на 30-й день лечения, тогда как в ОГ Пл количество этих клеток восстановилось до нормы: $1,009 \times 10^9/\text{л}$ на 20-й день и $0,923 \times 10^9/\text{л}$ на 30-й день. Такое повышение Т-лимфоцитов на стадии реконвалесценции воспалительного процесса является, по-видимому, компенсаторным и было описано ранее другими авторами [3–5]. Содержание в периферической крови CD4 клеток до начала терапии в обеих группах было снижено по абсолютному количеству ($0,473 \times 10^9/\text{л}$ и $0,472 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). На 30-й день лечения разница в содержании CD4 лимфоцитов в 2 группах стала очевидной. В ОГ Кс достоверно возросло и относительное, и абсолютное содержание Т-хелперов, тогда как в ОГ Пл отмечалось падение относительного и абсолютного количества CD4 лимфоцитов ниже нормы. Выявилась достоверная разница между показателями 2 групп: $0,922 \times 10^9/\text{л}$ и $0,533 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Количество Т-цитотоксических лимфоцитов существенно не зависело от лечения ксимедоном, поскольку было в пределах нормы даже в разгар клинических проявлений гнойно-воспалительного посттравматического осложнения. Одним из наиболее показательных тестов контроля эффективности лечения ксимедоном больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями явился иммунорегуляторный индекс. Соотношение CD4/CD8 до начала лечения было снижено в обеих группах: 1,35 и 1,38 соответственно. Эффект лечение ксимедоном проявился, начиная с 20-го дня применения. В ОГ Кс произошло повышение показателя выше уровня здоровых лиц (1,55), тогда как в ОГ Пл продолжилось падение иммунорегуляторного индекса (1,34). На 30-й день наблюдения разница показателей сохранялась и была статистически достоверна: 2,096 и 1,44 соответс-

твенно. Итак, выявлена высокая эффективность ксимедона при лечении больных с посттравматическими гнойными осложнениями. Клиническая эффективность препарата показана по повышению относительной пользы на ускорение нормализации температуры тела, на сокращение сроков заживления раны, по отсутствию летальности в ОГ Кс. Улучшение клинического состояния пациентов подтверждалось нормализацией лабораторных тестов. Ксимедон приводил к выраженной стимуляции клеточного иммунитета, выражающейся в увеличении абсолютного количества CD3 лимфоцитов, повышении и относительного, и абсолютного содержания CD4 клеток и особенно значительным возрастанием иммунорегуляторного индекса по сравнению с ОГ Пл и контрольной группой здоровых лиц. Также ксимедон восстанавливал фагоцитарную и киллинговую активность нейтрофилов. Лечение ксимедоном оказывало нормализующее влияние на показатели гуморального иммунитета: количество В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM. Иммунокорректирующий эффект ксимедона выявлялся при длительном применении препарата, не ранее, чем на 20-й день. Положительная динамика была стойкой, сохраняющейся до выписки больных из стационара.

Выводы

1. Ксимедон оказывает иммунокорректирующее влияние у пациентов с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями, выражающееся нормализацией активности гуморального иммунитета, фагоцитарного звена и повышением абсолютного количества CD3, CD4 лимфоцитов, возрастанием иммунорегуляторного индекса.

2. Клиническая эффективность применения ксимедона в лечении больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями выражается сокращением сроков нормализации температуры тела, ускорением заживления раны и полноценной ликвидацией гнойно-воспалительного процесса.

1. Горбунов С.М. Результаты экспериментальных исследований ксимедона // Сборник научных трудов ИОФХ им. А.Е. Арбузова КФАН СССР, КГМИ. – Казань, 1986. – С. 26–30.
2. Измайлов С.Г. Ускорение заживления ран под действием нового препарата пиримидинового ряда ксимедона: Обзор / Казан. мед. журн. – 2000. – № 5. – С. 422–426.
3. Кисткин А.И. Эффективность озонотерапии и АУФОК в комплексном лечении больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями: Дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2009. – 111 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: иммунопатогенез тяжелого сепсиса // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 3. – С. 42–46.
5. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / Под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Регистр лекарственных средств России. – 2009. – вып. 17. – 1440 с.
7. Резник В.С., Пашикуров Н.Г. Взаимодействие окси- и меркаптопиримидинов с этилен- и пропиленхлоргидринами // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1966. – № 9. – С. 1613–1617.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа-Сфера, 1998. – 345 с.
9. Ягудина Л.А. Критерии оценки эффективности лечения ксимедоном больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями // Тезисы докладов научной-практической конференции молодых ученых. – Казань, 2004. – С. 61–62.
10. Ягудина Л.А. Ксимедон эффективен в комплексном лечении больных с посттравматическими гнойно-воспалительными осложнениями // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – № 2. – С. 94–96.

К.К. Яхин, Т.Р. Газизуллин

Предикторы индивидуальной чувствительности к терапии параноидной шизофрении атипичными нейролептиками (на примере сертиндола и арипипразола)

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра психиатрии (Россия)

Актуальность. За последние пятнадцать лет в арсенале врачей-психиатров появилось большое число препаратов нового поколения, применяющихся в лечении шизофрении – атипичных нейролептиков. Эффективность и безопасность данных препаратов четко обосновывается результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), однако данное проецирование на клиническую практику не представляется возможным.

Во-первых, при РКИ представлена «идеальная» выборка больных в соответствии с критериями включения и исключения (возрастные ограничения, отсутствие конкурентных заболеваний, сопутствующей терапии и прочее), что исключено в условиях лечебного использования препарата.

Во-вторых, в большинстве случаев, при РКИ используется только нозологический подход (чаще по критериям DSM-IV, а не МКБ-10) и игнорируются особенности клиники заболевания в зависимости от ведущей клинико-психопатологической симптоматики, длительности заболевания, формы и типа течения шизофрении, прочих социальных, гигиенических, общесоматических факторов, которые, безусловно, вносят весомый вклад в формирование терапевтического ответа на проводимое лечение [Аведисова А.С., 2005].

Перспективными в данном направлении могут оказаться исследования терапевтической эффективности атипичных нейролептиков, приближенных к естественным условиям (или натуралистических исследований), позволивших сформулировать более точные клинические показания к применению данными препаратов [Аведисова А.С., 2005].

Таким образом, вопрос о разработке прогнозирования индивидуального лечения шизофрении остается наиболее актуальным и малоизученным на современном этапе развития психофармакотерапии. Литературные сведения, где бы обобщено и систематизировано рассматривались основные предикторы эффективности психофармакотерапии атипичными нейролептиками, как одного из основных методов лечения шизофрении, в настоящее время недостаточны.

Основной целью исследования являлось выявление предикторов индивидуальной чувствительности к лечению атипичным нейролептиком у больных с параноидной шизофренией в ходе кратковременной курсовой терапии в условиях психиатрического стационара. В качестве препаратов-представителей этого класса, на примере которых проводилось исследова-

ние, были выбраны сертиндол (сердолект, компания «Лундбек», Дания) и арипипразол (абилифай, «БМС», США), как наиболее современные и уже доступные к практическому применению в условиях психиатрического стационара.

Материал и методы. Исследование проводилось с 2006 по 2010 г. на базе 6-го и 8-го мужских отделений РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ.

В исследовании участвовали пациенты мужского пола в возрасте от 16 до 65 лет с диагнозом «параноидная шизофрения».

Критерии включения

1. Наличие информированного согласие от пациента на участие в данном исследовании.

2. Верифицированный диагноз параноидной формы шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10 с эпизодическим и непрерывным типом течения, являющийся ведущим в психическом состоянии больного на время исследования.

3. Наличие в психическом состоянии больного обострения заболевания или неполной ремиссии.

4. Резистентность к предыдущим схемам лечения.

Все пациенты перед назначением терапии прошли соматоневрологическое обследование: общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, консультации терапевта и невропатолога.

В анализируемую выборку были включены 69 пациентов, принимавших сертиндол и 73 больных, принимавших арипипразол.

Одним из основных методов исследования в данной работе был клинико-анамнестический, который включал в себя целенаправленный и систематизированный сбор анамнестических сведений, касающихся основных демографических, социальных, гигиенических, общесоматических сведений, а также истории болезни у больного.

Для квалификации ведущей клинико-психопатологической симптоматики и ее динамики в ходе терапии применялся клинико-психопатологический метод. Для стандартизированной оценки клинической симптоматики применялась Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A., 1987, русская версия – Мосолов С.Н., 2001).

Все пациенты получали комплексную психофармакотерапию, направленную на лечение ведущих психопатологических нарушений, улучшение их клинического состояния, повышение качества жизни. В качестве антипсихотической терапии назначались сертиндол или арипипразол, которые использовались в монотерапии как осевые препараты, на фоне которых, при необходимости, дополнительно применялись транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, небольшие дозы корректоров, соматотропные препараты, но не нейролептики. Средняя терапевтическая доза сертиндола составила $16,23 \pm 3,11$ мг, арипипразола – $25,96 \pm 6,60$ мг. Продолжительность курсовой терапии

составляла 70 дней. Динамика состояний пациентов велась на 1, 7, 14, 28, 42, 56, 70 дни терапии, в течение первых 5 дней проводился мониторинг жизненно важных функций (АД, пульс). Средняя продолжительность исследования для пациентов, принимавших сертиндол составила $59,97 \pm 12,24$ дней, принимавших арипипразол – $58,00 \pm 12,87$ дней.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 (Copyright Microsoft Corporation) и Statistica 6,0 (Copyright StatSoft Inc.). Статистическая значимость определялась при помощи непараметрического критерия Стьюдента, которая считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты. В соответствии с полученными нами результатами изменения суммарного балла шкалы PANSS в ходе терапии препаратами, выявлено, что от общего числа обследованных больных, получавших сертиндол, 43% (29 пациентов) – респондеры (редукция общего суммарного балла PANSS в 20% и более); у них наблюдался терапевтический ответ в виде редукции шизофренической симптоматики, не достигший ранее при лечении традиционными нейролептиками, и 57% (40 пациентов) – нонреспондеров, эффективность лечения сертиндолом у которых была незначительной (редукция общего суммарного балла PANSS 19% и менее). Среди пациентов, принимавших арипипразол, 56% (40 пациентов) – респондеров и 44% (33 пациента) – нонреспондеров.

Средняя доза сертиндола для респондеров составила – $14,20 \pm 3,46$ мг, нонреспондеров – $15,17 \pm 3,70$ мг ($p > 0,05$). Респондеры принимали арипипразол в средней дозе – $26,36 \pm 6,43$ мг, нонреспондеры – $25,63 \pm 6,73$ мг ($p > 0,05$).

В группе пациентов, принимавших сертиндол, средний биологический возраст пациентов-респондеров и нонреспондеров приходился на конец третьего десятилетия жизни и составил, соответственно, у респондеров – 37,72 лет, у нонреспондеров – 39,50 лет. Несмотря на старший возраст пациентов-нонреспондеров, говорить о его достоверном отличии от возраста респондеров не приходится ($p > 0,05$). Также не наблюдается достоверных отличий между сравниваемыми группами пациентов по среднему возрасту начала заболевания (респондеры – 24,52 года, нонреспондеры – 22,03, $p > 0,05$), которое попадает на первую половину второго десятилетия жизни (хотя пациенты-нонреспондеры были более молодого возраста). Фактор длительности заболевания, согласно нашим результатам, уже имеет достоверное различие в сравнении между респондерами и нонреспондерами; так у пациентов-респондеров он составил 13,41 лет, у пациентов-нонреспондеров – больше чем на 4 года – 17,92 лет ($p = 0,05$). Среди пациентов группы сертиндола выявлено, что частота зарегистрированных случаев наследственной отягощенности по эндогенным психическим заболеваниям (имелись ввиду случаи шизофрении, биполярного аффективного расстройства, шизоаффективного психоза, шизотипического расстройства у родственников 1–2 колена) среди пациентов – нонреспондеров была значительно

выше, чем у респондеров (50,0% и 24,14%, соответственно, $p \leq 0,05$). Наличие психических отклонений до постановки диагноза шизофрении, не выходящих за границы личностных аномалий (психопатический преморбид), отмечалось также несколько чаще у нонреспондеров (57,5%, 23 пациента), чем у респондеров (51,72%, 15 пациентов), однако достоверное отличие по данному параметру не выявлено ($p > 0,05$).

Исследование по данным из поликлинических карт о продолжительности госпитализаций (в днях), ремиссий, или продолжительность периода между госпитализациями (в месяцах), общего числа предшествующих госпитализаций (включая госпитализации в дневные стационары) не показало статистически достоверных различий между группами респондеров и нонреспондеров ($p > 0,05$), несмотря на то, что у нонреспондеров группы сертиндола средние значения случаев госпитализаций (нонреспондеры – $15,46 \pm 15,24$, респондеры – $11,90 \pm 10,73$) и их продолжительности (нонреспондеры – $71,49 \pm 56,51$ дня, респондеры – $69,17 \pm 53,11$ дня) были выше, а продолжительности ремиссионных периодов (нонреспондеры – $6,52 \pm 5,09$, респондеры – $8,13 \pm 4,7$) – ниже.

Распространенность фактора соматической и наркологической отягощенности у пациентов, принимавших сертиндол, оказалась относительно одинаковой как среди респондеров (51,72%, 15 человек), так и нонреспондеров (42,5%, 17 человек), $p = 0,26$.

Социальная поддержка (наличие качественного контроля над больным его родственниками и близкими, обеспечения комплаентности на амбулаторном этапе, бытовое обеспечение; проживание, одежда, питание, создание благоприятного психологического окружения) у пациентов, принимавших сертиндол, составила 82,76% (24 пациента) для респондеров и 70,0% (28 пациентов) для нонреспондеров, где $p = 0,14$.

Большинство пациентов группы сертиндола не имели определенного занятия, т.е. не учились и не работали, в большинстве случаев находились дома под контролем семьи, выполняли элементарные бытовые обязанности. Таких пациентов среди респондеров – 75,86% (22 пациента), нонреспондеров – 87,5% (35 пациентов), достоверных различий по данному параметру между сравниваемыми группами также не наблюдается. Меньшая часть пациентов, принимавших сертиндол, продолжали обучаться в учебных заведениях, имели определенную занятость (во всех случаях – неофициальную). Среди респондеров данных пациентов было 7 человек (24,14%), нонреспондеров – 5 человек (12,5%), $p > 0,05$.

Распространенность инвалидности была значительно выше у пациентов-нонреспондеров (респондеры – 18 человек, 62,07%, нонреспондеры – 32 пациента, 80,0%, где $p = 0,04$), что объяснимо наличием у данной категории пациентов более грубых социально-трудовых дезадаптирующих изменений вследствие тяжести их клинического состояния.

Распространенность высшего и среднего специального образования у респондеров и нонреспондеров группы сертиндола существенно не отличалась.

Среднее специальное образование (техническое, во всех случаях) имели 10 и 19 пациентов обеих терапевтических групп, соответственно, что составляет 41,38% от общего числа респондеров и 47,5% нонреспондеров, $p > 0,05$.

Высшее образование было у 9 респондеров (31,03%), 15 нонреспондеров (37,5%), где также $p > 0,05$. Среднее образование (в том числе неполное среднее) получили 10 пациентов-респондеров (34,48%) и 6 нонреспондеров (15,0), $p \leq 0,05$, что показывает его достоверное преобладание среди респондеров.

Результаты исследования социально-гигиенических параметров для пациентов, принимавших арипипразол, показали, что имеется достоверное различие между респондерами и нонреспондерами по биологическому возрасту ($p \leq 0,05$); так, средний возраст респондеров составил 33,08 года, а нонреспондеров – 38,68 года, соответственно, и по длительности болезни; респондеры – 10,86 года, нонреспондеров – 17,57 года ($p \leq 0,05$). Дебют заболевания приходился в обеих группах на начало второго десятилетия жизни (респондеры – 22,22 года, нонреспондеры – 21,1 года, $p > 0,05$).

Среди пациентов, респондеров и нонреспондеров, принимавших арипипразол, не имели существенных различий ($p > 0,05$) такие параметры как наследственная отягощенность по эндогенным заболеваниям, наличие психопатического черта в преморбиде, длительность госпитализаций и их общее количество, продолжительность ремиссий, а также соматоневрологическая отягощенность.

Социальная поддержка была квалифицирована среди 36 респондеров (90%) и 23 нонреспондеров (69,69%), что показывает достоверную разницу в данных показателях ($p \leq 0,05$).

Также как и в предыдущей терапевтической группе, большинство пациентов, принимавших арипипразол, не работали или не учились, являясь инвалидами здоровья по психическому расстройству. Среди респондеров незанятыми были 36 человек (90%), а среди нонреспондеров – все пациенты; 33 пациента (100%), что говорит о достоверном отличии по этому параметру между данными группами ($p \leq 0,05$). Показатели инвалидизации у нонреспондеров были значительно выше, чем у респондеров (респондеры – 28 человек, 70,00%, нонреспондеры – 28 человек, 84,84%, $p \leq 0,05$). Среди пациентов, группы арипипразола, распространенность среднего и высшего образования были примерно в одинаковых соотношениях ($p > 0,05$). Среднее специальное образование достоверно чаще присутствовало у пациентов-респондеров (респондеры – 16 человек, 40,00%, нонреспондеры – 6 человек, 18,18%, $p \leq 0,05$).

У респондеров группы сертиндола большее число пациентов было с ведущим галлюцинаторно-параноидным синдромом (11 пациентов, 37,9%). Вторым по частоте у данной группы больных был аффективно-параноидный синдром (8 пациентов, 27,7%). Острый бредовый и полиморфный дефицитарный синдромы встречались с одинаковой частотой (по 4 пациента, 13,8%), также как кататоно-параноидный и развернутый парафренный синдромы (по 1 пациенту, 3,4%).

Среди пациентов-нонреспондеров, получавших сертиндол, преобладали полиморфные дефицитарные нарушения (22 пациента, 55%), далее – галлюцинаторно-параноидный синдром (наблюдался у 9 пациентов, 22,5%), аффективно-параноидный синдром (6 пациентов, 15%). Самой низкой по частоте в данной группе пациентов была кататоно-параноидная (2 пациента, 5%) и развернутая парафренная симптоматика (1 пациент, 2,5%). Таким образом, распределение по основным психопатологическим синдромам (кроме кататоно-параноидного) среди пациентов-респондеров и нонреспондеров имеет достоверное различие ($p \leq 0,05$).

У пациентов-респондеров, получавших арипипразол, самыми распространенными были аффективно-параноидный и галлюцинаторно-параноидный синдромы, представленные с одинаковой частотой; по 15 пациентов (37,5%). Полиморфные дефицитарные нарушения, следующие по частоте, наблюдались у 7 пациентов, 17,5%. Острый бредовый синдром в психическом статусе был ведущим у 2 пациентов, 5%, кататоно-параноидный – у 1 пациента, 2,5%. Пациентов с клиникой парафренного синдрома в этой группе не было (0%).

Для пациентов-нонреспондеров группы арипипразола самыми частыми были полиморфные дефицитарные нарушения (встречались у 13 пациентов, 39,3%), вторым по распространенности – галлюцинаторно-параноидный синдром (9 пациентов, 27,3%). Кататоно-параноидный и аффективно-параноидный синдромы были ведущими у 6 пациентов или 18,2% и 5 пациентов или 15,2% соответственно.

Выводы

1. Использование сертиндола и арипипразола для лечения больных с шизофренией в условиях стационара с относительной терапевтической резистентностью показало их достаточную эффективность – доля респондеров среди пациентов, принимавших сертиндол составила 43%, арипипразол – 56%.

2. Среди биологических характеристик предикторами положительного терапевтического ответа на терапию данными препаратами может быть начало заболевания, приходящееся на начало второго десятилетия жизни с длительностью болезни до 10 лет, с текущим биологическим возрастом до 33 лет, а также отсутствие наследственной отягощенности по эндогенным психическим заболеваниям.

3. По социально-гигиеническим параметрам предикторами эффективности могут считаться наличие социальной поддержки со стороны окружающих лиц, сохранение навыков к профессиональной деятельности и занятость пациента (учеба или работа) на амбулаторном этапе, более высокий уровень образования.

4. В обеих терапевтических группах, группа респондеров характеризуется преобладанием среди больных острой бредовой, аффективно-бредовой, галлюцинаторно-параноидной симптоматики, а группа нонреспондеров – полиморфным дефицитарным и кататоно – параноидным синдромом.

1. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13 (2). – P. 261–276.
2. Аведисова А.С. Новые проблемы психофармакотерапии. – М., 2005. – 205 с.
3. Ануфриев А.К. и др. Глоссарий психопатологических синдромов и состояний. – М., 1990. – 107 с.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001 – С. 35–38.

Качественное (рациональное) использование лекарственных средств

А.З. Зурдинов, Т.С. Сабилова, Н.К. Ташбулатова, М. Муратова

Использование патентованных и генерических лекарственных препаратов врачами центров семейной медицины в Кыргызстане

Общественное объединение «Кыргызское общество за безопасное и рациональное использование лекарств», Бишкек (Кыргызская Республика); Health Action International, Амстердам (Нидерланды)

Актуальность. Концепция рационального использования лекарств (РИЛС) – неотъемлемая часть политики любого государства в области здравоохранения. РИЛС требует того, чтобы пациенты получали лечение, соответствующее их клиническим потребностям, в дозах, которые отвечают их индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени и по самой низкой цене для них и общества.

Чтобы четко представить себе всю сложность проблемы РИЛС и выбора персонального лекарства (П-лекарства) для конкретного пациента, следует отметить, что в Кыргызстане в настоящее время зарегистрировано более 4 тыс. лекарственных препаратов, при этом в крупных аптеках Бишкека постоянно имеются в продаже 3–5 тыс. наименований лекарственных препаратов.

Одним из главных требований, предъявляемых к фармакотерапии на современном этапе, является ее фармакоэкономическая (затратная) эффективность, которая определяется 3 основными факторами: *эффективность, безопасность и стоимость* лечения. Таким образом, в идеале врач, назначая лекарственное средство (ЛС) конкретному пациенту, должен выбирать из множества терапевтических и генерических аналогов лекарственный препарат (ЛП) с оптимальным соотношением вышеперечисленных параметров. Однако в реальной медицинской практике это сделать крайне трудно вследствие ряда объективных и субъективных причин.

Недостаточность финансирования системы здравоохранения из бюджета страны, низкие доходы большинства населения Кыргызстана делают особенно

острой проблему экономической доступности лекарств и их рационального использования.

Кыргызстан стал первой страной в регионе, которая начала проводить программу по возмещению расходов на приобретение лекарств пациентам на амбулаторном уровне. В 2000 г. Фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) начал внедрять Дополнительную программу обязательного медицинского страхования (ДП ОМС), согласно которой пациент имеет право на частичное возмещение расходов по приобретению ЛС, предназначенных для лечения определенного списка заболеваний. В настоящее время в Кыргызстане работают две государственные программы льготного лекарственного обеспечения – Программа государственных гарантий (ПГГ) и Дополнительная программа ОМС (ДП ОМС), а для жителей столицы страны дополнительно из средств городского бюджета реализуются еще 2 программы – программа адресной социальной помощи и программа обеспечения лекарствами льготной группы населения [1].

Теоретически, если исходить исключительно из наличия льготных программ лекарственного обеспечения, которые заложили основы для улучшения доступности ЛС и наличия лекарств на фармацевтическом рынке страны, в Кыргызстане обеспечивается практически всеобщий доступ к лекарственной терапии, но на практике далеко не все люди, страдающие какими-либо заболеваниями, имеют доступ к необходимым лекарствам и получают оптимальную лекарственную терапию.

Существует ряд причин, объясняющих такую ситуацию: ненадлежащее использование лекарств врачами; низкая информированность населения о существующих программах льготного лекарственного обеспечения, отсутствие надлежащего уровня консультирования и информирования пациентов; проблемы с бесперебойной поставкой в страну ЛП некоторых фармакологических групп (противоэпилептические, антидиабетические препараты и др.); отсутствие дополнительной поддержки больным (социальной, психологической).

На наш взгляд, одна из самых существенных причин недостаточной доступности ЛС для населения страны – предпочтительное использование в лекарственной терапии, как медицинскими работниками, так и потребителями лекарств, патентованных ЛП, хотя правительственные программы, в том числе Национальная лекарственная политика Кыргызской Республики, официально пропагандируют использование препаратов – генериков.

У медработников имеются свои причины выписывать ЛС определенных фармацевтических компаний вместо более дешевых препаратов-генериков. Ранее нами было показано, что в ЦСМ г. Бишкек около 60% врачей каждую неделю имеют контакты с медпредставителями. Врачи ЦСМ, расположенных в отдаленных районах Кыргызстана, контактируют с медпредставителями фармацевтических компаний примерно 1 раз в полгода. Около 50% врачей, работающих в ЦСМ, получали от медпредставителей предложения о сотрудничестве, подарки

или денежное вознаграждение, что указывает на существование проблемы конфликта интересов и неэтичного продвижения лекарственных средств в Кыргызстане [2]. Население часто просто не верит, что более дешевые препараты – генерики могут быть хорошего качества и также эффективны, как патентованные ЛС.

Как известно, Кыргызстан входит в пятерку стран среди СНГ, где сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности среди мужчин. Кыргызстан занимает лидирующую позицию по смертности от инсульта среди стран СНГ.

Цель – изучение назначения врачами ЦСМ в Кыргызстане патентованных и генерических лекарственных препаратов, используемых при лечении гипертонической болезни.

Материал и методы. С мая по сентябрь 2009 г. при поддержке международной программы по здравоохранению (Health Action International) в 6 ЦСМ Кыргызстана проводились семинары-тренинги по вопросам РИЛС. Для оценки ситуации до и после указанных семинаров нами проведен анализ рецептов на ЛС, выписанных врачами ЦСМ для лечения гипертонической болезни по Дополнительной программе ОМС по базе данных ФОМС. Исследование проводилось в ЦСМ № 4 и № 12 Бишкека, а также в ЦСМ Жети-Огузского, Чуйского, Кочкорского и Токтогульского районов Кыргызстана.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования было проанализировано 5140 рецептов, которые были выписаны пациентам с диагнозом ГБ по ДП ОМС.

Анализ выписанных рецептов показал, что большинство рецептов на ЛП врачами ЦСМ Кыргызстана выписываются под международным непатентованным наименованием (МНН), прежде всего это относится к практике врачей ЦСМ Бишкека. Так, в ЦСМ № 12 процент выписки ЛП для лечения ГБ под МНН колебался от 92,8 до 100, в ЦСМ №4 этот показатель составлял 99,6–100%. Другая ситуация наблюдалась в регионах. До проведения семинаров-тренингов больше всего ЛП под торговыми наименованиями выписывали врачи ЦСМ Токтогульского района (86,5%) и Чуйского ЦСМ (18,2%). После проведенных семинаров была отмечена положительная динамика выписки рецептов на ЛП для лечения пациентов с ГБ под МНН: в Токтогульском ЦСМ – с 13,5 до 99,8%, Чуйском ЦСМ – от 81,8 до 100%.

Далее мы провели анализ структуры выписанных рецептов на ЛП для лечения пациентов с ГБ, входящих в Перечень лекарств по Дополнительной программе ОМС. Данный анализ показал, что наибольшее количество рецептов было выписано на эналаприл – в ЦСМ № 12 – 35,4% из всех рецептов на гипотензивные препараты, ЦСМ № 4 – 57,4%, Чуйском ЦСМ – 42,8%, в Токтогульском ЦСМ – 53,6%, в Кочкорском ЦСМ – 42,0%, в Жети-Огузском ЦСМ – 48,9%. Причем в Токтогульском ЦСМ 14,7% рецептов были выписаны на препарат под торговым наименованием эднит. После проведенных семинаров в Жети-Огузском, Кочкорском и Токтогульском ЦСМ отмечался четко выраженный рост выписки рецептов на эналаприл под МНН. Так, в

Токтогульском ЦСМ было выписано всего 880 рецептов на эналаприл, из них 638 (72,5%) рецептов на ЛП под МНН и 189 (27,5%) рецептов на эднит. Анализ выписки рецептов поквартально показал увеличение выписки рецептов под МНН с 3,6% (I квартал) – 28,5% (II квартал) – 29,5% (III квартал) и уменьшение выписки рецептов на эднит – с 12,4% в I квартале, 6,1% – во II квартале, до 3% в III квартале. По Чуйскому ЦСМ также отмечалось снижение выписки рецептов на ЛП под торговыми наименованиями, в частности эднита. Если в начале года выписывалось 10–19 рецептов в месяц, то после проведения семинаров-тренингов их число постепенно было сведено к 0.

Далее нами был проведен анализ отпуска ЛП по рецептам, выписанным пациентам с ГБ врачами по ДП ОМС. Анализ отпущенных ЛП в аптеках показал, что во всех регионах Кыргызстана в аптеках чаще отпускался эднит. Так, по рецептам на эналаприл, выписанным врачами ЦСМ № 12 Бишкека, не было отпущено ни одного генерического препарата; в Кочкорском районе по льготным рецептам на эналаприл было реализовано лишь 0,2% препаратов-генериков. Исключение составил Жети-Огузский район, где доля отпущенных генерических препаратов преобладала над патентованными.

На индапамид всего было выписано 339 рецептов, из них лишь 2 (0,6%) на индап, больше всего рецептов на индапамид было выписано в ЦСМ № 4 Бишкека. Анализ отпущенных ЛП по рецептам на индапамид в аптеках показал, что отпуск фармацевтами в аптеках идет в основном дорогих ЛП, в частности индапа. Так, в ЦСМ № 4 Бишкека было выписано 244 рецепта на индапамид, а отпущено в аптеках 234 (95,9%) индапа и лишь 8 (3,3%) индапамида.

Анализ выписки рецептов на эналаприл и индапамид и их отпуска в аптеках показал, что эднит и индап активно продвигаются в Кыргызстане как препараты-бренды, стоимость которых в разы превышает стоимости эналапирила и индапамида.

Выводы

1. Проведение семинаров-тренингов по вопросам РИЛС с врачами в ЦСМ Кыргызстана способствовало увеличению выписки рецептов на препараты из группы антигипертензивных средств под международными непатентованными наименованиями.

2. Несмотря на то что врачами ЦСМ Кыргызстана были выписаны рецепты на ЛП для лечения ГБ под МНН, в аптеках по этим рецептам фармацевтами отпускались дорогостоящие препараты под торговыми наименованиями, а не препараты-генерики.

3. Выявленная ситуация является следствием работы фармацевтических компаний по продвижению лекарств, направленной не только на медработников ЛПО, но и на сферу розничной торговли лекарствами. Особенно это заметно в Бишкеке, где сконцентрировано население Кыргызстана, которое может позволить себе купить более дорогие лекарства.

Таким образом, конфликт интересов между усиленным стимулированием продаж на фармацевтическом

рынке и концепцией рационального использования лекарств все больше усугубляется. В стране с высоким уровнем бедности это приводит к нарушениям принципов РИЛС — сегодня у больного есть деньги купить дорогое лекарство, а завтра нет — отсюда прерывистое лечение артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и других заболеваний, требующих пожизненной лекарственной терапии.

Проведенные исследования показывают необходимость продолжения работы как с врачами, так и с фармацевтами и пациентами по вопросам РИЛС, продвижения лекарств в рамках стратегии использования препаратов — генериков, поскольку выведение на рынок генерических препаратов и более широкое их применение является ключевой мерой по уменьшению расходов на лекарственные средства и основным способом повышения доступности лекарственных средств.

1. Закон Кыргызской Республики «О медицинском страховании граждан в Кыргызской Республике» от 28.12.2006 № 208.
2. Зурдинов А.З., Сабирова Т.С., Ташибулатова Н.К. Проблемы взаимоотношения медицинских представителей фармацевтических компаний и врачей в Кыргызстане // Вестн. Кыргызско-Российского (славянского) Университета. — 2010. — № 7. — С. 18–22.

Т.П. Пастухова

Политика использования антибактериальных средств в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ГУЗ «Областная детская клиническая больница № 1», Екатеринбург (Россия)

Актуальность. Одной из актуальных проблем выхаживания новорожденных, и особенно недоношенных детей, является ранняя диагностика бактериальных инфекций, а также рациональное использование антибактериальных препаратов. Необоснованно широкое применение антибиотиков быстро приводит к формированию госпитальных штаммов микроорганизмов, устойчивых к назначенным препаратам, и к развитию позднего неонатального сепсиса.

Цель — оценить использование нормативной базы по рациональному применению антибактериальных средств в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей. За счет ужесточения мер инфекционного контроля снизить антибиотикорезистентность. Провести анализ изменения летальности.

Материал и методы. С 2003 г. в ОДКБ № 1 введена специальность врача — клинического фармаколога. Ежегодно, начиная с 2003 г., проводился эпидемиологический мониторинг микрофлоры новорожденных детей в ОРИТ (кровь, СМЖ, отделяемое из интубационной системы) с определением чувствительности выделенных микроорганизмов. На основании данных мониторинга внедрена ограничительная антимикробная терапия, прокальцитонинный тест (ПКТ), СРБ. Разработаны протоколы, определяющие помощь пациентам.

Результаты. В течение 2003 г. в ОРИТ находилось на лечении 366 новорожденных, из них 59,01% — недоно-

шенные дети. Летальность за истекший год составила 7,4%. Анализу подверглись 267 результатов посевов от 161 новорожденного, находящегося на ИВЛ, выделены возбудители в 35,9%; исследовано 470 анализов крови и ликвора от 326 больных, положительные бактериальные высевы соответственно из крови — 9,8%, из ликвора 5%. Микроорганизмы, выделенные при эпидемиологическом мониторинге флоры из интубационной системы, крови, ликвора были представлены *S. marcescens* (33,33%), чувствительная только к карбапенемам и цiproфлоксацину; *S. epidermidis* (22,22%) и *S. haemolyticus* (11,93%) чувствительные в 100% к ампициллину; а также *P. aeruginosa* (10,09%) — из интубационной системы, чувствительная к карбапенемам и цiproфлоксацину. На основании вышеизложенных данных ужесточено показание к проведению антибиотикотерапии цефтазидимом, цефатоксимом, амикацином, исключены из профилактического использования цефазолин и гентамицин. Для определения тактики врача в назначении антимикробного препарата до получения подтверждения бактериальной этиологии заболевания, а также при смене антибиотика внедрены: прокальцитонинный тест (ПКТ), СРБ.

В 2003 г. разработан Формуляр лекарственных средств (критерием включения лекарственных препаратов является доказательный принцип эффективности и безопасности лекарств, используемых в неонатологии). Разработаны протоколы, определяющие помощь пациентам. В итоге в 2004 г. летальность в отделении составила 2,56% (пролечено 390 новорожденных, из них недоношенных 63,85%). Ведущая микрофлора в 2004 г. представлена *S. epidermidis* — 63,82%; *S. haemolyticus* — 39,52%; *Enterococcus* spp. — 25,38%; *Ps. aeruginosa* — 10,28%. В 2009 г. пролечено в отделении 400 новорожденных, из них недоношенных — 72,5%, летальность составила 4% (увеличение за счет детей с экстремально низкой массой тела). Микробный пейзаж аналогичен 2004 г. Значительно сократилось использование карбапенемов, цефтазидима.

Выводы. Благодаря микробиологическому мониторингу, рациональному подходу в выборе антибиотиков с привлечением специалиста — клинического фармаколога можно оптимизировать использование антимикробных препаратов, снизить процент неблагоприятных исходов лечения инфекций, в том числе нозокомиальных, повысить выживаемость новорожденных.

О.В. Ромащенко, Е.А. Шмыкова

Оценка рациональности фармакотерапии ишемической болезни сердца в отделении кардиологии

ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет» (Россия)

Актуальность проблемы изучения рациональности проведения фармакотерапии ишемической болезни

сердца (ИБС) обусловлена возрастающими показателями распространенности и смертности от данной патологии среди лиц, проживающих на территории постсоветского пространства, несмотря на принятые международные и отечественные стандарты лечения.

Цель – оценить рациональность фармакотерапии ИБС на примере отделения кардиологии региональной больницы.

Материал и методы. Нами было проведено рандомизированное ретроспективное исследование 19 историй болезни пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии региональной больницы в 2009–2010 гг. Результаты анализа историй болезни вносили в «Карту экспертной оценки качества фармакотерапии» (форма № 313/у, утвержденная приказом Минздрава России от 22.10.2003 № 494).

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы Microsoft Excel на персональном компьютере.

Результаты. Случайным образом были отобраны истории болезни 19 пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии региональной больницы в 2009–2010 гг., из них 10 – в 2009 г. и 9 – в 2010 г. Клинический диагноз пациентов: стабильная стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) (у одного пациента), II ФК (у 10 больных), III ФК (у 8 пациентов), постинфарктный кардиосклероз у 13 больных, сопутствующая гипертоническая болезнь у 15 пациентов. Каждому больному были выполнены ряд лабораторных и инструментальных методов исследования. Комплекс обязательных исследований выполнен у всех пациентов: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма (ЭКГ). Из дополнительных методов исследования пациентов кардиологического профиля коронароангиография выполнена у 15 больных (79%), суточное мониторирование ЭКГ – у 6 пациентов (32%), эходоплеркардиография – у 18 больных (95%), тредмил-тест – у 7 пациентов (37%). Антиагреганты были назначены 95% больным, антикоагулянты – 21%, бета-адреноблокаторы – 89%, статины – 79%, ингибиторы АПФ – 74%, метаболические корректоры – 42%, нитраты – 74%, антагонисты кальция – 42%, диуретики – 58% пациентам.

Наиболее часто назначались следующие ЛС:

- 1) антиагреганты – ацетилсалициловая кислота (тромбо-АСС, кардиомагнил), клопидогрель (зилт, плавикс); антикоагулянты – варфарин, гепарин;
- 2) β-адреноблокаторы – бисопролол (конкор), атенолол, метопролол (корвитол);
- 3) статины – симвастатин (вазилип), аторвастатин (аторис);
- 4) ингибиторы АПФ – эналаприл (кальмирин, энап), рамиприл (амприлан);
- 5) метаболические корректоры – триметазидин (предуктал MR);
- 6) нитраты – изосорбида динитрат (кардикет-ретард), изосорбида мононитрат (моночинкве);

7) антагонисты кальция – амлодипин (амлодипин-веро, нормодипин), дилтиазем (диазем);

8) диуретики – фуросемид, верошпирон, гипотиазид, торасемид (диувер), индапамид (равел СР, арифон-ретард).

В проанализированных историях болезни соответствие стандартам лечения отмечалось в 79% случаев, не полное соответствие стандартам – в 21% случаев, абсолютного несоответствия выявлено не было. Рациональность выбора базового лекарственного средства отмечалась в 89% случаев, нерациональность – в 11% случаев. Рациональность комбинации ЛС наблюдалась в 58% историй болезни, не в полной мере – в 26% и нерациональность комбинации ЛС – в 16%. Дозовый режим выдерживался в 74% случаев, не в полной мере – в 21%, абсолютно не соблюдался в 5% случаев (у 1 больного). Курсовой режим соблюдался в 89% случаев, у остальных пациентов – не в полной мере.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были зарегистрированы у 7 пациентов (37% случаев), причем у некоторых из этих пациентов отмечалось по несколько НЛР одновременно, общее число которых достигло 12. При этом ни в одной из проанализированных историй болезни не выполнен соответствующий анализ клинической ситуации и лабораторных данных, не заполнена карта регистрации НЛР, что следует считать существенным недостатком.

Так, остались незамеченными следующие нежелательные лекарственные реакции:

- 1) цитолитический синдром на фоне прие ма статинов (4 случая);
- 2) признаки рабдомиолиза на фоне прие ма статинов (2 случая);
- 3) НПВС-гастропатия (3 случая);
- 4) признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии после внутривенного введения фуросемида (лазикса) (1 случай);
- 5) гиперкалиемия на фоне прие ма больших доз панангина и верошпирона (2 случая).

Следует отметить, что врачи отделения кардиологии нацелены на профилактику только одной НЛР – НПВС-гастропатии, в 4 случаях из 19 историй болезни был назначен омепразол. На остальные НЛР не было обращено никакого внимания.

При сравнении показателей качества проведенной фармакотерапии в 2009–2010 гг. можно сказать, что медикаментозное лечение пациентов с ИБС стало более качественным в 2010 г. Следует обратить внимание на статистически достоверные различия между группами по показателю нежелательных лекарственных реакций, которые были зарегистрированы в 50% случаев в 2009 г. и только в 11% случаев в 2010 г. Тенденция положительная. Результатом оценки качества проведенной фармакотерапии явились следующие заключения: не требует коррекции – 1 случай (5%), требует частичной коррекции – 17 случаев (79%), требуется изменение схемы лечения – 1 случай (5%).

Общее число замечаний по каждой истории болезни составило от 2 до 6, в среднем $3,4 \pm 0,3$. Наиболее значимыми замечаниями явились:

- 1) незамеченные НЛР, неоформленные карты регистрации НЛР;
- 2) непроведенная профилактика НПВС-гастропатии;
- 3) отсутствие назначения статинов при гиперхолестеринемии и инструментально доказанном коронаросклерозе;
- 4) высокие дозы статинов на фоне нормохолестеринемии и у пожилых больных;
- 5) назначение статинов пациентам с цитолитическим синдромом и признаками рабдомиолиза;
- 6) отсутствие назначения антибиотиков на фоне выявленной сопутствующей мочевой инфекции;
- 7) не замечена важная сопутствующая патология – бронхиальная астма средней степени тяжести, и в связи с этим не выполнена коррекция фармакотерапии (назначены β_1 -адреноблокаторы в среднетерапевтических дозах, не назначены средства для лечения бронхиальной астмы);
- 8) назначены препараты калия и калийсберегающие диуретики без учета исходного уровня калия в крови и без дальнейшего лабораторного контроля;
- 9) допущены орфографические ошибки в наименовании лекарственных препаратов;
- 10) не назначен контроль коагулограммы пациентам с рекомендованными антикоагулянтами непрямого действия для амбулаторного приема (варфарин).

Выводы

1. Фармакотерапия пациентов с ИБС в отделении кардиологии региональной больницы осуществляется большей частью в соответствии со стандартами и протоколами ведения больных.
2. Выявлен существенный недостаток фармакотерапии пациентов с ИБС в виде отсутствия врачебных навыков выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций, которые наблюдаются практически у каждого третьего больного.

В.М. Цветов, Г.Г. Кетова, Д.А. Сычев

Внедрение современного некоммерческого программного комплекса клинического фармаколога

Клиника ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», отделение клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. Научно-технический прогресс, признанный во всем мире в качестве важнейшего фактора экономического развития, все чаще и в западной, и в отечественной литературе связывается с понятием инновационного процесса. Инновация для медицины в первую очередь связана с компьютеризацией. Без

создания современной информационной и, как следствие, управленческой инфраструктуры национальный проект в здравоохранении в полном объеме вряд ли может быть выполнен, так как, во-первых, решение любой серьезной задачи в государственном масштабе предполагает комплексное использование информационных технологий. С ростом популярности ЭВМ на рынке появилось специализированное программное обеспечение для врачей. Но в основном до настоящего времени основные капиталовложения, выделяемые на автоматизацию, направлялись на решение административных задач, например на системы, обеспечивающие диспетчеризацию визитов пациентов, учет контингента и формирование счетов на оплату лечения, а также автоматизированные информационные системы (АИС) ведения истории болезни. В литературе встречаются различные данные об экономии за счет введения электронных медицинских записей. Такая экономия расходов на медицинский персонал, ведущий записи, оценивается в 63,4% [2]. В европейских странах электронные медицинские карты уже на 50–90% заменили обычные бумажные карты, в США – на 70% [2]. В национальном (США) масштабе потенциал экономии от сокращения выписок из карт составляет 1,7 млрд долл. в год [1]. Деятельность клинического фармаколога не была под пристальным вниманием программистов. А если данный раздел и был затронут, то это были отдельные программы, которые охватывали только один небольшой пласт работы этого специалиста. Таким образом, было решено заполнить пробел информатизации клинического фармаколога.

Цель – разработка и внедрение некоммерческого программного комплекса: автоматизированное рабочее место врача – клинического фармаколога.

Материал и методы. Было принято решение написать основу программы с постепенным внедрением ее в практическую медицину путем непрерывного тестирования. Главный акцент сделан на создании единого информационного пространства и использовании возможностей современных информационных технологий как технической инфраструктуры для его полноценного функционирования. Бинарный код программы написан с использованием языка Object Pascal (Delphi, персональная профессиональная лицензия корпорации Embarcadero). Данные программы было решено хранить в СУБД MySQL©, эта база хорошо себя зарекомендовала и имеет embedded режим, который и используется в программе [3]. Для расчета статистической достоверности и доверительного интервала при анализе взаимодействий лекарственных препаратов применялся z критерий [4]. Для расчета корреляции примененной в фармакогенетическом модуле использовался критерий Спирмена [4].

Результаты. Программа носит название Pharm Suite (<http://pharmsuite.ru>). В конце июля 2010 г. ей исполнено 1 год. На данный период в программе разработано и тестируется несколько модулей.

Первый модуль – ABC-VEN анализ, позволяет производить клинико-экономические расчеты по исполь-

зованию лекарственных препаратов. ABC-VEN анализы, можно проводить отдельно по международным, торговым наименованиям и с учетом форм выпуска ЛП. Ко всей выборке возможно применение различных фильтров в виде даты или отделения больницы. Под отделением понимается любая обособленная единица лечебного учреждения. Так как препараты вначале поступают в больничную аптеку, то существует отдел «без отделения». Таким образом, можно проанализировать как вновь поступившие препараты, как и переданные в различные отделения. Существует возможность вести учет ЛС по источнику финансирования. При постепенном заполнении списка закупленных препаратов в разделе ABC-VEN анализа, пополняется собственная база данных как торговых и международных наименований, так и форм их выпуска, что позволяет избежать при повторном вводе орфографические ошибки. Для компьютерного расчета, именно орфография ввода – это краеугольный камень. При неправильном вводе и последующем расчете часть значений может попадать в другие категории ABC, что искажает суть анализа. Этим грешат программы, в которых отсутствуют такого рода проверки. Имеется экспорт в MS Word и возможность объединения баз данных анализа из разных ЛПУ. Это удобно, если анализ проводится по городам или регионам. В самом конце распечатанного анализа присутствуют несколько таблиц соответствия ABC-VEN в абсолютных и относительных цифрах, а также внутри категорий. Алгоритмы данного модуля используются в Клинике ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава» с 2005 г. По результатам этого клинко-экономического анализа формуляр клиники пересматривался несколько раз, что позволило уменьшить до нуля группу N во всех трех категориях (ABC), а также значительно уменьшило присутствие жизненно важных в B и C категориях. В модуле по взаимодействию лекарственных препаратов (включая взаимодействие на уровне цитохромов), используется база данных ВОЗ по взаимодействию ЛС. Эта база меньше известных и описанных взаимодействий, но в интерактивном режиме возможно пополнение ее из Государственного реестра ЛС. В настоящее время она дополнена препаратами, используемыми для лечения артериальной гипертензии. Работа модуля очень проста: выбираются препараты, между которыми нужно учесть взаимодействие, и после нажатия кнопки «Рассчитать» получаем результаты, которые можно распечатать. Данный модуль также используется в клинике с 2006 г. На основании этого алгоритма были проанализированы 47 172 выписанных рецепта федеральным льготникам. Факт получения препарата фиксировался в аптеке. Внутри этих рецептов было проанализировано взаимодействие препаратов используемых для лечения артериальной гипертензии. Кроме того, была проанализирована госпитализируемая заболеваемость у данной когорты пациентов по журналам госпитализации. Далее был проведен анализ взаимодействий (ожидаемых) лекарственных препаратов и статистически доказано, что ввод на амбулаторно-поликлиническом этапе мониторинга лекарственной терапии на пред-

мет наличия ожидаемых неблагоприятных побочных реакций вследствие взаимодействия препаратов позволит уменьшить вероятность госпитализации пациентов в среднем на 14,9% [95% ДИ 9,6–20,3].

Третий модуль – регистрация неблагоприятных побочных реакций. Клинические фармакологи на местах, вводя данные о побочной реакции, имеют возможность их сразу передавать в региональные центры. Таким образом, обеспечивается быстрота взаимодействия, особенно если побочная реакция серьезная. Можно вести локальную базу данных НПР, а в региональных центрах – региональную. Ввод данных не отличается от заполнения официальной карты-извещения, тем более что после заполнения соответствующих граф в программе, можно распечатать готовый заполненный бланк этой карты извещения.

Четвертый, фармакогенетический модуль подготовлен при курации профессора Д.А. Сычева (г. Москва). Врач, выбирая нужный фармакогенетический тест, вбивает данные, включая генетические полиморфизмы полученные в фармакогенетической лаборатории и получает конкретные рекомендации дозировок исследуемых препаратов. Данный модуль уже опробован для расчета стартовой дозировки варфарина. На основании полученных данных можно сделать вывод, что использование в практической медицине фармакогенетического модуля программы PharmSuite дает очень близкие цифры ($r=0,815$) начальной дозировки варфарина к дозам подобранным по традиционной схеме. В программе имеется справочник лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям. Основной источник – типовая клинко-фармакологическая статья на ЛС. В дальнейшем планируется развивать и совершенствовать программный продукт.

Выводы. Внедрение программного продукта PharmSuite в ЛПУ (некоммерческое автоматизированное рабочее место клинического фармаколога), позволяет облегчить и автоматизировать работу по рациональному использованию лекарственных средств.

1. *Girosi F., Meili R., Scoville R.* Extrapolating evidence of health information technology savings and costs. – Santa Monica, Calif: RAND Corporation, 2005.
2. *Wong S. et al.* A Cost-Benefit analysis of electronic medical records in primary care // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114. – P. 397–403.
3. *Дюбуа П.* MySQL. – М.: Вильямс, 2004. – 1056 с.
4. *Глац С.* Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

К.С. Шевченко

Роль клинического провизора в предупреждении ошибок фармакотерапии больных кардиологического профиля

Национальный фармацевтический университет, кафедра клинической фармакологии с фармацевтической опекой, Харьков (Украина)

Актуальность. В настоящее время большое внимание уделяется изучению рациональности использования лекарственных средств. Учитываются их способ-

ность влиять на разнообразные показатели организма пациента, возможность побочного действия, взаимодействие лекарств. Среди больных кардиологического профиля преобладают люди пожилого возраста, что определяет тщательный подбор для них лекарственного комплекса во избежание нежелательных последствий и ухудшения состояния. Именно клинический провизор со своими специализированными знаниями о современной фармакотерапии должен отслеживать и предупреждать возможные нежелательные последствия применения некоторых лекарственных средств и их комбинаций. Очень важно учитывать все показатели, которые могут повлиять на процесс лечения больного. Врач, практическая деятельность которого направлена главным образом на диагностику заболеваний, может не учитывать все тонкости фармацевтической или фармакологической совместимости некоторых препаратов и возможности развития при тех или иных условиях побочных реакций. Провизор может давать квалифицированные советы о сочетании нескольких препаратов, учитывая биохимические процессы, которые происходят в организме больного человека при фармакотерапии. Он также может предоставить информацию о дозировании препаратов, их фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках.

Цель – проведение анализа назначения комплекса лекарственных средств у больных кардиологического профиля для установления случаев их нерационального применения и разработки подходов к оптимизации фармакотерапии.

Материал и методы. Было проанализировано 147 историй болезней терапевтического отделения одной из больниц г. Харькова (Украина). Изучались листы врачебных назначений для оценки целесообразности применения лекарственных средств с учетом диагноза и расчетного показателя QTc.

Результаты и обсуждение. Из 147 проанализированных историй болезней было выявлено 14 случаев (9,5%) применения препаратов без явных показаний. Больным с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью назначался витамин Е, использование которого у лиц пожилого возраста с указанной патологией приводит к кумуляции его в организме и может вызвать обострение заболеваний. В 2 (1,3%) случаях при назначении лекарственных средств не учитывались сопутствующие заболевания – кетоконазол применялся у пациентов с кардиальным циррозом печени, а, как известно, данный препарат имеет гепатотоксичные свойства. В 12 (8,2%) случаях была зафиксирована нерациональность сочетания некоторых лекарственных средств. Из них в 5 случаях наблюдалось одновременное назначение аспаркама, ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков, что нерационально, так как может привести к накоплению калия в организме и, как следствие, нарушению электролитного баланса. Еще двум пациентам назначался вместе дигоксин и верапамил. Последний способен дозозависимо повышать уровень дигоксина в организ-

ме вследствие уменьшения почечного и внепочечного клиренса, причем почечный фактор, скорее всего, обусловлен угнетением секреции дигоксина в почечных канальцах. Кроме того, препараты несовместимы по фармакодинамике. В 3 случаях имели место назначения тиазидных диуретиков и дигоксина, что может привести к накоплению последнего в результате снижения скорости гломерулярной фильтрации при уменьшении сосудистого объема. Двум пациентам назначался диклофенак вместе с диуретиками, что может привести к снижению гипотензивного действия последних. Блокирование диклофенаком синтеза простагландинов PGE₂ и простациклина в почках сопровождается сосудосуживающим эффектом с уменьшением почечного кровотока, ишемическими изменениями в почках, снижением клубочковой фильтрации и объема диуреза и, как следствие, приводит к задержке жидкости в организме и увеличению артериального давления. При анализе было установлено, что для некоторых лекарственных средств не указывалась дозировка. Так, в 4 (2,7%) случаях при назначении антидепрессанта amitриптилина дозы указывались некорректно, т.е. в листе врачебных назначений обозначено только количество таблеток – четверть таблетки в сутки. По результатам проведенного анализа также было выявлено 16 (10,8%) случаев увеличения показателя QTc (>0,43), что проаритмогенное состояние сердечной мышцы. Показатель определялся по формуле Базетта:

$$QTc(B) = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

В 6 (37%) случаях лекарственные средства, которые могли бы вызвать дальнейшее повышение показателя, не использовались. В 10 (63%) случаях применялись препараты, оказывающие проаритмогенное действие. Трем пациентам назначался фуросемид, способный нарушать реабсорбцию ионов Na⁺, Cl⁻ в толстом сегменте восходящей петли Генле. Вследствие увеличения выделения ионов натрия происходит вторичное (обусловленное связанной водой) усиленное выведение жидкости и увеличение секреции ионов калия в дистальной части почечного канальца. В то же время увеличивается выведение ионов кальция и магния. Все это вызывает нарушения электролитного обмена в организме больного и, как следствие, увеличение показателя QTc. Однако во всех 3 случаях требовалось быстрое выведение жидкости из организма, для чего и был использован эффективный диуретик. В таких случаях необходимо осторожное применение препаратов, под постоянным контролем ЭКГ и концентрации электролитов крови. 2 пациентам назначался дигоксин. Нарушения проводимости – результат изменения функционального состояния клеточной мембраны кардиомиоцита: замедление реполяризации не позволяет потенциалу покоя достигнуть исходного показателя в состоянии поляризации. То есть препарат угнетает Na⁺/K⁺-АТФазу и уменьшает потенциал покоя

мембран кардиомиоцитов, вследствие чего происходит нарушение сердечной проводимости. Механизм токсического действия усиливается при назначении диуретиков вместе с дигоксином: происходит блокирование сульфгидрильных групп ферментов, которые активно переносят K^+ и Na^+ из канальцев почек в кровь, и угнетение карбоангидразы в эпителии дистальных канальцев, что также приводит к нарушению обмена K^+ и Na^+ . Но в связи с диагнозом пациентов (хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) назначение целесообразно. В этом случае необходимо проводить регулярный контроль ЭКГ (или холтеровское мониторирование) и лекарственный мониторинг. У четырех пациентов использовался антидепрессивный препарат трициклического ряда амитриптилин. Его проаритмогенное действие связано с холинолитическим эффектом, усилением высвобождения аминов и блокированием натриевых каналов. Для пациентов, у которых наблюдается повышенный показатель QTc, рационально проводить замену препарата на флуоксамин или тианептин, которые, по данным литературы, не вызывают увеличения показателя. Одному пациенту был назначен антигистаминный препарат II поколения лоратадин. Препараты этой группы также имеют свойство повышать QTc. Оно связано со специфичным хинидиноподобным эффектом, негативным хронотропным действием, обусловленным блокадой H_1 -гистаминных рецепторов и H_2 -рецепторов (сужение коронарных сосудов), негативным инотропным действием. В данной ситуации было бы рационально заменить лоратадин препаратом I поколения диазолином (мебгидролин) или III поколения эриусом (дезлоратадин), которые, по данным литературы, не вызывают кардиотоксического действия. С целью рационализации фармакотерапии больных кардиологического профиля разработаны рекомендации для врачей, а также памятка, которая содержит перечень препаратов, способных удлинять интервал QT. Врачи и пациенты должны знать о риске удлинения QT под влиянием лекарственных средств, придерживаться особых мероприятий для предотвращения аритмических осложнений, а также немедленно информировать о каждом факте проявления аритмогенных свойств препарата. Когда возникает клиническая необходимость назначения препарата, за которым известна склонность к удлинению интервала QT, врачу сложно принять решение. Помочь ему в этом может оценка следующих критериев: 1) распространенность и величина изменений QT у данного препарата; 2) терапевтический эффект препарата и связанные с ним другие побочные реакции; 3) связь побочного действия с неблагоприятными случаями в клинике; 4) оценка взаимодействия нового препарата с другими лекарственными средствами; 5) оценка взаимодействия нового препарата с другими лекарственными средствами; 6) сравнительная характеристика с альтернативными препаратами более безопасного терапевтического профиля. До назначения препарата, способного удлинить QT, необходимо выявить указания на потерю сознания, эпизоды нарушений ритма и остановки сердца

у пациента и его кровных родственников, снять ЭКГ. Если данные ЭКГ подтверждают наличие удлиненного интервала QT, то препарат, способный вызвать еще большее удлинение QT, не назначают.

Выводы. В результате проведенного анализа историй болезней было установлено 14 (9,5%) случаев назначения препаратов без явных показаний. В 2 (1,3%) случаях при назначении лекарственных средств не учитывались сопутствующие заболевания. В результате анализа лекарственных комплексов, которые были назначены пациентам, было выявлено 12 (8,2%) случаев нерационального сочетания лекарственных средств, а в 4 (2,7%) случаях в листах врачебных назначений не указывалось надлежащее дозирование препаратов. Также было выявлено 16 (10,9%) случаев увеличения установленной нормы показателя QTc ($>0,43$) у пациентов, причем в 10 (63%) случаях было установлено назначение лекарственных средств, которые оказывают проаритмогенное действие. С целью рационализации фармакотерапии больных кардиологического профиля разработаны рекомендации для врачей, а также памятка, которая содержит перечень препаратов, способных удлинить интервал QT.

1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.И. Вялков и др.; Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: Бионика, 2002. – 368 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Руководство для практикующих врачей. Т. 1).
2. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск другий. – Киев, 2010.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин и др.; Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2005. – 972 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Руководство для практикующих врачей. Т. 6).
4. Уранов В.Н., Попов В.В., Коняхин А.Ю. Синдром удлиненного интервала Q–T и внезапная сердечная смерть: Учебное пособие / Под ред. А.Э. Радзевича. – М.: МГМСУ, 2007. – 137 с.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.
6. Шилов А.М., Мельник М.В., Кравченко В.В. и др. Синдром удлиненного интервала Q–T у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение // Рос. мед. вестн. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 45–48.
7. Сулейманов С.Ш., Дьяченко С.В., Шишкина Т.Н. Создание лекарственного формуляра – первый этап по рациональному использованию лекарственных средств // Материалы Российской научно-практической конференции «Рациональное использование лекарств». – Пермь, 2000. – С. 11–12.
8. Шевченко Н.М. Рациональная кардиология: Справочное руководство. – М.: Стар'Ко, 1997. – 256 с.
9. Ватушин Н.Т., Калинкина Н.В., Склянная Е.В. Клиника и диагностика синдрома удлиненного интервала Q–T // Украинский медицинский часопис. – 2002. – № 6 (32).
10. Ватушин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Диагностика антрациклиновых поражений сердца // Украинский ревматологический журн. – 2001. – № 1 (3).
11. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. и др. Динамика дисперсии QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение // Кардиология. – 1998. – № 7. – С. 43–46.
12. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А. и др. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. – Х.: СИМ, 2010 – 480 с.
13. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – Киев: Морнион, 2009. – 2270 с.
14. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицина, 2000.
15. Promoting rational use of medicines: core components (WHO/EDM/2002.3). – World Health Organization, 2002.
16. Chiang C.E., Roden D.M. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, N 1. – P. 1–12.
17. Zipes D.P., Camm A.J., Borggreffe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) // Eur. Heart J. – 2006 – Vol. 27, N 17. – P. 2099–2140.
18. Straus S., Sturkenboom M., Bleumink G.S. et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2007–2012.

19. *Bokeriia L.A., Golukhova E.Z., Pavlovich E.R. et al.* Clinico-morphological features and mechanisms of arrhythmogenesis in idiopathic prolonged Q-T interval syndrome // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* – 1996. – Vol. 5. – P. 3–9.
20. *Meyer F.P., Geller J.C.* QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmakol. Kardiotoxizität von Arzneimitteln. – *Monatsschr Kinderheit*, 2004.
21. *Hodgess M., Salerno D., Erlien D.* Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better // *JACC.* – 1983. – Vol. 1. – P. 694.
22. *Macfarlane P.W.* Measurement of QT dispersion // *Heart.* – 1998. – Vol. 80. – P. 421–423.
23. *De Ponti F., Poluzzi E., Montanaro N.* QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 56, N 1. – P. 1–18.
24. *Abriel H., Schlapfer J., Keller D.I. et al.* Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy // *Swiss Med. Wkly.* – 2004. – Vol. 134. – P. 685–694.
25. *Viskin S., Fish R.* Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2000. – Vol. 2, N 6. – P. 492–497.
26. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics The Critical Path Institute; <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/CLQTS>.
27. Незалежний сайт, присвячений синдрому подовженого QT для пацієнтів та лікарів: <http://www.qtsyndrome.ch>.
28. Европейське агентство по контролю за лікарськими засобами (ЕМЕА): <http://www.ema.europa.eu>.
29. Агентство по контролю якості за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA): <http://www.fda.gov>.

**Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко,
Е.Н. Шматова, С.А. Ерыкалова**

**Индивидуальный подход к выбору
антиэпилептической терапии и клинический
фармакомониторинг антиконвульсантов –
путь к рациональному использованию
лекарственных средств**

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО (Россия); Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники, Красноярск (Россия)

Актуальность. Индивидуальный подход к лекарственной терапии включает оценку факторов, влияющих на интер- и индивидуальную вариабельность, в частности изменения фармакокинетических параметров вследствие физиологических или патологических особенностей индивидуума [1, 2]. Фармакокинетическая вариабельность может быть оценена путем измерения концентраций препарата в сыворотке крови. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это измерение и клиническое использование концентраций препаратов в жидкостях организма, обычно в сыворотке или в плазме. ТЛМ используется при подборе индивидуальной дозы и кратности приема лекарств для каждого пациента. Фармакокинетические данные нашли применение в первую очередь в эпилептологии. Необходимость ТЛМ в основном обусловлена потенциальной токсичностью противосудорожных препаратов (ПЭП), повышением концентрации препаратов в сыворотке крови при их приеме, кумуляцией, узким диапазоном терапевтической концентрации ряда ПЭП (опасность развития побочных и токсических эффектов), длительная терапия ПЭП (в некоторых случаях пожизненная), значительная межиндивидуальная вариабельность

фармакокинетических параметров, большой диапазон периодов полувыведения, нелинейная фармакокинетика ряда ПЭП, широкое распределение препаратов по организму. Значения фармакокинетических свойств ПЭП важны для оптимизации лечения, поскольку их действие напрямую зависит от концентрации активного лекарства в мозге. Определение концентрации ПЭП является одним из основных требований международных стандартов ведения больных, страдающих эпилепсией [3, 4]. Учитывая, что эпилепсией в России страдают 2,5 млн человек, от эффективности противосудорожной терапии зависит качество жизни значительной части населения. Полный контроль над эпилептическими припадками важен в связи с тем, что существует определенный риск осложнений, как физических (падения больного, вызывающие травмы, автоматизированное поведение при сложных фокальных приступах, которое может быть причиной ожогов и несчастных случаев, а также внезапная смерть), психических (снижение самооценки, чувство неполноценности и зависимости, депрессия постприступный психоз, особенно после серий припадков и эпилептического статуса) и социальных (возможность для больного стать изгоем общества, остаться безработным и одиноким). Длительные бесприступные периоды открывают перспективы наступления ремиссии. В этих случаях у значительной части пациентов лечение на определенном этапе может быть прекращено. Несмотря на то что в арсенале эпилептолога на сегодня существует более 20 ПЭП, остается проблемой замена оригинальных ПЭП на генерики. В случаях использования генериков широта критериев биоэквивалентности (различий в концентрации ПЭП между брендом и генериком) не гарантирует терапевтическую дозу препарата. Терапия ПЭП проводится непрерывно в течение нескольких лет, а иногда и всей жизни больного. При этом возможны непереносимость ПЭП (идиосинкразия), токсическое воздействие, обусловленное более высокой концентрацией препарата в крови (дозозависимые побочные эффекты) и хронические побочные явления, возникающие при длительном приеме ПЭП. Очень важна проблема провокации припадков и усугубление течения эпилепсии самими ПЭП, что следует рассматривать в качестве причин труднокурабельности заболевания.

Необходимо учитывать, что все пациенты имеют индивидуальные фармакокинетические особенности организма. На эти различия влияют несколько факторов, в частности – содействие (комплаентность) пациента, лекарственные взаимодействия и физиологические изменения. Содействие пациента в лечении эпилепсии сказывается на соблюдении правильного приема ПЭП. Несоблюдение регулярности и правильного приема ПЭП является проблемой, свойственной для пациентов различных групп и помимо эпилепсии. Исследование K.L. Davies и соавт. (2008) показало, что степень несоблюдения правильного приема ПЭП у пациентов с эпилепсией составила 39%.

При лекарственном взаимодействии двух и более ПЭП (в случае политерапии эпилепсии) или их ком-

бинации с другими препаратами (при сопутствующей соматической патологии) важно избегать клинических последствий лекарственного взаимодействия в виде учащения приступов или токсичности [5]. Управление этим взаимодействием начинается с его предупреждения путем ограничения лекарственной политерапии, назначением препаратов с меньшей степенью взаимодействия с учетом механизма их действия [Patsalos P.N. et al., 2008]. ТЛМ в этом случае проводится путем измерения уровня соответствующих ПЭП в определенное время после добавления нового препарата и/или подбора дозы. Наиболее важные хорошо описанные фармакокинетические взаимодействия ПЭП связаны с изменением их метаболизма вследствие индукции или ингибирования ферментов. Сывороточная концентрация новых ПЭП, таких как ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, может меняться под влиянием карбамазепина, фенитоина и фенobarбитала, известных как индукторы ферментов, и вальпроата — их ингибитора [5, 6]. Взаимодействие между ПЭП при политерапии превалирует, а дозу необходимо корректировать путем определения концентрации базовых ПЭП перед добавлением нового препарата с последующим изменением сывороточной концентрации в новом устойчивом состоянии. Отмена одного из ПЭП требует тщательного контроля.

Дети, беременные и пожилые пациенты представляют особые популяции пациентов с выраженными различиями фармакокинетики. Дети младенческого и раннего детского возраста отличаются от взрослых быстрой сменой фармакокинетики. Также быстрые изменения фармакокинетики ожидаемы во время беременности. В этот период ТЛМ особенно ценен. Во время беременности фармакокинетика ПЭП может меняться вследствие различных физиологических процессов: снижения абсорбции, нарушения распределения и снижения связывания с белками, повышения метаболизма вследствие повышения активности ферментов печени (цитохром P450), изоэнзимов или уридинглюкоронилтрансферазы и увеличения экскреции препаратов [7, 8]. В пожилом возрасте клиренс большинства АЭП снижен на 10–90%, средние показатели составляют 30–50% [9, 10], выявляются выраженные физиологические изменения, такие как снижение абсорбции, нарушение распределения, снижение активности ферментов метаболизма и уменьшения тока крови к элиминирующим органам, замедление функции почек, воздействующие на фармакокинетические параметры.

По данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения. Ошибки в диагностике и лечении больных эпилепсией встречаются достаточно часто [11].

В России 63% больных эпилепсией не получают рациональную противосудорожную терапию [Белоусов Д.Ю. и соавт., 2002].

Цель — исследовать эффективность противосудорожной терапии путем сравнительной оценки концентрации ПЭП в сыворотке крови с ее терапевтическим уровнем у больных эпилепсией, наблюдающих-

ся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники.

Материал и методы. В 2008 г. на базе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого был организован Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга (руководитель — д-р мед. наук, проф., Н.А. Шнайдер). В центре консультируются и состоят на диспансерном наблюдении дети и взрослые Красноярска и Красноярского края, а также ряда территорий Сибирского Федерального округа, Республики Тыва, Республики Хакасия и некоторых городов РФ. На начало 2010 г. в центре проконсультировано более тысячи больных с разными формами эпилепсии и эпилептическими синдромами. В центре создана электронная база данных зарегистрированных случаев эпилепсии.

Нами была проанализирована электронная база данных центра за 2008–2010 гг. Настоящая работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России» (Протокол № 23/2010 от 02.04.2010). Проанализирована структура назначения ПЭП больным эпилепсией и эпилептическими синдромами в указанных территориях на момент обработки базы данных.

Забор крови осуществлялся натощак, учитывая фармакокинетические особенности ПЭП (время достижения максимальной (пиковой) концентрации в крови), сопутствующую лекарственную терапию и индивидуальные особенности пациентов, через 2 нед после начала лечения, затем через месяц и далее — каждые 3 мес. При необходимости (учащение эпилептических приступов, появление побочных эффектов, изменение порядка приема препаратов, беременность и др.) клинический фармакологический мониторинг проводился чаще (по индивидуальным показаниям).

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ для обработки биомедицинских данных STATISTICA (StatSoft, USA, v.7.0). Внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клинический фармакомониторинг ПЭП (препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенobarбитала) проводился на биохимическом анализаторе «ARHITECT с 8000» («АВВОТ», США).

Случайная выборка из базы данных составила 402 случая эпилепсии. У 36% (144/402) больных был проведен клинический фармакомониторинг ПЭП, и 32% (127/402) больным он был назначен, но результаты исследования еще были в работе на момент случайной выборки. У 33% (131/402) больных ТЛМ не проводился ввиду применения ими препаратов, не исследуемых в лаборатории. Проведено 285 исследований, в том числе 84% (238/285) — уровня вальпроевой кислоты, 15%

(43/285) – карбамазепина, 1% (4/285) – фенобарбитала. Распределение больных по возрасту приближалось к нормальному. Возраст пациентов варьировался от 1 до 77 лет, медиана – 24 года, средний возраст – $25,0 \pm 13,7$ лет. Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$).

Результаты. В Красноярске распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов у взрослого населения составила 44,1 случая на 100 000 [12]. Распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов в Красноярском крае (на примере ЗАТО Железногорск) составила: у детей – 540,0 случая на 100 000, у подростков – 610 случаев на 100 000, у взрослых – 240 на 100 000 [13]. В Республике Тыва распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов среди детей и подростков составила 318,8 на 100 000 детского населения [14]. Пациенты принимали различные ПЭП. Наиболее часто применяемыми ПЭП в указанных территориях были препараты вальпроевой кислоты (депакин-хроно, депакин-энтерик, энкорат-хроно, конвулекс, конвульсофин). Впервые в Красноярском крае нами внедрен клинический фармакомониторинг ПЭП в 2008 г. Показано, что уровень концентрации ПЭП в сыворотке крови соответствовал лабораторной норме (в пределах референсного терапевтического коридора) в 63% (180/285) случаев, был ниже терапевтического уровня – в 20% (58/285), выше токсического уровня – в 16% (47/285). В двух случаях проведение клинического фармакомониторинга позволило верифицировать низкую комплаентность с врачом-эпилептологом (несмотря на утверждение больных о регулярном приеме ПЭП, при проведении фармакомониторинга препаратов в сыворотке крови не определено). Самым высоким результатом уровня вальпроевой кислоты был 10039,5 мкмоль/мл (при референсном диапазоне 347,0–693,9 мкмоль/мл), при этом пациент принимал препарат вальпроевой кислоты (депакин-хроно) в дозе 900 мг/сут, что ниже рекомендуемой дозы (30 мг/кг). Пациенту была проведена коррекция дозы ПЭП (в виде снижения дозы депакина-хроно на 150 мг/сут). При повторном ТЛМ уровня ПЭП результат составил 561,33 мкмоль/мл, побочные эффекты были купированы.

Результаты ТЛМ в 32% (91/285) случаев позволили своевременно провести коррекцию противоэпилептической терапии в виде снижения дозы; в 19% (54/285) – ее повышения; в 3% (9/285) – замены ПЭП, 2% (5/285) – отмены ПЭП, в 2% (7/285) случаях повышения дозы второго ПЭП при политерапии.

Для получения адекватного терапевтического эффекта с минимальными отрицательными последствиями противоэпилептической терапии, а также для эффективного способа контроля эффективности лечения припадков, необходимо знать содержание ПЭП в организме. Мониторинг сывороточной концентрации ПЭП наряду с тщательной оценкой клинической картины помогает исследовать фармакокинетические реакции организма индивидуально для каждого пациента, а также оценить уровень ПЭП в сыворотке крови в различные периоды терапии при

различных дозах и минимизировать риск токсических эффектов, а также необходимость назначения дополнительных ПЭП.

Выводы. Таким образом, индивидуальный подход к выбору дозы ПЭП, у больных, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники, путем внедрения клинического фармакологического мониторинга ПЭП в сыворотке крови в течение 2008–2010 гг., позволило повысить эффективность противоэпилептической терапии и явилось реальным путем к рациональному использованию лекарственных средств.

1. *Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al.* Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* – 2008. – Vol. 49, N 7. – P. 1239–1276.
2. *Johannessen S.I., Johannessen Landmark C.* Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy // *Expert Rev. Neurother.* – 2008. – Vol. 8, N 6. – P. 923–939.
3. *Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др.* Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. – СПб., 2000.
4. Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С. Петрухина. – М., 2000.
5. *Patsalos P.N., Perucca E.* Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs // *Lancet Neurol.* – 2003b. – Vol. 2, N 8. – P. 473–486.
6. *Hachad H., Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H.* New antiepileptic drugs: review on drug interactions // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – Vol. 24, N 1. – P. 91–103.
7. *Pennell P.B.* Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and location // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61, suppl. 2. – P. 35–42.
8. *Brodtkorb E., Reimers A.* Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy // *Seizure.* – 2008. – Vol. 17. – P. 160–165.
9. *Perucca E.* Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 61, N 3. – P. 246–255.
10. *Perucca E., Cloud J., Critchley D. et al.* Rufinamide: Clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy // *Epilepsia.* – 2008. – Vol. 49, N 7. – P. 1123–1141.
11. *Власов П.Н.* Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых // *Consilium Medicum.* – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 74–82.
12. *Дмитренко Д.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии с поздним дебютом в Красноярске (по данным госпитального регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск; Красноярск, 2007. – 29 с.
13. *Садыхова А.В.* Организация медико-социальной помощи лицам, страдающим эпилепсией и эпилептическими синдромами (на примере ЗАТО г. Железногорск): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2009. – 26 с.
14. *Шарапов Л.К.* Распространенность эпилепсии и эпилептических синдромов в детской популяции Республики Тыва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2010. – 29 с.

**Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Д.В. Дмитренко,
Е.Н. Шматова, С.А. Ерыкалова**

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО (Россия); Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники, Красноярск (Россия)

Актуальность. Эпилепсия – широко распространенное социально значимое хроническое, заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% случаях – пожизненного, приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1]. Согласно современному определению Международной противоэпилептической лиги и

Международного бюро по эпилепсии (ILAE, IBE, 2005), эпилепсия – это расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями [2]. Распространенность эпилепсии достигает 0,5–1,0% в популяции. Эпилептические припадки (неспровоцированные и спровоцированные) наблюдаются у 1–2% взрослых в популяции, у 6–7% детей в развитых и у 7–14% в экономически неразвитых странах [3]. По данным госпитального регистра, распространенность эпилепсии среди взрослого населения в Красноярском крае составила 44,1/100 000 [4]. Основной задачей антиэпилептической терапии является полный контроль приступов при отсутствии нежелательных побочных реакций и негативного влияния на качество жизни больного. В известном смысле лечение эпилепсии – это балансирование между эффективностью препарата и возможными при его применении побочными эффектами. XX в. ознаменован прогрессивными изменениями в лечении эпилепсии: в настоящее время полное выздоровление или уменьшение частоты приступов более чем наполовину достигается в 70% случаев [5, 6]. Это стало возможно благодаря успехам фармакологии (создание эффективных ПЭП), разработке новых подходов к терапии эпилепсии в связи с созданием современной классификации болезни и целому ряду достижений научно-технического прогресса (внедрение методов нейровизуализации, видео-ЭЭГ-мониторинга, фармакомониторинга в клиническую практику). Несмотря на это, проблема медикаментозного лечения эпилепсии остается одной из наиболее сложных задач клинической неврологии. Это обусловлено необходимостью длительного (иногда многолетнего или пожизненного) ежедневного приема ПЭП. Иногда через некоторое время после начала приема, ранее назначенный ПЭП приходится заменять на другой. Одной из важных причин вынужденной замены препарата являются оказываемые им побочные действия. Как и все эффективные лекарственные средства, ПЭП не лишены побочных эффектов: возможно негативное влияние как на нервную систему и психическую сферу, включая когнитивные функции, так и на внутренние органы; кроме того, с течением времени ПЭП могут изменять клиническую картину и электрофизиологические показатели самой эпилепсии, т.е. обуславливать ее эволюцию. В отличие от побочных эффектов, связанных с прямым фармакологическим действием препарата, осложнения медикаментозной терапии могут характеризоваться включением новых патогенетических звеньев развития болезненного процесса, собственными законами течения, требовать проведения интенсивной терапии и полной отмены препарата [7]. Помимо фармакодинамического взаимодействия препаратов, осуществляемого на рецепторном уровне и косвенно оцениваемого нами на основании клинической картины течения заболевания (изменения характера и частоты эпилептических припадков, появления побочных

эффектов) и данных нейрофизиологических методов исследования (электроэнцефалографии), необходимо учитывать и наличие фармакокинетического взаимодействия. Последнее может осуществляться на всех этапах фармакокинетического процесса: абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ПЭП из организма. Основными механизмами взаимодействия ксенобиотиков являются изменения скорости абсорбции и биодоступности, конкурентное связывание с белками плазмы крови, ускорение или снижение скорости метаболизма, опосредованное через систему цитохрома P450 и др. Следствием данных взаимодействий является изменение концентрации ксенобиотика в сыворотке крови и органе-мишени, что клинически может быть значимым и приводить как к развитию побочных эффектов, так и к снижению эффективности проводимой терапии. Наличие фармакокинетического взаимодействия определяет необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции дозы ПЭП.

Количество препаратов, используемых для лечения эпилепсии, значительно возросло в течение последних 10 лет и продолжает увеличиваться быстрыми темпами. В настоящее время существует достаточно широкий выбор ПЭП с самыми разными механизмами действия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает как необходимые следующие 6 ПЭП: карбамазепин, вальпроат натрия, фенитоин, фенобарбитал, диазепам и этосуксимид. Согласно ВОЗ, необходимыми являются препараты, удовлетворяющие требованиям улучшения здоровья у большинства больных эпилепсией. Несмотря на большое количество ПЭП, невролог в ежедневной практике пользуется, как правило, 3–4 препаратами. Первые два относятся к традиционным ПЭП и называются «золотым стандартом» лечения эпилепсии. Это карбамазепин и вальпроат (соль вальпроевой кислоты). В европейской литературе по эпилептологии эти препараты называются антиэпилептическими препаратами первой очереди выбора. В американской традиции к карбамазепину и вальпроату добавляется фенитоин. Безусловно, определение термина «ПЭП первой очереди выбора» зависит от национальных предпочтений и от доступности препарата в той или иной стране. Кроме того, выбор приоритетных препаратов может изменяться и в связи с внедрением в практику новых ПЭП. Помимо этого, ПЭП условно разделяют на группы или «поколения» в зависимости от времени их создания. К I поколению относят бромиды, барбитураты (фенобарбитал, примидон, бензонал), бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II – сукцинимиды (этосуксимид), карбамазепин, группу производных вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам, клобазам) и к III («новые и новейшие») – ламотриджин, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбамазепин, леветирacetам, зонизамид. Условно принято считать, что вектор нарастания негативных влияний направлен от препаратов последнего поколения к «старым» ПЭП. Это связано с тем, что конкурентоспособность новых

ПЭП базируется на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности. Однако и для них это не всегда удается достичь. Эффективность ПЭП обеспечивается в результате комплексного механизма действия на различные звенья эпилептогенеза. Однако характер побочных реакций в некоторой степени определяется также механизмами действия препарата [5].

Частота побочных эффектов и осложнений ПЭП остается высокой и составляет 7–25%, по данным разных авторов [Вайнтриб М.Я., 1999; Мухин К.Ю., 1997; Зенков Л.Р., 2001]. При развитии тяжелых осложнений возникает необходимость отмены препарата (даже если он эффективен в отношении контроля приступов) и изменения схемы терапии. Медикаментозные осложнения могут отрицательно сказываться на социальной и семейной адаптации пациентов, иногда даже в большей мере, чем само заболевание. При выборе препарата врач должен стремиться к балансу частоты приступов и выраженности побочных эффектов у каждого конкретного пациента. Рациональная противозепилептическая терапия в первую очередь должна быть безопасна для пациента, способствовать улучшению его качества жизни и социальной адаптации.

Отсутствие достоверной информации о распространенности и выраженности побочных эффектов ПЭП при лечении больных, страдающих эпилепсией, на территории Красноярска и Красноярского края, не дает полную характеристику качеству противозепилептической помощи, оказываемой данной категории больных, оценке безопасности противозепилептической терапии, что зачастую приводит к возникновению ряда соматических и психоневрологических расстройств, что и определяет необходимость проведения соответствующих исследований в данном направлении. Дальнейшее изучение побочных эффектов ПЭП и разработка стандартных методов их профилактики относятся к сфере соматоневрологии, т.е. области медицины, представляющей интерес не только для неврологов, психоневрологов и психиатров, но также для врачей широкого профиля: гастроэнтерологов, аллергологов, иммунологов и представителей многих других медицинских специальностей.

Цель — исследовать эффективность и безопасность противозепилептической терапии путем сравнительной оценки частоты встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема ПЭП у больных эпилепсией, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники.

Материал и методы. В 2008 г. на базе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого был организован Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга (руководитель — д-р мед. наук, проф. Н.А. Шнайдер). В Центре консультируются и состоят на диспансерном наблюдении дети и взрослые Красноярска и Красноярского края, а также ряда территорий Сибирского Федерального округа, Республики Тыва, Республики Хакасия и некоторых городов РФ. На начало 2010 г. в центре проконсультировано более тысячи больных с разными формами эпилепсии и эпилептическими синдромами. В цен-

тре создана электронная база данных зарегистрированных случаев эпилепсии. На базе центра впервые в Красноярском крае внедрен клинический фармако-мониторинг ПЭП 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), что является одним из основных требований международных стандартов ведения больных, страдающих эпилепсией [6].

Нами была проанализирована электронная база данных центра за 2008–2010 гг. Настоящая работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития» (Протокол №23/2010 от 02.04.2010). Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ для обработки биомедицинских данных STATISTICA (StatSoft, USA, v.7.0). Внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Случайная выборка из базы данных составила 402 случая эпилепсии. Распределение больных по возрасту приближалось к нормальному. Возраст пациентов варьировался от 1 до 77 лет, медиана — 24 года, средний возраст — $25,0 \pm 13,7$ года. Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$).

Результаты. На базе нашего центра предпочтение отдавалось монотерапии, согласно с международным стандартам лечения эпилепсии [8]. Распределение больных по типу терапии было следующим: монотерапия — 71% (284/402), политерапия двумя ПЭП — 24% (95/402), политерапия тремя ПЭП — 1% (6/402), ПЭП в сочетании с хирургическим лечением — 1% (4/402). Не получали ПЭП ввиду первичного обращения в центр — 3% (13/402). При монотерапии преобладали препараты вальпроевой кислоты и ее соли — 69% (196/284) из всех случаев монотерапии. Карбамазепины назначались в 12% (85/284) случаев, топирамат — в 11% (30/284), леветирацетам — в 5% (13/284), ламотриджин — в 2% (7/284), окскарбазепин — в 1% (2/284), лишь 1 человек получал бензонал в качестве монотерапии. Среди политерапии преобладали комбинации препаратов вальпроевой кислоты и топирамат (40%; 38/95); препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама (19%; 18/95), препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепинов (15%; 14/95). Реже использовались комбинации препаратов вальпроевой кислоты и окскарбазепина (7,4%; 7/95), препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина (4,2%; 4/95).

Нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) или побочные эффекты зарегистрированы у 32% (129/402) больных, отсутствовали НЛЯ — у 37% (147/402),

а у 31% (126/402) больных данных для верификации НЛЯ было недостаточно. Зачастую НЛЯ возникали не изолированно со стороны одного органа или системы, а в совокупности (со стороны нескольких органов или систем). Наиболее часто встречались НЛЯ со стороны ЦНС (по данным анкетирования больных), включающие в себя нарушение обучаемости, снижение внимания, снижение памяти, головокружение, хроническую усталость, слабость, сонливость в дневное время, нарушения ночного сна, депрессию, агрессию, головные боли, ощущение шума в ушах (ухе), парестезии, тремор, аггравацию приступов, когнитивные нарушения, нарастание постприступной дезориентации и экзогенно-токсическую энцефалопатию. В целом, НЛЯ со стороны ЦНС составили 51,2% (66/129) случаев. Однако отдифференцировать их от проявлений самого заболевания (эпилепсии) в ряде случаев было крайне сложно. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта составили 47,3% (61/129) и включали в себя негативные влияния на функцию печени и поджелудочной железы, различные диспепсические расстройства. Побочные реакции со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек, включающие в себя кожные высыпания, лекарственная аллопеция, встречались у 21,7% (28/129). Эндокринные нарушения в виде увеличения или снижения массы тела, поликистоза яичников, угнетения высвобождения некоторых гормонов составили 18,6% (24/129). НЛЯ со стороны мочевыводящей системы составили 18,6% (24/129) случаев, которые включали в себя увеличение концентрации солей в моче (оксалатов) и мочекаменную болезнь (нефролитиаз). Гематологические побочные реакции встречались реже 6,2% (8/129) случаев. Влияние на костно-мышечную систему в виде остеопороза и остеомалация составили 3,1% (4/129) случаев. Удельный вес НЛЯ, приходящийся на препараты вальпроевой кислоты составил 65% (84/129) случаев, на топирамат – 10% (13/129), на карбамазепин и левитирацетам – по 7,5% (10/129), на ламотридин и бензонал – по 3% (4/129), на окскарбазепин и фенобарбитал – по 2% (2/129). При длительном или бесконтрольном приеме препаратов вальпроевой кислоты до обращения в центр наиболее часто встречались НЛЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (59,5%; 50/84), ЦНС (40,5%; 34/84), эндокринной системы (26,2%; 22/84), кожи и ее придатков (20,2%; 17/84). Реже гематологические нарушения (6%; 5/84) и НЛЯ со стороны костно-мышечной системы (4,8%; 4/84). Карбамазепины чаще приводили к НЛЯ со стороны ЦНС (60%; 6/10) и эндокринной системы в (20%; 2/10), со стороны ЖКТ и гематологических нарушений – по 10 (1/10) соответственно. Препараты нового поколения (такие как топирамат и левитирацетам) также приводили к НЛЯ: на прием топирамата наиболее часто встречались НЛЯ со стороны ЦНС (61,5%; 8/13), ЖКТ (38%; 5/13), кожи и ее придатков – (30,8%; 4/13), эндокринной системы (23,1%; 3/13), мочевыводящей системы (15,4%; 2/13). При приеме левитирацетама в 100% (10/10) случаев были НЛЯ со стороны ЦНС (в том числе агрессия и аггравация припадков) в соче-

тании с ЖКТ – 20% (2/10), кожными проявлениями, изменениями со стороны мочевыводящей системы и гематологическими нарушениями – по 1% (1/10).

Таким образом, среди клинически значимых НЛЯ доминировали желудочно-кишечные расстройства, которые относятся к наиболее распространенным побочным эффектам ПЭП, чаще всего они регистрировались при приеме препаратов вальпроевой кислоты, что согласуется с доступными зарубежными данными [9]. Также к наиболее частым НЛЯ отнесены нарушения функций ЦНС, которые встречались в более чем в половине случаев [10, 11]. В исследуемой выборке частота встречаемости НЛЯ со стороны ЦНС составила 100% при приеме левитирацетама, 61% – топирамата, 60% – карбамазепинов, 40,5% – препаратов вальпроевой кислоты. Кожная сыпь, аллопеция, синдром Стивена–Джонсона встречаются у больных с частотой от 5 до 15% находящихся на лечении препаратами вальпроевой кислоты и топирамата [12]. У больных, наблюдающихся на базе центра, зарегистрирована лишь кожная сыпь и аллопеция – (20,2% и 30,8% соответственно). Нефролитиаз зачастую развивается у пациентов, получающих топирамат [13, 14], что показано и в нашем исследовании (15,4% случаев). НЛЯ со стороны эндокринной системы наиболее характерно при приеме препаратов вальпроевой кислоты и достигает 20%, в меньшей степени – при приеме топирамата и карбамазепинов (10–15%) [15–17]. По данным настоящего исследования, их частота составила 26,2% для препаратов вальпроевой кислоты, 23,1% – для топирамата и 20% – для карбамазепинов. Гематологические НЛЯ встречаются реже и наиболее характерны для карбамазепинов и препаратов вальпроевой кислоты [18, 19], что сопоставимо с данными нашего исследования: 10% – при приеме для карбамазепинов; 6% – препаратов вальпроевой кислоты.

Выводы. В целом, на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники НЛЯ в исследуемой выборке составили 32% (129/402), что свидетельствует о достаточном уровне качества противоэпилептической помощи, оказываемой данной категории больных на базе центра и согласуется с доступными российскими и международными данными. Однако настоящее исследование подчеркивает необходимость тщательного и индивидуализированного подхода к выбору ПЭП как при монотерапии, так и при политерапии, а также мониторинга НЛЯ при хроническом приеме ПЭП у всех больных во время динамического диспансерного наблюдения. Это позволит провести своевременную профилактику и коррекцию НЛЯ и улучшить качество жизни данной категории больных. Самостоятельный прием ПЭП (в порядке самолечения) и отказ от динамического диспансерного наблюдения больных эпилепсией на фоне хронического приема ПЭП, включая скрининг НЛЯ на ранних стадиях их развития, в специализированных противоэпилептических центрах, является ведущей причиной развития серьезных и жизнеугрожающих НЛЯ и снижению комплаентности больных к регулярному приему ПЭП.

1. Шнайдер Н.А., Дмитриенко Д.В. Алгоритмы диагностики и лечения эпилепсии с поздним дебютом. — Красноярск, 2007. — 38 с.
2. Fisher R.S., van Emde Boas W., Elger C. et al. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia* — 2005. — Vol. 46. — P. 470–472.
3. Jallon P. Epidemiology of epilepsies // *A Practical Guide to Childhood Epilepsies* / Ed. C.P. Panayiotopoulos. — Oxford: Medica, 2006. — Vol. 1. — P. 17–20.
4. Дмитриенко Д.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии с поздним дебютом в Красноярске (по данным госпитального регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск; Красноярск, 2007. — 29 с.
5. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // *Безопасность лекарств*. — 1997. — № 2. — С. 5–12.
6. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб., 2000.
7. Малинин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М., 2000. — С. 207.
8. Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С. Петрухина. — М., 2000.
9. Genton P. et al. Valproic acid. Adverse effect in Antiepileptic Drugs. 5th ed. — Lippincott: Williams and Wilkins, 2002. — P. 837–851.
10. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents // *J. Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 7. — P. 213–216.
11. Levinsohn P.M. Safety and tolerability of topiramate in children // *J. Child Neurol.* — 2000. — Vol. 15. — P. S22–S26.
12. Mockenhaupt M., Schlingmann J. Schoepf Severe cutaneous adverse reactions after the use of antiepileptic drugs // 4th European Congress on Epileptology. — Florence, 7–12 Oct. 2000.
13. Sachdeo R.C. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 294–300.
14. Shorvon S., Stefan H. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38, suppl. 1. — P. S45–51.
15. Demir E., Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood // *Pediatr. Neurol.* — 2000. — Vol. 22. — P. 361–364.
16. Genton P. et al. Valproic acid. Adverse effect in Antiepileptic Drugs. 5th ed. — Lippincott: Williams and Wilkins, 2002. — P. 837–851.
17. Genton P., Bauer J., Duncan S. et al. On the association Between Valproat and Polycystic Ovary Syndrome // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42. — P. 295–304.
18. Tassinari C., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy // *Epilepsia*. — 1996. — Vol. 37. — P. 763–768.
19. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // *Rev. Contemp. Pharmacother.* — 1997. — Vol. 8. — P. 87–122.
20. Verrotti A., Greco R., Matera V. et al. Platelet count and function in children receiving sodium valproate // *Pediatr. Neurol.* — 1999. — Vol. 21. — P. 611–614.

Фармаконадзор, безопасность лекарственных средств

И.С. Бурашникова¹, Л.Е. Зиганшина¹, И.Г. Низамов²

Перевод в отделение интенсивной терапии и смерть пациентов в психиатрическом стационаре: есть ли связь с использованием рекламируемых нейролептиков?

¹ ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

² ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением (Россия)

Актуальность. Фармацевтическая промышленность в настоящее время является мощнейшей отраслью современной экономики, она претендует на ключевую роль в решении глобальных проблем здравоохранения. В то же время известно, что фарминдустрия имеет наивысшие прибыли от вложений среди всех производственных отраслей. Так, в 2006 г. по прибыль-

ности фарминдустрия занимала второе место после нефтяной промышленности [11], а в 2007 г. глобальные продажи лекарств достигли 712 млрд долларов США [14]. С целью получения прибыли от реализации своих фармацевтических продуктов компаниями — производителями лекарств осуществляется маркетинговая политика по продвижению лекарственных средств на фармацевтический рынок [20, 23]. Основную часть так называемых новых лекарств представляют неэффективные, неподходящие, нерациональные комбинации, бесполезные или неоправданно дорогие лекарства [2], являющиеся аналогами, средствами из категории «я тоже» («me too»), не имеющими преимуществ перед уже существующими [25–27]. При этом новые лекарства всегда значительно дороже. Отсутствие глобального положительного влияния на показатели смертности, риск побочных эффектов от применения недостаточно изученных лекарств при увеличении стоимости лечения приводит к увеличению соотношения затраты/эффективность [8, 10, 18, 19] и перевешиванию риска над пользой. В последние годы в психиатрическую практику активно продвигаются так называемые атипичные нейролептики. Они продвигаются как более безопасные в плане развития побочных эффектов по сравнению с традиционными нейролептиками. В свете данных о том, что смертность среди пациентов, страдающих шизофренией, в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [6, 7, 12, 24], и у них до 10 раз выше риск суицидов и несчастных случаев [4, 22], повышение безопасности лечения особенно актуально для хронических пациентов с психической патологией. Нейролептики могут вносить вклад в повышение смертности разными путями: при нарушении процессов пережевывания и глотания пищи с возможной аспирацией, асфиксией или дыхательными расстройствами; парез или обструкция желудочно-кишечного тракта [22], внезапная смерть в результате ларингоспазма [21] или развития аритмий [5, 9, 21]. Сердечно-сосудистая патология является лидирующей причиной смерти в популяции. Имеются данные о том, что смертность от сердечно-сосудистых событий среди психически больных превышает смертность в общей популяции [1]. Согласно данным исследований, атипичные нейролептики увеличивают риск возникновения ожирения и сахарного диабета [3, 16] и могут вызывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы [13]. В связи с этим при инициировании исследования мы предположили, что при применении рекламируемых нейролептиков такие отрицательные исходы, как перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и смерть, развиваются, по крайней мере, не реже по сравнению с традиционными нерекламируемыми нейролептиками. В связи с этим мы решили оценить влияние использования рекламируемых нейролептиков на частоту переводов в ОРИТ и частоту смертей как конечных исходов пребывания в психиатрическом стационаре.

Цель — оценить взаимосвязь использования рекламируемых/нерекламируемых нейролептиков и разви-

тия отрицательных исходов: госпитализация в ОРИТ и смерть в психиатрическом стационаре.

Материал и методы. Фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование назначения нейролептиков в стационарных условиях было проведено на базе РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ. Источником информации служили данные автоматизированной базы отдела автоматизированных систем управления (АСУ), содержащие сведения обо всех пациентах психиатрического стационара, включая филиалы. В базу данных вносятся информация, включающая паспортные данные, основной и сопутствующий диагнозы, сведения о предыдущих госпитализациях и внутрибольничных переводах во время госпитализации, инвалидности. Сотрудники отдела вносят в базу данных сведения из эпикриза о полученном лечении, включая психотропные препараты и сопутствующую терапию. Используемые лекарственные препараты фиксируют в базе либо по торговому, либо по международному непатентованному наименованию.

Мы разделили все применяемые нейролептики на нерекламуемые и рекламируемые. В категорию рекламируемых нейролептиков были отнесены нейролептики, которые активно продвигались на рынок в годы исследования, что было подтверждено размещением рекламы этих нейролептиков в профессиональных психиатрических журналах соответствующих лет и подачей заявок на включение их в Формулярный список Республики Татарстан. Таким образом, к рекламируемым нейролептикам были отнесены арипипразол (абилифай), амисульприд (солиан), зипрасидон (зелдокс), кветиапин (сероквель), зуклопентиксол (клопиксол акуфаз, клопиксол, клопиксол-депо), оланзапин (зипрекса), рисперидон (рисдонал, респолепт конста, респолепт квиклет, респолепт риссет, сперидан, торендо, сергиндол (сердолект), сульпирид (бетамакс, просульпин, эглек, эглонил), тиоридазин (сонапакс, тиодазин, тиорил), флюпентиксол (флюанксол депо, флюанксол), хлорпротиксен (труксал). К нерекламуемым нейролептикам были отнесены галоперидол (сенорм), галоперидол деканоат, клозапин (азалептин, лепонекс), левомепромазин (тизерцин), перфеназин (этаперазин), пипотиазин (пипортил), промазин (пропазин), тиопроперазин (мажептил), трифлуоперазин (стелазин, трифтазин), флуфеназин (модитен-депо), хлорпромазин (аминазин).

Мы выполнили 2 многоэтапных запроса для получения информации о числе всех пролеченных пациентов и пациентов с диагнозом «шизофрения», их распределении на группы по виду нейролептической терапии, полученной ими за время госпитализации (терапия без нейролептиков, только с применением нерекламуемых и терапии с использованием рекламируемых нейролептиков) отдельно за каждый год – с 2003 по 2008 г.

При выполнении отдельных запросов, включающих код исхода госпитализации «F» (смерть) и данные о переводах внутри отделений психиатрического стационара, были получены две таблицы в формате

Excel, содержащие сведения обо всех умерших пациентах и пациентах, госпитализированных в ОРИТ в 2003–2008 гг., включая полученную ими психотропную и сопутствующую терапию. Запросы были выполнены при содействии сотрудников отдела АСУ РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ – Т.Ю. Ивановой и Н.М. Офицеровой.

Оценку риска развития исследуемых исходов проводили согласно методике, принятой в клинической эпидемиологии, на основании таблицы сопряженности. Соотношение частоты исходов внутри сравниваемых групп представляет собой относительный риск, или отношение рисков (OR, Risk ratio, RR). Относительные риски и 95%-ный доверительный интервал были рассчитаны в программе Revman 5 Software.

В основе расчетов формула: $OR = A/B:C/D$, где в нашем случае:

A – число смертей (переводов в ОРИТ) в группе пациентов, получавших терапию с применением рекламируемых нейролептиков;

B – общее число пациентов, получавших терапию с применением рекламируемых нейролептиков;

C – число смертей (госпитализаций в ОРИТ) в группе пациентов, получавших терапию только нерекламуемыми нейролептиками;

D – общее число пациентов, получавших терапию только нерекламуемыми нейролептиками.

Мы рассчитали отношение риска смерти (госпитализации в ОРИТ) в зависимости от вида получаемой нейролептической терапии за каждый год с 2003-го по 2008-й среди всех госпитализированных пациентов и среди пациентов с диагнозом «шизофрения».

Результаты. Распределение пациентов психиатрического стационара по виду получаемой ими нейролептической терапии показало, что за 2003–2008 гг. доля пациентов, получавших нерекламуемые нейролептики, среди всех пациентов психиатрического стационара уменьшилась с 34 до 20%. Доля пациентов, получавших терапию с применением рекламируемых нейролептиков, наоборот, увеличилась с 40 до 55%. Доля пациентов, не получавших нейролептики, оставалась стабильной (24–26%). Среди пациентов, страдающих шизофренией, не получали нейролептики около 3%. Доля больных шизофренией, получавших терапию с применением рекламируемых нейролептиков, увеличилась с 40,8 до 67,5%. Это свидетельствует о том, что рекламируемые нейролептики стали шире использоваться и для лечения всех пациентов, и для лечения пациентов, страдающих шизофренией. В структуре госпитализированных пациентов доля пациентов с диагнозом «шизофрения» (F20) за период наблюдения составляла 31,6–34,6%. Доля пациентов с органическими заболеваниями головного мозга (F00–F09) составляла 34,4–43,5%, с умственной отсталостью (F70–F79) – 6,0–7,5%, с заболеваниями, связанными с употреблением психоактивных веществ (F10–F19) – 4,6–6,1%. В структуре умерших пациенты с органической патологией ЦНС составляли 58,8–62,8%, а пациенты, страдающие шизофренией, – 22,5–34,4%. В структуре пациентов, госпитализированных

в ОРИТ, также преобладали пациенты с органической патологией ЦНС.

Указание в эпикризе на использование рекламируемых нейролептиков было связано со снижением риска смерти по сравнению с терапией с использованием нерекламируемых нейролептиков как среди всех пациентов психиатрического стационара, так и среди пациентов с диагнозом «шизофрения» (отношение рисков [95%-ный доверительный интервал, ДИ] составило суммарно за все годы наблюдения 0,48 [от 0,41 до 0,56] и 0,56 [от 0,37 до 0,82] соответственно).

Указание в эпикризе на использование рекламируемых нейролептиков было связано со снижением риска перевода в ОРИТ среди всех пациентов психиатрического стационара по сравнению с терапией нерекламируемыми нейролептиками (отношение рисков [95%-ный ДИ] составило в целом за все годы наблюдения 0,76 [от 0,65 до 0,89]). Указание на использование рекламируемых нейролептиков в эпикризах пациентов с диагнозом «шизофрения» было связано с повышением риска перевода в ОРИТ по сравнению с терапией нерекламируемыми нейролептиками (отношение рисков составило 1,38 [1,02 до 1,88]). Иначе говоря, среди пациентов, страдающих шизофренией, чаще в ОРИТ попадали те, кто получал терапию с применением рекламируемых нейролептиков.

Обсуждение. Большую часть пациентов психиатрического стационара составляли пациенты с органическими заболеваниями ЦНС. В основном это пациенты старшей возрастной категории. Известно, что применение нейролептиков повышает риск смерти у пожилых пациентов в 2,5 раза с каждым добавленным нейролептиком [15]. В 2005 г. администрация FDA предупредила врачей о том, что использование атипичных нейролептиков у пожилых пациентов с поведенческими расстройствами повышает риск смерти [17]. Таким образом, у данной категории пациентов применение рекламируемых нейролептиков может принести скорее вред, чем пользу. Применение рекламируемых нейролептиков в психиатрическом стационаре увеличилось от 2003 к 2008 г.

Установлена связь записи в эпикризе рекламируемых нейролептиков и снижения риска смерти как среди всех пациентов, так и среди пациентов, страдающих шизофренией. Это можно объяснить тем, что на практике рекламируемые нейролептики в основном назначались существенно более «сохранным» пациентам — более молодым, без множественной сопутствующей патологии, то есть менее уязвимым к проявлению побочного действия лекарств, они редко использовались в монотерапии и назначались в низких субтерапевтических дозах.

Исход — экстренный перевод в ОРИТ. Причинами перевода в ОРИТ всех пациентов психиатрического стационара были кахексия, отказ от еды по психическому состоянию, обострение хронических соматических заболеваний, острая хирургическая патология, ОИМ, ОНМК, пневмония, синдром гипотензии. Наличие указания в эпикризе на применение рекламируемых нейролептиков было связано с 25% снижением риска перевода в ОРИТ в целом по стационару.

Это можно объяснить преобладанием в структуре пациентов с органической патологией ЦНС. Пациенты с диагнозом «шизофрения» представляли не более трети всех пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар, которые получали нейролептики по их основному показанию — для купирования психопатологической продуктивной симптоматики. На практике преобладала политерапия нейролептиками. Суммарная суточная нейролептическая нагрузка превышала рекомендуемые значения в 2–3 и более раз, поэтому именно пациенты с диагнозом «шизофрения» подвержены максимальному риску развития побочного действия нейролептиков, что может послужить основанием для экстренного перевода в ОРИТ. Указание в эпикризе на использование рекламируемых нейролептиков среди пациентов с диагнозом «шизофрения» было связано с повышением риска перевода в ОРИТ в 1,38 раза по сравнению с использованием только нерекламируемых нейролептиков. Таким образом, при терапии с применением рекламируемых нейролептиков риск перевода в ОРИТ пациентов с диагнозом «шизофрения» не только не соответствует такому при использовании нерекламируемых нейролептиков, но даже превышает его.

Выводы. В психиатрическом стационаре с 2003 по 2008 г. увеличивается применение рекламируемых нейролептиков. Оценка относительного риска применения рекламируемых нейролептиков в психиатрическом стационаре затрудняется их редким использованием в монотерапии, назначением наименее уязвимым к побочному действию пациентам и назначением в низких дозировках. При указании в эпикризе на применение рекламируемых нейролептиков было выявлено увеличение риска госпитализации в ОРИТ пациентов с диагнозом «шизофрения». Необходимы дальнейшие сравнительные фармакоэпидемиологические исследования для оценки влияния, оказываемого рекламируемыми нейролептиками на клинически значимые исходы.

Ограничения исследования Потенциальным источником ошибок была вероятность технических неточностей и опечаток в названиях препаратов в процессе заполнения базы, а также не всегда полное и четкое заполнение врачами первичной документации — историй болезни и эпикризов — в отделениях РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ. Если в базе данных было указано «нейролептики» или «литическая смесь», мы условно рассматривали их как случаи с применением нерекламируемых нейролептиков.

Заявление о конфликте интересов: авторы декларируют отсутствие какого-либо финансового интереса в отношении предмета и результатов исследования.

Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела АСУ Т.Ю. Ивановой, Н.М. Офицеровой за оказанную техническую поддержку.

1. Рыбакова С.В. Влияние психотропных средств на липидный обмен и исходы сердечно-сосудистых заболеваний у психически больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань 2008. — 21 с.

2. Чепли Э. Проблемные лекарства (Problem Drugs) / Пер. с англ. — Рига: Ландмарк, 1998. — 352 с. — ISBN 9984-9066-2-0
3. Ahari S. Ex-sales representative for olanzapine (Zyprexa). — Eli Lilly, 2007. (<http://youtube.com/watch?v=nj0LZZzrers>, accessed 17 April 2009).
4. Allebeck P. Schizophrenia: A life-shortening disease // Schizophr. Bull. — 1989. — Vol. 15. — P. 81–89.
5. Appleby L., Thomas S., Ferrier N. et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients // Br. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 176. — P. 405–406.
6. Black D.W., Fisher R. Mortality in DSM-III-R schizophrenia // Schizophr. Res. — 1992. — Vol. 7. — P. 109–116.
7. Brown S., Inskip H., Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 177. — P. 212–217.
8. Caudill T., Shawn Johnson, Mitzi S. Rich et al. Physicians, pharmaceutical sales representatives, and the cost of prescribing // Arch. Fam. Med. — 1996. — Vol. 22. — P. 201–206.
9. Drici M.D., Wang W.X., Liu X.X. et al. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs // J. Clin. Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 8. — P. 477–481.
10. Findlay Steven D. Direct-to-consumer promotion of prescription drugs: economic implications for patients, payers and providers // Pharmacoeconomics. — 2001. — Vol. 22. — P. 109–199.
11. Fortune 500 (2007). Top industries: most profitable industries, returns on investment. 30 April. Available at: http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2007/performers/industries/return_on_revenues/index.html, accessed 17 April 2009).
12. Harris E., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder // Br. J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 173. — P. 11–53.
13. Hennessy S., Bilker W.B., Knass J.S. et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // Br. Med. J. — 2002. — Vol. 325. — P. 1070–1072.
14. IMS Health market prognosis (2008). Global pharmaceutical sales 2000–2007, 28 March. See: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnnextoid=67a89df4609e9110VgnVCM10000071812ca2RCD&cpsexteurchannel=1>, accessed 17 April 2009).
15. Joukamaa M., Heloavaara M., Paul Knekt et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality // Br. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 188. — P. 122–127.
16. Kero C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study // Br. Med. J. — 2002. — Vol. 325. — P. 243–247.
17. Kuehn Bridget M. Questionable Antipsychotic Prescribing Remains Common, Despite Serious Risks // JAMA. — 2010. — Vol. 303, N 16. — P. 1582–1584.
18. Mason A. // J. Clin. Pharm. Ther. — 2008, Feb. — Vol. 33, N 1. — P. 1–10. New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing.
19. McKillen D. DTC's influence on Rx requests // Med. Marketing and Media. — 2002. — Vol. 37, N 12. — P. 10.
20. Mintzes B. Blurring the boundaries: new trends in drug promotion. Health Action International (HAI-Europe). — Amsterdam, 1998 (<http://www.haiweb.org>, accessed 17 April 2009).
21. Modestin J., Krapf R., Boker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death // Am. J. Psychiatry. — 1981. — Vol. 138. — P. 1661–1617.
22. Mortensen P.B., Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark // Acta Psychiatr. Scand. — 1990. — Vol. 81. — P. 372–377.
23. Norris P., Herxheimer A., Lexchin J. et al. Drug promotion. What we know, what we have yet to learn. — Geneva: World Health Organization and Health Action International, 2005.
24. Osby U., Correia N., Brandt L. et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden // Schizophr. Res. — 2000. — Vol. 45. — P. 21–28.
25. www.fda.gov/oashi/fast.html (accessed August 2010).
26. www.pmpbr-cepmb.gc.ca/english/view.asp?x=653&all=true (accessed August 2010).
27. www.prescrire.org/aLaUne/dossierVMbilanEng.php (accessed August 2010).

Е.В. Горбачева

К вопросу диагностики осложнений фармакотерапии у детей

ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет Росздрава», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Хабаровск (Россия)

Актуальность. По данным ВОЗ, осложнения лекарственной терапии находятся на 5-м месте среди причин смертности в мире (после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, травм, болезней легких). Побочные реакции различной степени тяжести развиваются у 10–30% госпитализированных, у 40% амбулаторных больных и являются причиной госпитализации в 6–16% случаев [3].

Данные о частоте регистрации неблагоприятных побочных реакций (НПР) у детей в России практически отсутствуют. Между тем, например, в США побочные эффекты лекарственных средств (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, 6].

Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют от 10 до 25% от числа всех зарегистрированных [1, 4]. В основе лекарственной аллергии лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к препарату [5, 6].

Изучение регуляторных механизмов, включающих определение иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), цитокинов при развитии медикаментозной аллергии у детей способствует получению дополнительной информации о правильности диагностики и выборе терапии по коррекции возникших осложнений фармакотерапии.

Цель — оценка клинических проявлений неблагоприятных побочных реакций у детей, а также определения уровня иммуноглобулина Е, цитокинового статуса, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у детей в случае развития аллергических реакций (АР) на медикаменты.

Материал и методы. Исследование проводилось в МУЗ «Детская инфекционная клиническая больница» им. А.К. Пиотровича и МУЗ «Детская городская больница № 9» г. Хабаровска в ноябре 2009 г. — феврале 2010 г. Работа выполнена в дизайне открытого рандомизированного проспективного исследования. В 1-ю группу (основная группа) включены дети, находящиеся на стационарном лечении по поводу острого инфекционного заболевания, у которых возникли АР после приема лекарственных препаратов ($n=32$). Во 2-ю группу (группа сравнения) — дети, получающие терапию по такому же заболеванию, но без осложнений фармакотерапии ($n=29$). В 3-ю группу (группа контроля) — практически здоровые дети ($n=14$). На высоте проявлений АР определяли продукцию иммуноглобулина «Е», цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-4) с помощью иммуноферментного анализа, для которого использовали наборы регентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартной статистической компьютерной системы «Microsoft Excel» с использованием критерия Стьюдента (t) для оценки достоверности разницы абсолютных значений средних величин. Разницу считали достоверной при значениях $p<0,05$.

Результаты. При исследовании выявлено, что у 56,3% больных были проявления острой респираторной инфекции (острый бронхит, грипп, острый тонзиллит, ринофарингит, стафилококковая и Эпштейна–Барр вирусная инфекция) и у остальных 43,7% — острая кишечная инфекция (шигеллез, сальмонеллез, ротавирусная инфекция) и инфекции, вызванные условно-патогенной флорой).

Установлено, что в 9,4% основное заболевание сопровождалось развитием осложнений, и у каждого 4-го ребенка имела место сопутствующая патология, что нашло отражение в проводимой терапии. У 43,8% больных отмечены фоновые заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия, анемия, поражение ЦНС). В 15,6% случаях имел место отягощенный лекарственный анамнез.

У 5 (15,6%) больных 1-й группы причиной госпитализации стало осложнение фармакотерапии по поводу острого инфекционного заболевания, назначенное в амбулаторно-поликлинических условиях и у остальных НПР на лекарственные средства возникли при проведении медикаментозной терапии в условиях стационара.

Возраст детей с проявлениями НПР был от 5 мес до 8 лет и составил в среднем $1,8 \pm 0,36$ года. При распределении по полу зарегистрировано преобладание мальчиков 17 (53,1%), чем девочек 15 (46,9%).

При оценке проводимой терапии необходимо отметить, что у каждого четвертого больного при развитии НПР не было абсолютных показаний к назначению того препарата, который вызвал осложнения, в большинстве случаев имело место не обоснованное назначение антибиотиков при ОРВИ, остром бронхите, ротавирусной инфекции.

Полипрагмазия при проведении терапии наблюдалась у 15,6% детей, у остальных больных на момент развития побочного действия лекарственного препарата зарегистрировано использование не более 5 препаратов одновременно, в среднем $4,4 \pm 0,41$. Развитие НПР на лекарственные средства происходило через $2,1 \pm 0,28$ дня от начала применения препаратов.

Среди препаратов, которые послужили, причиной развития осложнений фармакотерапии лидирующее место принадлежит антибиотикам – 68,8%. У 9,4% больных НПР связаны с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и в остальных случаях с препаратами различных фармакологических групп (панкреатин, конвулекс, бифиформ, линекс, поливитамины).

Осложнения фармакотерапии в виде АР имели место у всех больных, кроме того, в 18,8% у одного больного одновременно можно было наблюдать несколько проявлений осложнений фармакотерапии, например, появление крапивницы и гастроинтестинального синдрома, анафилактической реакции и тромбоцитопении, токсико-аллергической и дисбиотической реакции.

У всех больных проявления АР после приема ЛС сопровождалась различными высыпаниями на коже туловища и конечностей – от мелкой пятнистой сыпи до уртикарной с кожным зудом.

При регистрации показателей гемограммы обращало внимание, что у большинства больных было умеренное повышение эозинофилов до 5% и только у одного ребенка на фоне анафилактической реакции отмечалось их повышение до 17%.

Концентрация циркулирующих иммунных комплексов в 1-й группе также не превышала установлен-

ных норм, составила $18,2 \pm 5,84$ ед/100 мл и не имела достоверных различий с аналогичными показателями пациентов 2-й ($6,5 \pm 1,45$ ед/100 мл) и 3-й групп ($7,8 \pm 3,51$ ед/100 мл) ($p < 0,5$).

Показатели IgE находились в пределах нормальных величин во всех трех группах, так, например, в 1-й группе концентрация его была – $43,2 \pm 19,31$ МЕ/мл, во 2-й группе – $21,1 \pm 6,60$ МЕ/мл, в 3-й группе – $11,4 \pm 2,54$ МЕ/мл ($p < 0,5$). Однако необходимо отметить, что у больных с тяжелыми проявлениями токсико-аллергической реакции и крапивницы содержание IgE составило $334,9 \pm 116,2$ (МЕ/мл) ($p < 0,001$).

У больных 1-й и 2-й группы концентрация в сыворотке крови противовоспалительного цитокина (ИЛ-10), который также подавляет аллергическое воспаление, имела тенденцию к повышению и статистически достоверные различия в сравнении с контрольной группой: 1-я группа – $17,3 \pm 3,13$ пг/мл, 2-я группа – $11,8 \pm 1,97$ пг/мл, 3-я группа – $3,2 \pm 0,89$ пг/мл ($p < 0,001$).

Обращает внимание, что показатели провоспалительного цитокина (ИЛ-8) характеризовались отчетливым его увеличением именно в 1-й группе по сравнению с группами сравнения и контроля, что указывает на дополнительную напряженность иммунной системы у больных с лекарственной аллергией: 1-я группа – $25,5 \pm 9,06$ пг/мл, 2-я группа – $10,6 \pm 1,16$ пг/мл, 3-я группа – $7,1 \pm 1,49$ пг/мл ($p < 0,05$).

Изучение концентрации цитокина (ИЛ-4), показало, что хотя и уровень его находился в пределах нормы, однако имеется небольшая достоверная тенденция к его увеличению у больных 1-й группы ($3,4 \pm 0,18$ пг/мл), по сравнению со 2-й группой ($2,7 \pm 0,14$ пг/мл) ($p < 0,005$). ИЛ-4 индуцирует иммунологическую направленность по Т-хелперному ответу 2-го типа (Th-2), синтез IgE, что и объясняет аллергические проявления у больных 1-й группы.

После возникновения осложнений фармакотерапии происходила отмена препарата, который вызвал развитие неблагоприятного эффекта.

В 81,3% НПР можно было расценивать как средней тяжести, т.е. после отмены препарата, возникла необходимость назначения лекарственных средств по коррекции возникших осложнений, в 12,5% наблюдалась легкая форма, при которой достаточно было только отменить ЛС и проявления осложнения купировались самостоятельно, в 6,2% – тяжелая форма, или серьезная, что потребовало кроме отмены препарата проведения реанимационных мероприятий, интенсивной терапии с использованием глюкокортикоидов, инфузионной терапии.

В среднем длительность сохранения НПР составила $2,8 \pm 0,32$ дня, что свидетельствует о динамическом наблюдении за больным, вовремя назначенной терапии по коррекции осложнений и быстрой ответной реакции организма ребенка на вводимые препараты.

Полученные результаты могут свидетельствовать, что, несмотря на ранний возраст больных, происходит быстрая спонтанная продукция цитокинов, направленная не только на защиту от бактерий, вирусов,

лекарственного аллергена, но и индукцию иммуноаллергического ответа. Интерлейкины формируют способность, интенсивность и направленность иммунного ответа, о чем косвенно свидетельствует быстрая динамика клинических проявлений НПР у детей.

В большинстве случаев (71,9%) дети были выписаны с полным выздоровлением, в 15,6% — с клиническим выздоровлением, без полной нормализации параклинических показателей и в 12,5% — с остаточными проявлениями в виде угасающей сыпи и рекомендациями о продолжении десенсибилизирующей терапии в амбулаторно-поликлинических условиях.

Выводы

1. Профилактика неблагоприятных побочных реакций у детей должна быть основана на строгом обосновании выбора лекарственного препарата.

2. Среди осложнений фармакотерапии наиболее часто регистрируются аллергические реакции.

3. Определение концентрации IgE, ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-4 может служить дополнительным критерием оценки иммуноаллергических осложнений фармакотерапии.

1. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. — М.: Эксмо, 2008. — 256с.
2. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Зырянов С.К. Безопасность применения лекарств у детей: европейская система фармаконадзора в педиатрии // Фарматека. — 2006. — № 2. — С. 75–78.
3. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В., Бабахин А.А. и др. Побочные эффекты лекарственных средств // Ремедиум. — 2005. — № 1–2. — С. 32–36.
4. Мурзич А.В., Голубев М.А., Кручинин А.Д. Лекарственная аллергия // Южно-Рос. мед. журн. — 1999. — № 2–3. — С. 1–10.
5. Новаков Д.К. Медицинская иммунология: Учеб. пособие. — Минск: Выш. шк., 2005. — 301 с.
6. Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования // Качественная клин. практика. — 2003. — № 4. — С. 88–95.
7. Паттерсон Р., Граммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 768 с.

А.С. Гуревич, И.В. Отвагин, В.В. Рафальский, Е.В. Довгань

Исследование эффективности и безопасности монотерапии фузафунгина и комбинации фузафунгина и кларитромицина при остром хроническом ларингите

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра управления и экономики фармации (Россия)

Актуальность. Заболевания верхних дыхательных путей (носа, носоглотки, придаточных пазух носа, гортани) относятся к числу наиболее распространенных болезней человека. Этиология острого и хронического ларингита до сих пор окончательно не установлена, однако очевидно, что в значительной части случаев эти заболевания вызваны бактериями, в связи с чем вопрос о целесообразности назначения антимикробных препаратов и выборе адекватного режима про-

ведения антибактериальной терапии является актуальным. Одним из возможных подходов при лечении ларингитов является топическая антибактериальная терапия.

Цель — изучить эффективность и безопасность у пациентов с острым и обострением хронического ларингита двух режимов антимикробной терапии — монотерапии фузафунгином, применяемым в виде ингаляций 6 раз в сутки в течение 7 дней в сравнении с комбинированным лечением, включающем ингаляцию фузафунгина 6 раз в сутки и прием кларитромицина внутрь в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Материал и методы. Было проведено моноцентровое проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 85 пациентов с наличием клинической картины острого или обострения хронического ларингита. Случайным образом пациенты были разделены на группы: получавшие монотерапию фузафунгином (Биопарокс, Сервье) или комбинацию фузафунгина и кларитромицина (Фромилид, КРКА). Наряду с основной больные всех групп получали следующую дополнительную терапию: антигистаминный препарат (цетиризин — цетрин 1 р/с в течение 10 суток) и ингаляционную терапию (физиологический раствор + 3 капли эмульсии гидрокортизона + 2,0 мл 0,5% раствора диоксидина в течение 10 суток). В исследование не включали пациентов с отсутствием любого из критериев включения, аллергическими реакциями или непереносимостью фузафунгина или макролидов, получавших лечение антибиотиками, вне зависимости от показаний, если прошло менее 7 дней от окончания лечения до момента включения в данное исследование. Критериями исключения являлись беременность или кормление грудью, наличие трахеостомы, тяжелой сопутствующей патологии: иммунодефицит, диабет, злокачественные опухоли, в том числе органы дыхания. Также в исследование не включались пациенты, которые не могут точно придерживаться требований протокола. До начала исследования протокол, регистрационная карта, форма письменного согласия получили одобрение Независимого этического комитета. Пациенты с подтвержденным острым или хроническим ларингитом, соответствующие всем критериям включения/исключения были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, которая была подготовлена с помощью инструмента List Randomizer (www.random.org) до начала исследования. Рандомизационные коды были предоставлены исследователям в непрозрачных пронумерованных конвертах до начала наблюдения, для рандомизации пациента в группу 1 или в группу 2 исследователь вскрывал конверт с наименьшим номером. В конверте находилась информация о распределении пациента в группу 1 или группу 2, сведения о препарате, который необходимо назначить, дозе и длительности терапии. На визите 1 (день 1) пациентам, подписавшим пись-

менное информированное согласие, было проведено физикальное исследование, видеоэндостробиоскопическое исследование, собран анамнез, жалобы, пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в группу 1 или группу 2, пациентам был выдан препарат, в количестве достаточном для полного курса терапии. На визите 2 (день 5±1) было проведено физикальное исследование, оценка жалоб, сведений о нежелательных явлениях. На визите 3 (день 8±1) было проведено физикальное исследование, видеоэндостробиоскопическое исследование, проведена оценка жалоб, сведений о нежелательных явлениях. На визите 4 (день 28±2) было проведено физикальное исследование, проведена оценка жалоб, сведений о нежелательных явлениях, пациенты возвращали заполненные дневники. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе качественных переменных определялась частота и доля (в %) от общего числа случаев, при анализе количественных переменных – среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для сравнения средних значений двух зависимых показателей использовали парный t-тест. Все тесты проводили для двустороннего уровня статистической значимости 0,05.

Результаты. В исследовании было включено 45 пациентов с острым ларингитом, из них 27 пациентов получали монотерапию фузафунгином (группа 1), а 18 – комбинацию фузафунгина с кларитромицином (группа 2). Средний возраст пациентов из 1-й группы составлял 29,4±9,3 лет, во 2-й группе данный показатель составлял 34,2±9,6 лет. Длительность симптомов ларингита до включения в исследование в 1-й группе составляла в среднем 5,9±5 дней, во второй группе данный показатель составлял 7,1±6,4 2-й. Среднее количество обострений ларингита в течение года в 1-й группе составляло 1, а во 2-й – 1,6 эпизодов на 1 пациента в год. Наиболее частым возбудителем острого ларингита являлся *Streptococcus pneumoniae* (38,8%), далее следовали *Haemophilus influenzae* (26,9%), β-гемолитические стрептококки (23,9%), *S. pyogenes* (3%), *Haemophilus spp.* (3%) и другие 4,4%. При этом следует отметить, что в большинстве случаев (53,3%) заболевание вызывалось более чем 1 возбудителем. На визите 2 (день 5±1) возбудитель выделялся у 37% (10/27) пациентов из 1-й группы, во 2-й группе данный показатель составлял 38,9% (7/18) ($p=0,77$). На визите 3 (день 8±1) у пациентов из 1-й группы возбудитель выделялся в 0% случаев (0/6), у пациентов во 2-й группе – в 16,7% случаев (1/6). Полное исчезновение или значительное уменьшение клинической симптоматики на визите 2 (день 5±1) в группе, получавших терапию фузафунгином, отмечалось в 61,5% (16/26) случаев, в группе, получавших комбинированную терапию данный показатель составлял 50% (9/18) ($p=0,45$). На визите 3 в группах 1 и 2 полное исчезновение или значительное уменьшение клинической симптоматики наблюдалось в 80% (8/10) и 85,7% (6/7) случаев, соответственно ($p=0,77$).

В исследовании участвовали 37 пациентов с обострением хронического ларингита, при этом 15 пациентов получали монотерапию фузафунгином (3-я группа), 22 – комбинацию фузафунгина с кларитромицином (группа 4). Средний возраст пациентов из 3-й группы составлял 45,9±13,3 года, в 4-й группе данный показатель составлял 47,8±11,3 года. Длительность симптомов ларингита до включения в исследование в 3-й группе составляла в среднем 11,4±6,9 дня, в 4-й группе – 15,2±11 дней. Среднее количество обострений ларингита в течение года в 3-й и 4-й группах было равным и составляло 3 эпизода в год. Следует отметить, что наиболее часто обострение хронического ларингита вызывалось *S. pneumoniae* (44,2%), далее следовали β-гемолитические стрептококки (25%), *Haemophilus influenzae* (17,3%), *S. aureus* (3,8%) и *S. pyogenes* (1,9%) и другие (7,8%). Было показано, что обострение хронического ларингита вызывалось 1 возбудителем в 51,4% случаев. На визите 2 (день 5±1) возбудитель выделялся у 61,5% (8/13) пациентов из 3-й группы, в 4-й группе данный показатель составлял 57,1% (12/21) ($p=0,8$). На визите 3 (день 8±1) у пациентов из 3-й группы возбудитель выделялся в 16,7% случаев (1/6), у пациентов в 4-й группе – в 33,3% случаев (3/9) ($p=0,5$). Полное исчезновение или значительное уменьшение клинической симптоматики на визите 2 (день 5±1) в группе, получавших терапию фузафунгином, отмечалось в 33,3% (5/15) случаев, в группе, получавших комбинированную терапию данный показатель составлял 27,3% (6/22) ($p=0,69$). На визите 3 (день 8±1) в 3-й и 4-й группах полное исчезновение или значительное уменьшение клинической симптоматики наблюдалось в 85,7% (6/7) и 58,3% (7/12) случаев, соответственно ($p=0,22$). Оба режима терапии хорошо переносились, у пациентов, получавших монотерапию фузафунгином, частота развития нежелательных явлений (НЯ) составляла 11,6% (5/43); среди пациентов, получавших комбинацию фузафунгина и кларитромицина, частота развития НЯ составляла 7,1% (3/42) ($p=0,5$), при этом в обеих группах наиболее часто отмечалось наличие сухости и жжения во рту, что не требовало отмены препарата.

Выводы. Фузафунгин, назначаемый в виде ингаляций 6 раз в сутки в течение 7 дней, при лечении пациентов с острым и обострением хронического ларингита проявил сопоставимую микробиологическую эффективность в сравнении с комбинированным лечением, включающим ингаляции фузафунгина 6 раз в сутки и прием кларитромицина внутрь в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (63% vs 61,1% – острый ларингит; 38,5% vs 42,9% – обострение хронического ларингита). Отмечалась сопоставимая клиническая эффективность монотерапии острого и обострения хронического ларингита в группах монотерапии фузафунгином и комбинированной терапии (80% vs 85,7% – острый ларингит; 85,7% vs 58,3% – обострение хронического ларингита). Частота нежелательных явлений в обеих группах была низкой и составляла 11,6% (монотерапия) и 7,1% (комбинированная терапия).

**М.Н. Костылева^{1,2}, А.Н. Грацианская^{1,2}, С.С. Постников^{1,2},
П.А. Татаринов², Н.Н. Ваганов¹, Ю.Б. Белоусов²,
А.А. Бологов¹**

Фармаконадзор в российской детской клинической больнице

¹ Российская детская клиническая больница, Москва (Россия)

² ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической фармакологии, Москва (Россия)

Актуальность. В нашей стране обязанность врачей сообщать о подозрениях на неблагоприятные побочные реакции (НПР) закреплена законодательно. Однако органы фармаконадзора всех стран, в том числе и в России, сталкиваются с проблемой недособщений.

Российская детская клиническая больница (РДКБ) — крупнейшая в России многопрофильная детская больница (1025 коек, более 17 000 пациентов из всех регионов России), располагающая профессиональными и техническими возможностями для обеспечения работы по выявлению НПР. В настоящее время в РДКБ организована система фармаконадзора, включающая систему спонтанных сообщений о подозреваемых НПР, а также активный мониторинг (АМ) безопасности отдельных лекарственных средств (ЛС).

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

Материал и методы. Исследование проводится на базе РДКБ с 2006 г., одобрено Этическим комитетом РГМУ. Объектом исследования являются карты-извещения о подозреваемой побочной реакции, а также карты для активного мониторинга.

Метод спонтанных сообщений предполагает заполнение карты-извещения о подозреваемых НПР. В период становления службы фармаконадзора в больнице было принято решение фиксировать все сообщения о НПР, включая уже известные, указанные в аннотации. Для установления причинно-следственной связи между ЛС и реакцией используется шкала Наранжо. Заполненные карты-извещения отправляются в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС.

Метод активного мониторинга заключается в фиксировании любых событий, происходящих на фоне приема ЛС, назначаемых «off label». Критериями включения ЛС в исследование явилось наличие ограничений применения ЛС по возрасту и необходимость активного применения в РДКБ. Список ЛС для АМ включает фторхинолоны (ФХ), ингибиторы протонной помпы (ИПП), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов 2-го типа. При назначении ЛС из списка, клинический фармаколог заводит и постепенно заполняет карту, в которую вносит все клинически значимые медицин-

ские «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 по образцу используемой для АМ в Великобритании.

Результаты. За 5 лет получено 272 спонтанных сообщения из 25 клинических отделений. Больше всего сообщений (114) мы получили на антибактериальные препараты, на втором месте — рентгеноконтрастные препараты (74), далее антиконвульсанты (34 сообщений), что совпадает с общемировыми тенденциями. Из 272 сообщений 2,6% (7 случаев) были расценены как серьезные: 1 — аплазия костного мозга (6-меркаптоурин); 1 — хинолоновая артропатия (пемфлюксацин); 2 случая — анафилактический шок (цефтриаксон), 12 анафилактический шок (ропивакаин), 1 — гемолитическая почка (парацетамол), 1 — агранулоцитоз (куперил). При анализе спонтанных сообщений выяснилось, что в 80 случаях из 272 у пациентов отмечался отягощенный аллерго- и лекарственный анамнез, в 110 случаях препарат был отменен, в 10 случаях удалось, маневрируя дозой, сохранить назначение. Почти в половине случаев (118) неблагоприятная реакция потребовала назначения дополнительного лечения. Были выявлены наиболее проблемные препараты: антибиотики, антиконвульсанты, рентгеноконтрастные средства; разрабатываются меры по снижению осложнений фармакотерапии данными препаратами.

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

В рамках программы АМ было получено и проанализировано 303 карты. Сообщения касались ФХ, ИПП, ингибиторов АПФ, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов 2-го типа, блокаторов кальциевых каналов. Анализ сообщений показал, что все ЛС назначаются обоснованно, длительно, неблагоприятные реакции при их применении встречаются редко.

Выводы. 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. Результатом работы по активному мониторингованию препаратов из списка является уверенность в том, что препараты, в настоящее время не разрешенные для применения у детей, назначаются достаточно широко, применение их оправданно у данной категории пациентов, неблагоприятные побочные реакции отмечены редко.

В.И. Марулина, Н.Р. Фатыхова, Т.А. Большакова

Лекарственные дискинезии в практике детского невролога (собственный опыт наблюдения)

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра детской неврологии (Россия)

Актуальность. Гиперкинетический синдром в настоящее время является одним из самых частых

неврологических расстройств у детей. Так, распространенность простых тиков у детей составляет 11–13%, доля неврозов среди городских детей достигает 30%. Определение этиологии гиперкинезов, в свою очередь, представляет довольно сложную задачу. Печальным признаком современности является бесконтрольное употребление лекарственных средств, зачастую назначенных пациентом самому себе. Лекарственные дискинезии являются нередким осложнением медикаментозной терапии, однако не всегда становятся поводом для обращения к врачу, в связи с чем частота их достоверно неизвестна.

Цель – описать клиническое наблюдение ранее не встречавшейся в литературе лекарственной дискинезии.

Материал и методы. В декабре 2007 г. в детскую больницу № 8 г. Казани поступил пациент С., 14 лет, с жалобами на появление насильственных движений в правой руке. Ребенок с 5 лет наблюдался неврологом по поводу моторных локальных тиков, получал амбулаторное лечение. В возрасте 7 лет к описанной выше симптоматике присоединились другие тиковые гиперкинезы и вокализмы. Установлен диагноз «болезнь генерализованного тика». На фоне проводимой терапии гиперкинезы практически исчезли. Однако с целью профилактики амбулаторно были назначены мексидол, циннаризин, фенибут в возрастной дозировке. Через 14 дней от начала терапии пациент отметил довольно острое появление насильственных движений в проксимальном отделе правой руки по типу крупноразмашистого тремора. Подобный вид гиперкинеза ранее никогда не наблюдали. В динамике, несмотря на проводимое лечение, выраженность гиперкинеза имела тенденцию к усилению.

Результаты. При осмотре кроме вышеописанного постоянного гиперкинеза, который не менялся в движении, а в покое был более отчетливым, выявлялся негрубый экстрапирамидный гипертонус. С учетом локального характера гиперкинеза было проведено обследование, которое позволило исключить дебют гепатолентикулярной дегенерации и ревмоэнцефалита. При осмотре радужной оболочки щелевой лампой патологии не выявлено. Острота появления и необычный характер гиперкинеза, не свойственные болезни генерализованного тика, позволили предположить роль медикаментозного воздействия на подкорковые структуры. Из перечисленных препаратов такой специфичностью обладает циннаризин. Отмена препарата и дезинтоксикационная терапия полностью купировали неврологическую симптоматику.

Побочное действие лекарственных средств – одна из наиболее частых причин экстрапирамидных двигательных расстройств, это необходимо помнить при дифференциальной диагностике подобных нарушений. Чаще всего дискинезии вызываются лекарственными веществами, изменяющими активность дофаминергических систем, реже – средствами, влияющими на серотонинергические и норадреналинер-

гические системы [2]. Лекарственные средства могут вызывать практически весь спектр экстрапирамидных расстройств: паркинсонизм, дистонию, тремор, хорею, акатизию, тики, миоклонию, стереотипии. В большинстве случаев экстрапирамидный синдром, возникший на фоне приема того или иного препарата, после его отмены постепенно регрессирует. Лекарственные средства могут выявить исходную дефектность экстрапирамидной системы, связанную с резидуальным поражением головного мозга либо скрыто протекающим дегенеративным или иным патологическим процессом в центральной нервной системе [4].

Лекарственная дистония чаще всего развивается как побочное действие блокаторов дофаминергических рецепторов, особенно часто – при приеме сильнейших нейролептиков (галоперидола, горфеназина или трифтазина). Гиперкинез чаще возникает при приеме препарата в средней терапевтической дозе; назначение малых, или, наоборот, очень высоких доз позволяет избежать этого побочного эффекта. Характерно острое начало с развитием дистонических спазмов мышц головы и шеи. Иногда отмечаются блефароспазм или расширение глазных щелей. При спазмах мышц гортани и дыхательных мышц возможны дыхательные нарушения. При вовлечении туловищной мускулатуры могут развиваться опистотонус (реже – сгибание туловища), поясничный гиперлордоз, сколиоз, торсионная установка таза (тортипельвис) [13]. Даже в отсутствие специального лечения симптомы после отмены вызвавшего их препарата самостоятельно проходят в течение нескольких часов, максимум в течение суток, иногда интермиттирующее течение. Внезапность, драматичность и причудливость гиперкинеза часто ведет к ошибочному диагнозу истерии, столбняка или эпилепсии. Дифференциальный диагноз проводят также с пароксизмальными некинезогенными дискинезиями, мышечными спазмами, вызванными гипокальциемией, внезапной отменой бензодиазепинов и барбитуратов, а также с подвывихом в атлантаксиальном сочленении или височночелюстном суставе [14]. Важно исключить острые инфекционные заболевания центральной нервной системы, черепно-мозговую травму, цереброваскулярные заболевания, рассеянный склероз, нейросифилис или объемные поражения головного мозга [16]. Регресс гиперкинеза можно ускорить с помощью холинолитиков. Лекарственная дистония встречается при приеме церукала, карбамазепина, блокаторов кальциевых каналов [16].

Лекарственный тремор. Гиперкинез, как правило – это усиленный физиологический тремор, может возникать как побочный эффект целого ряда лекарственных средств. Чаще всего дрожание вызывают β-адреномиметики, препараты лития, антиконвульсанты (вальпроевая кислота, фенитоин), нейролептики, трициклические антидепрессанты, метилксантины дофаминергические средства, психостимуляторы, амтигистаминные и антидиабетические средства, циклоспорин, тиреоидный гормон, а также препара-

ты, вызывающие гипогликемию [12]. Нейролептики, препараты лития, амиодарон могут вызвать тремор покоя или грубый патологический постурально-кинестический тремор [7]. При применении вальпроевой кислоты чаще наблюдаете постурально-кинестическое дрожание, которое возникает в течение нескольких недель от начала терапии и не зависит от концентрации препарата в крови. Для уменьшения тремора можно применять пропранолол (анаприлин), амантадин [14].

Акатизия — неусидчивость, состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, чтобы уменьшить невыносимое чувство внутреннего беспокойства и дискомфорта. В покое патологические ощущения быстро усиливаются, тогда как при движении ослабевают — это позволяет их отличить от других психических расстройств. Иногда больно издает вокализации. Акатизия может возникнуть в течение нескольких дней после назначения или увеличения дозы нейролептика (острая акатизия) или на фоне длительного лечения — через несколько месяцев или лет после его начала (поздняя акатизия). Помимо нейролептиков причиной лекарственной акатизии бывает прием метоклопрамида, резерпина, леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, трициклических антидепрессантов, антагонистов кальция (флунаризина), бензодиазепинов (альпразолама, лоразепама), препаратов лития [15]. Сравнительно недавно были описаны случаи выраженной акатизии при приеме высоких доз флуоксетина и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [16]. Патогенез акатизии неизвестен, но предположительно он связан с нарушением функционирования дофаминергических мезокортикальных путей, иннервирующих лобную и поясную кору. Симптомы, как правило, регрессируют в течение нескольких дней, недель, иногда месяцев. Уменьшению акатизии способствуют малые дозы β -блокаторов и бензодиазепины [16].

Лекарственная хорея бывает результатом побочного действия широкого спектра лекарственных препаратов: нейролептиков и других блокаторов дофаминовых рецепторов, противопаркинсонических средств (леводопы, амантадина, холинолитиков), антиконвульсантов (фенитоина, фенобарбитала, гексамидина, карбамазепина, этосуксемида, вальпроата натрия), кофеина, эстрогенов и оральных контрацептивов, метилксантинов (теофиллин, эуфиллин), трициклических антидепрессантов, антагонистов калия (циннаризина, флунаризин, верапамил), центральных симпатолитиков (резерпина), препаратов лития, антагонистов H_2 -рецепторов (ранитидина). Случаи хореоформного гиперкинеза описаны при приеме метилдофы, опиатов, триазолама, изониазида, диазоксиды, анаболических стероидов, циклоспорина А, дигоксина, баклофена [16].

Лекарственные тики (лекарственный туреттизм) вызывают результатом побочного действия антиконвульсантов (карбамазепина, ламотриджина), нейролептиков, препаратов леводопы, психостимуляторов.

Лекарственные тики могут имитировать все классические проявления синдрома Туретта: моторные, вокальные тики, включая иногда копролалию, эхολалию, однако обычно развиваются в зрелом возрасте и не сопровождаются синдромом нарушения внимания и гиперактивности. Кроме того, лекарственные тики сопровождаются орофациальной дискинезией и акатизией. Причиной лекарственной миоклонии может быть прием нейролептиков, препаратов лития, бензодиазепинов, психостимуляторов, морфина, некоторых антибактериальных средств, однако чаще всего она отмечается как побочный эффект антидепрессантов как дозозависимое осложнение. Чаще всего они вовлекают конечности, реже туловище, шею, лицо. Электроэнцефалография у таких больных может выявлять пароксизмальную активность со вспышками острых волн, пиков или комплексов пик-медленная волна продолжительностью от 1 до 3 с. При снижении дозы или отмене антидепрессанта отмечается быстрое улучшение.

Для профилактики возникновения лекарственных дискинезий необходимо осторожно и взвешенно подходить к решению вопроса о длительности приема нейролептиков, используя минимальные дозировки. Важно уведомлять пациента о риске и пользе использования лекарственных средств, прежде всего нейролептиков.

Выводы. Впервые описан тикозный гиперкинез как побочное действие циннаризина. Важно учитывать, что назначение циннаризина необходимо проводить с большой осторожностью у пациентов с изначальной неполноценностью подкорковых образований, так как его прием может вызвать или усугубить проявление экстрапирамидной симптоматики.

1. Bernstein J.G. Serotonin syndrome / A.B. Joseph, R.R. Young // *Movement Disorders in Neurology and Neuropsychiatry*. — Blackwell Science, 1999. — P. 426–433.
2. Boroud T. Oscillations in the basal ganglia: The good, the bad, and the unexpected / J.P. Bolam, C.A. Ingham, P.J. Magill // *The Basal Ganglia*. — New York, 2005. — P. 3–24.
3. Brown P., Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human // *Clin. Neurophysiol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 2510–2519.
4. Deuschl G., Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17. — P. 41–48.
5. Deuschl G., Krack P., Lauk M. Clinical neurophysiology of tremor // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — Vol. 2. — P. 110–121.
6. Deuschl G., Wenzelburger R., Raethjen J. Tremor // *J. Curr. Opin. Neurol.* — 2000. — Vol. 13. — P. 437–443.
7. Gerschlager W., Munchau A., Katzenschlager R. Natural history and syndromic associations of orthostatic tremor: a review of 41 patients // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19. — P. 788–795.
8. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome II // *Am. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156. — P. 169–180.
9. Louis D. Essential Tremor // *Lancet Neurol.* — 2002. — Vol. 4. — C. 100–110.
10. Louis E.D. Clinical practice. essential tremor // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 2. — P. 709–710.
11. McAuley J., Rothwell J. Identification of psychogenic, dystonic, and other organic tremors by a coherence entrainment test // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19. — P. 253–267.
12. Raethjen J., Kopper F., Govindan R.B. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63. — P. 812–815.
13. Wills A.J., Brusa L., Wang H.C. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 66. — P. 681–684.
14. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // *В мире лекарств.* — 2000. — № 4. — С. 17–21.
15. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. — М.: Медицина, 1995. — 222 с.
16. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. — М.: Медицина, 1998. — 128 с.

А.П. Переверзев, М.А. Серикова

Рекомендации по безопасному применению препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, Москва (Россия)

Актуальность. За последние 10 лет проблема эректильной дисфункции привлекает к себе все большее внимание. Согласно данным ВОЗ, каждый пятый мужчина на планете имеет ту или иную форму эректильной дисфункции. После 21 года она встречается у 10% мужчин, а после 60 лет у 30% и более.

Цель — информировать медицинскую общественность и пациентов о мерах профилактики развития возможных негативных последствий приема препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

Материал и методы. На основании анализа имеющихся руководств контрольно-разрешительных органов ряда стран, а также отечественных и зарубежных инструкций по медицинскому применению лекарственных средств из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5).

Результаты. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств разработал рекомендации по обеспечению безопасного применения этих препаратов.

В данных рекомендациях подробно рассмотрены следующие вопросы:

Что такое ингибиторы ФДЭ-5?

Противопоказания и предостережения к назначению препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5.

Что следует учесть врачу и пациенту перед началом приема ингибиторов ФДЭ-5?

Взаимодействия ингибиторов ФДЭ-5 с другими лекарственными средствами.

Как принимать ингибиторы ФДЭ-5?

Что входит в состав ингибиторов ФДЭ-5?

Особое внимание уделено описанию возможных неблагоприятных побочных реакций при приеме препаратов из данной группы.

О.В. Решетько, Н.В. Горшкова, Н.Н. Ардентова, И.Г. Рыженкова

Самолечение лекарственными средствами растительного происхождения во время беременности

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава» (Россия)

Цель — провести фармакоэпидемиологический анализ самолечения лекарственными средствами (ЛС) растительного происхождения женщинами во время беременности.

Материал и методы. Проведено открытое фармакоэпидемиологическое одномоментное исследование на базе 5 женских консультаций Саратова и Энгельса с 15.01.2009 по 15.09.2009. Специально подготовленные интервьюеры осуществляли опрос беременных женщин в III триместре беременности, пришедших на плановый визит в женскую консультацию. Критериями отбора для опроса были: возраст беременной от 18 до 35 лет, нормальное течение настоящей беременности, регулярное посещение женской консультации. Согласие женщин на участие в опросе было обязательным.

Анкета включала вопросы об уровне образования женщины, о наличии у нее сопутствующих заболеваний, об используемых источниках информации о ЛС растительного происхождения, о представлениях беременной по поводу эффективности и безопасности указанных препаратов, о причинах их применения.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы Excel для Windows XP и Statistica (StatSoft Inc.).

Результаты. Было опрошено 290 женщин в III триместре беременности, планомерно пришедших на визит в женскую консультацию. Средний возраст составил $25,3 \pm 3,4$ года. Большинство женщин (88,3%) считает применение ЛС растительного происхождения более безопасным по сравнению с использованием обычных ЛС и полагают, что первые практически не обладают побочными эффектами. При этом 44,1% опрошенных женщин считает, что ЛС растительного происхождения более эффективны или равно эффективны обычным ЛС. 97,8% женщин применяло растительные ЛС ранее в своей жизни. При этом 53,8% пациенток отмечают, что не считают необходимым сообщать врачам об использовании этих препаратов, считая их абсолютно безопасными. Главным источником информации об эффективности и безопасности ЛС растительного происхождения у опрошенных женщин является собственный опыт или опыт семьи/друзей (64,1%). При этом частота консультаций с врачом по вопросам использования этих средств и собственного поиска информации об их эффективности и безопасности увеличивались при более высоком уровне образования женщин ($p < 0,05$).

В течение настоящей беременности лекарственными средствами растительного происхождения лечились самостоятельно, без предварительной консультации с врачом, 13,1% женщин. Из них две трети не проинформировали наблюдающего их врача о факте приема подобных ЛС. 36,8% данных беременных никогда не видели инструкций по применению данных препаратов и не интересовались содержанием листовок-вкладышей. Наиболее часто использовались препараты валерианы, пустырника, зверобоя, ромашки и толокнянки, относительно безопасности применения которых во время беременности в современной литературе сведений недостаточно, либо они признаны потенциально опасными для данной когорты пациенток, о чем женщины не знали.

Выводы. Таким образом, беременные женщины в процессе самолечения часто применяют ЛС растительного происхождения, полагая, что их применение высокоэффективно и безопасно. Указанное может нарушать нормальное течение беременности, оказывать неблагоприятное влияние на плод и способствовать рождению нездоровых детей. Необходимо обеспечение населения более полной информацией об опасности бесконтрольного применения ЛС растительного происхождения, с акцентом на то, что они также являются лекарствами и могут быть потенциально вредны и опасны.

С.Ш. Сулейманов, В.В. Сулима, Н.В. Кирпичникова

Сложившаяся практика применения антигистаминных препаратов пациентами Хабаровского края в рамках самолечения

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края», кафедра клинической фармакологии и патофизиологии (Россия)

Актуальность. Одна из причин возникновения нежелательных эффектов лекарственных препаратов — неконтролируемое и неправильное применение лекарственных средств. 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%.

В настоящее время современные подходы мониторинга качества медицинской помощи включают вопросы рациональной, доступной, безопасной и своевременной фармакотерапии в рамках ответственного самолечения.

Цель — оценить типичную практику лечения аллергического ринита (поллиноза) антигистаминными препаратами (АГ) у взрослых пациентов Хабаровского края.

Материал и методы. Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, направленных в краевой центр клинической аллергологии-иммунологии на консультативный прием по поводу аллергического ринита.

Результаты. Опрос показал, что 60,8% пациентов использовали в лечении антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения, каждый четвертый (25,6%) лечился препаратами только 1-го поколения. Самые известные для потребителя антиаллергические средства — супрастин (18,2%) и диазолин (15,2%). Среди наиболее часто выбираемых АГ препаратов 2-го поколения оказались кларитин (11,9%), эриус (9,3%), кестин (8,3%), все остальные АГ средства имеют небольшое представительство в структуре потребления H₁-гистаминоблокаторов (от 1,2 до 4,3%). В общей структуре приобретаемых пациентами АГ лекарственных средств (ЛС) доля препаратов 1-го поколения составила

47,3%, доля АГ препаратов 2-го поколения — 52,7%, (доля оригинальных ЛС — 39,5%, воспроизведенных — 13,2%). 82,7% опрошенных указали на значимость ценового фактора приобретаемого АГ препарата, из них 26,3% обозначили приоритетную стоимость упаковки до 100 рублей, 56,4% указали средний ценовой сегмент от 100 до 250 рублей за упаковку, 11,1% опрошенных лиц выбрали ценовой сегмент свыше 250 рублей за упаковку, а 6,2% респондентов не определили фактор цены как значимый при приобретении АГ ЛС. Для основной массы потребителей противоаллергических препаратов в Хабаровском крае имеет значение стоимость лечения.

Значительная часть (32,3%) больных до посещения врача-аллерголога лечились самостоятельно — по совету знакомых, родственников, фармацевтических работников, следуя рекламе, 15,0% пациентов целенаправленного лечения не получали, остальные 52,7% ранее наблюдались у терапевтов, оториноларингологов, офтальмологов. При анализе карт больных по вопросам изучения предшествующей терапии аллергического ринита установлено, что 27,7% больных получали антигистаминные препараты только 1-го поколения (диазолин, супрастин, кетотифен, фенкарол), 65% из них сочетали диазолин утром и супрастин на ночь, отмечая неэффективность лечения, 39,5% несколько раз меняли используемые препараты; 19,8% пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ринита получали препарат 2-го поколения утром и супрастин или кетотифен на ночь. 45,7% из числа получавших лечение принимали один из препаратов 2-го поколения, чаще других упоминался кларитин, незначительная часть — 6,8% пациентов получали активные метаболиты — телфаст, эриус. В 13,4% случаев по дневникам не удалось выяснить, каким препаратом лечились пациенты. При этом в 60,4% записей врачей отмечалась неэффективность терапии и побочные эффекты в виде сонливости и сухости слизистых на фоне применения АГ ЛС. 75,4% больных длительно использовали в качестве местной терапии только деконгестанты; специальные противоаллергические препараты — топические ГКС или препараты хромоглициевой кислоты для местного применения — 4,2 и 3,7% пациентов соответственно.

В связи с выявленными данными нами проведено анкетирование врачей-терапевтов Хабаровского края (146 анкет). В результате опроса установлено, что специалисты используют в практике лечения АР различные H₁-гистаминоблокаторы 1-го и 2-го поколения, всего 18 торговых наименований: супрастин, диазолин, фенкарол, фенистил, тавегил, кетотифен, кларитин, кларотадин, кларидол, ломилан, эролин, кестин, зиртек, цетрин, летизен, телфаст, эриус, фексадин. Наиболее часто в ответах встречался препарат 1-го поколения — кетотифен (14,2%), 2-е место заняли кестин и кларитин (по 11,9%), 3-е — эриус (9,9%), затем зиртек (6,8%) и телфаст (6,5%), далее воспроизведенные АГ препараты: ломилан (5,7%), цетрин (4,8%), кларотадин (4,3%), эролин (3,7%), кларидол (3,4%), фексадин (2%). Общий удельный вес препаратов 1-го

поколения в структуре всех назначений врачей составил 28,4% (супрастин, фенистил, диазолин, тавегил, фенкаролом, кетотифен). Доля известных оригинальных ЛС 2-го поколения составила 47,2%, воспроизведенные препараты оказались на 3-м месте с долей назначений 24,4%.

Выводы. Таким образом, на основании полученных данных исследования по опросу пациентов, а также ретроспективного анализа амбулаторных карт и анкетирования врачей выявлена тенденция по преимущественному использованию известных и более доступных антигистаминных препаратов первого поколения. Так как антигистаминные ЛС относятся к препаратам безрецептурного отпуска, возникает проблема адекватного ответственного самолечения для больного и рациональной оценки эффективности и безопасности для лечащего врача.

В настоящее время в ГОУ ДПО «ИПКСЗ» разработана комплексная программа по формированию здорового образа жизни и внедрению ответственного самолечения среди жителей Хабаровского края. В рамках программы осуществляется обучение на циклах тематического усовершенствования на семинарах для врачей и фармацевтических работников вопросов фармаконадзора и рационального применения лекарственных средств безрецептурного отпуска; мониторинг побочного действия ЛС; проведение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований.

Н.Р. Фатыхова, В.И. Марулина, В.Ф. Прусаков

Рациональная фармакотерапия неврологических нарушений у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра детской неврологии (Россия)

Актуальность работы обусловлена увеличившейся в последние годы частотой рождения и выживания детей с экстремально низкой массой тела. Все они требуют интенсивной терапии после рождения, а зачастую и последующие курсы коррекции неврологических нарушений. Страховая медицина диктует необходимость, с одной стороны, придерживаться стандартов лечения заболеваний нервной системы у детей, с другой — использовать медикаментозную терапию с позиции доказательной медицины.

Цель — изучение особенностей фармакотерапии неврологических нарушений у детей с экстремально низкой массой тела при рождении в период новорожденности и в резидуальную стадию.

Материал и методы. В исследование было включено 149 детей, получавших лечение по поводу различной степени выраженности неврологических нарушений. 1-ю (основную) группу составили 30 детей с экстремально низкой массой тела при рождении,

2-ю (группу сравнения) — 87 детей с очень низкой массой тела при рождении, 3-ю (контрольную группу) — 32 доношенных ребенка. Средний возраст составил в 1-й группе 29 мес, во 2-й группе — 32 мес, в 3-й группе — 34 мес. Основными нозологиями, по поводу чего дети получали лечение, были детский церебральный паралич, гидроцефалия. Исследование проводилось ретроспективно и проспективно. Критерии включения: возраст старше 1 года, наличие неврологической патологии, информированное согласие родителей. Критерии исключения: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на течение основной патологии, низкая комплаентность при проведении лечения, отказ от участия в исследовании. Для определения результатов исследования использовали методы вариационной статистики: определение медианы, для определения значимости различий показателей в группах — критерий χ^2 .

Результаты. При лечении детей 1-й и 2-й группы в неонатальном периоде полипрагмазии избежать не удалось, что объясняется многоплановостью патологических изменений у данной категории пациентов. Частота полипрагмазии в 1-й группе оказалась достоверно выше ($p < 0,05$), чем во 2-й, в 3-й группе отсутствовала. При нейрореабилитации в резидуальную стадию этого явления не отмечено. Зачастую для лечения заболеваний нервной системы у детей приходится прибегать к назначению препаратов, имеющих ограничения по применению в детском возрасте. Такие случаи зарегистрированы в 15% случаев среди детей 1-й группы, 10% — во 2-й, 10% — в 3-й, что было связано с индивидуальной непереносимостью других лекарств. Использование двух препаратов однонаправленного действия зарегистрировано в 1 случае в 1-й группе, в 2 — во 2-й, в 4 — в 3-й.

Для оказания квалифицированной помощи врачу необходимо четко знать принципы рациональной фармакотерапии. Вкупе со знанием анатомо-физиологических особенностей детей различного возраста это позволяет добиться положительных результатов в лечении. На новорожденного в раннем неонатальном периоде продолжают действовать фармакологические препараты, назначенные беременной женщине. К примеру, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, α -адреномиметики, назначаемые матери, нарушают функцию почек у плода, применение токолитиков увеличивает частоту патологических изменений на нейросонографии и кислородной зависимости новорожденных [3]. Дексаметазон широко применяется у женщин с угрозой преждевременных родов, что значительно снижает частоту и тяжесть синдромов дыхательных расстройств у новорожденных [9]. В то же время есть данные, что увеличение числа антенатальных курсов дексаметазона с 1 до 2–3 приводит к депрессии выработки собственного кортизола ребенком и повышению риска летального исхода, а также снижению массы тела при рождении [21]. В то же время ряд исследователей при изучении

неврологических последствий у детей с экстремально низкой массой тела при рождении показывают, что использование антенатальных стероидов уменьшает риск развития церебрального паралича и умственной отсталости [5].

Важно сказать несколько слов о фармакокинетике в неонатологии. Препараты, полученные ребенком через 2 ч и ранее после кормления, будут контактировать с молоком — образовывать соединения с кальцием, белком и т.п. Всасывание большинства веществ из кишечника при гипоксии, инфекционном токсикозе будет снижено [9]. Быстрое увеличение объема питания и введение гиперосмолярных растворов у недоношенных детей может существенно увеличить риск развития некротического энтероколита. Для получения высокой биодоступности у новорожденных рекомендовано пренатальное введение лекарств, а при нарушении микроциркуляции — только внутривенное. При введении в пупочную вену системная концентрация препаратов оказывается меньше ожидаемой в связи с биотрансформацией в печени. Широкое использование для внутривенных инфузий вен головы новорожденного нежелательно, так как эти инфузии существенно изменяют мозговой кровоток и провоцируют внутричерепные кровоизлияния. Предпочтительнее использовать периферические вены конечностей, а для длительного введения больших объемов — центральные вены. Новорожденные, особенно недоношенные, более чувствительны к боли, при наличии катетера лучше вводить препараты внутривенно. Ингаляционное введение глюкокортикоидов при бронхолегочной дисплазии дает хороший клинический эффект и не вызывает угнетения собственной продукции кортизола [9]. Использование сурфактанта увеличивает выживаемость недоношенных детей, в то же время учащается развитие длительной кислородной зависимости их [4].

Основную роль в элиминации веществ у детей в неонатальном периоде играют почки. Почки новорожденных, особенно недоношенных, не способны корригировать резкое повышение объема циркулирующей крови, в то же время не могут задерживать большие количества жидкости. Следует избегать введения гиперосмолярных растворов и больших объемов жидкости, превышающих суточную потребность. Введение гиперосмолярных веществ также повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Стабилизирует барьерные функции гематоэнцефалического барьера пренатальное введение дексаметазона [9]. У детей, родившихся в состоянии шока, в первое время объем циркулирующей крови остается сниженным. При этом применение мочегонных препаратов было бы ошибкой. В данной ситуации рекомендуется начать терапию с восстановления объема циркулирующей крови и вернуться к физиологическому соотношению жидкости в организме, что иногда достаточно для восстановления диуреза. Обманчивое впечатление о благополучной адаптации почек может сложиться и у глубоко недоношенных детей, для кото-

рых характерно выделение концентрированной мочи за счет большего испарения жидкости через кожу и сниженной способности почек реабсорбировать воду, одновременно с этим происходит внутриклеточная дегидратация. Таким детям противопоказано введение растворов натрия и калия, при этом попытки восполнить потери воды за счет больших объемов (более 180 мл/кг/сут) бессолевых растворов могут привести к серьезным осложнениям — персистенции фетальной циркуляции, отеку легких и др. Элиминируются препараты медленнее, поэтому большинство из них следует вводить реже. Индометацин приводит к почечной вазоконстрикции и гипоперфузии почек.

Многоплановость патологии неонатального периода приводит к тому, что в лечении новорожденных практически не удается избежать полипрагмазии [8].

Побочные эффекты действия лекарственных препаратов также могут существенно отличаться от наблюдаемых у детей в старшем возрасте. Назначение гормональных препаратов в возрасте до 35 дней существенно повышает риск генерализованной кандидозной инфекции. Фуросемид повышает риск персистенции открытого артериального протока, гиперкальциурии, вторичных нарушений функций паращитовидных желез [9]. Ряд исследователей показали, что постнатальное применение гидрокортизона для профилактики бронхолегочной дисплазии у детей с экстремально низкой массой тела способствует благоприятному исходу, не увеличивая частоту развития церебрального паралича, отрицательных отдаленных последствий возникает меньше, чем при использовании дексаметазона [6]. Напротив, использование дексаметазона приводит к развитию хронических заболеваний легких и худшему неврологическому исходу, препарат запрещен Американской академией педиатрии и Канадским педиатрическим обществом. [3]. В клинических сравнительных исследованиях показано, что для закрытия артериального протока у новорожденных ибупрофен имеет равную эффективность и меньше побочных эффектов со стороны почек, нежели индометацин [2].

Для некоторых лекарственных средств, с успехом используемых в детской неврологии (например, препаратов для коррекции сосудистых нарушений), на сегодня нет доказательной базы по безопасности и эффективности их применения. К примеру, пираретам включен в стандарт лечения заболеваний нервной системы у новорожденных, в то же время препарат противопоказан детям до 1 года [8]. Тем не менее наше исследование не выявило серьезных побочных эффектов или других негативных последствий медикаментозной терапии, что позволяет предположить возможность их использования для лечения нервных болезней у детей разного возраста.

Выводы. Многоплановость патологии неонатального периода приводит к тому, что в лечении новорожденных с экстремально низкой массой тела практически не удается избежать полипрагмазии. Некоторые лекарственные средства, широко применяемые в перинатологии и детской неврологии, имеют возраст-

тные ограничения, однако их назначение оправдано стандартами лечения заболевания нервной системы у детей. Тем не менее в условиях страховой медицины для рациональной терапии таких детей необходимо разработать доказательную базу использования лекарственных средств.

1. Fily A., Pierrat V., Delporte V. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort // *Pediatrics*. – 2006. – N 2. – С. 357–366.
2. Tyson J.E., Nehal A.P., Langer J. Intensive care for extreme prematurity – moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1672–1681.
3. Costeloe K., Hennessy E., Gibson A.T. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants // *Pediatrics*. – 2000. – N 4. – P. 659–671.
4. Laughon M., O’Shea M.T. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks’ gestation // *Pediatrics*. – 2009. – N 2. – P. 637–648.
5. Vorh B.R., Wright L.L., Poole W.K. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks’ gestation between 1993 and 1998 // *Pediatrics*. – 2005. – N 3. – P. 635–643.
6. Watterberg K.L., Shaffer M.L. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low – dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. – 2006. – N 1. – P. 40–48.
7. Барашев Ю.И., Кулаков В.И. Новорожденные высокого риска: Новые диагностические и лечебные технологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 546 с.
8. Барашев Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Трида-Х, 2001. – 640 с.
9. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – СПб.: Сотис, 1993. – 240 с.

Н.А. Шнайдер, М.С. Пилюгина, Е.Н. Шматова,
С.А. Ерыкалова

Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России», кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО (Россия); Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярск (Россия)

Цель – исследование эффективности и безопасности противосудорожной терапии путем сравнительной оценки частоты встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема ПЭП у больных эпилепсией, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники.

Материал и методы. Проанализирована случайная выборка больных эпилепсией (402 случая эпилепсии) из электронной базы данных Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга. Распределение больных по возрасту приближалось к нормальному. Возраст пациентов варьировался от 1 до 77 лет, медиана – 24 года, средний возраст – $25,0 \pm 13,7$ года. Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$).

Результаты. Нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) или побочные эффекты зарегистрированы у 32% (129/402) больных, отсутствовали НЛЯ – у 37% (147/402), а у 31% (126/402) больных данных для верификации НЛЯ было недостаточно.

Выводы. В целом на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники, НЛЯ в исследуемой выборке составили 32% (129/402), что свидетельствует о достаточном уровне качества противоэпилептической помощи, оказываемой данной категории больных на базе центра и согласуется с доступными российскими и международными данными. Однако необходимо тщательно и индивидуализированно подходить к выбору ПЭП как при монотерапии, так и при политерапии, а также проводить мониторинг НЛЯ при хроническом приеме ПЭП у всех больных во время динамического диспансерного наблюдения.

Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика

Э.Г. Александрова, Т.Р. Абакумова, И.С. Бурашникова,
А.В. Кучаева, С.В. Рыбакова, А.Ф. Титаренко,
В.Н. Хазиахметова, Л.Е. Зиганшина

Итоги оценки рациональности использования бюджетных средств на лекарственное обеспечение в медицинских учреждениях Республики Татарстан за 2003–2009 гг., проведенной по методологии ABC/VEN анализа

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. ABC – анализ (анализ Парето – ВОЗ) [1] – метод оценки структуры расходов, произведенных на лекарственное обеспечение.

В Республике Татарстан в рамках внедрения формулярной системы с 2003 г. с помощью методологии ABC/VEN анализа оценивается рациональность использования лекарственных средств и рациональность расходования бюджетных средств на приобретение лекарств [5]. ABC/VEN анализ предусматривает расчет затрат на лекарственные средства в учреждениях здравоохранения республики.

ABC–анализ позволяет определить относительно небольшое число наименований лекарственных средств, на приобретение которых расходуются основная часть средств. Результаты анализа могут быть использованы для снижения затрат и повышения эффективности путем планирования схем закупок, установления графика доставок, поиска наиболее низкой стоимости единицы товара, управления запасами, мониторинга сроков годности. ABC–анализ позволяет получить точную и объективную картину бюджетных расходов на лекарственные средства. ABC–анализ – это чрезвычайно мощный инструмент для выбора, закупки и управления распределением и продвиже-

нием рационального использования лекарственных средств. Например, анализ лекарственных средств, вошедших в класс А, может выявить высоко затратные лекарственные средства, которые могут быть заменены их более дешевыми или изученными аналогами [6, 7, 9].

Основной задачей проведения VEN – анализа является расстановка приоритетов между различными лекарственными препаратами при их выборе, закупке и использовании в рамках единой системы снабжения [5, 6, 8]. Приоритет всегда должен отдаваться в пользу Жизненноважных (V) и необходимых (E) лекарственных средств, особенно в условиях дефицита средств [7, 8].

ABC/VEN – анализ представляет собой методологию оценки рациональности использования денежных средств на лекарственное обеспечение, признанную эффективной в мировой практике лекарствоведения и рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения к повсеместному применению. ABC/VEN анализ является обязательной формой отчетности по службе клинической фармакологии [6, 7, 9, 10].

Применение двух методов анализа (ABC и VEN анализ) позволяет получить информацию о недостаточном или чрезмерном использовании лекарственных средств, можно ответить на вопрос о целесообразности расходования финансовых средств на лекарства в конкретном ЛПУ; какие меры необходимо предпринять для рационализации закупки лекарственных средств и использования лекарственных средств, какие препараты в первую очередь следует рассмотреть на предмет включения в формуляр (обычно класс А); соответствуют ли финансовые затраты данным анализа структуры заболеваемости [9, 10, 12].

Цель – изучение расходов на закупку лекарственных средств и оценка рациональности использования бюджетных средств на лекарственное обеспечение в медицинских учреждениях РТ за период с 2003 по 2009 г.

Материал и методы. В основу изучения был положен ABC/VEN анализ медицинских учреждений Республики Татарстан за 2003–2009 гг.

Результат и обсуждение. За 2009 г. медицинские учреждения РТ израсходовали на лекарственное обеспечение 1 млрд 574 млн рублей. Было использовано 1790 торговых марок, или 920 международных непатентованных наименований.

440 торговых наименований (333 международных непатентованных наименования), использованных в 2009 г., не входили в Республиканский Формуляр лекарственных средств 2009 г. Это составляет 24,5% от всего числа торговых наименований и 36,2% от числа всех международных непатентованных наименований.

VEN анализ при ранжировании препаратов по генерическим (международным непатентованным) наименованиям, показал, что только 55,6% денежных средств, израсходованных в 2009 г. на лекарства, были использованы для закупки лекарственных препаратов группы жизненно важных (Vital), 34% – для закупки

необходимых (Essential), и 10,4% – для второстепенных (Non-essential) лекарственных средств, в то время как рекомендуемые показатели расходов на жизненно важные (V) лекарственные средства составляют 70–80% бюджетных средств, на необходимые (E) – 10–20%, и на второстепенные (N) – 5–10%. [1]

При ранжировании препаратов по торговым наименованиям только 51,4% денежных средств, израсходованных в 2009 г. на лекарства, были использованы для закупки лекарственных препаратов группы жизненно важных, 37,9% – для закупки Необходимых, и 10,7% – для Второстепенных лекарственных средств.

VEN анализ за 2003–2008 гг. показал, что с 2003 по 2005 г. удалось достичь показателей, близких к идеальным. Так, в 2003 г. на закупку ЛС группы V было потрачено 49,6%, в 2004 г. – 58,6%, в 2005 – 63,5% бюджетных средств, израсходованных на закупку ЛС. На закупку второстепенных препаратов в 2003 г. было израсходовано 13,4%, в 2004 г. – 8%, в 2005 г. – 7,4% от лекарственного бюджета.

Но, к сожалению, достигнутых результатов не удалось сохранить после 2005 г. Так, в 2006 г. на закупку жизненноважных препаратов израсходовано только 55% от лекарственного бюджета, в 2007 г. – 56,9%, в 2008 г. – 58,8%. На закупку второстепенных препаратов израсходовано в 2006 г. 7%, в 2007 г. – 7,7%, в 2008 г. – 8,8% от лекарственного бюджета.

В 2009 г. впервые после 2003 г. произошло увеличение затрат на закупку второстепенных препаратов на 1,6% (до 10,4% в 2009 г., в 2008 г. этот показатель составил 8,8%). Состояние этого показателя может быть связано с агрессивным натиском фармацевтических компаний по продвижению новых лекарственных средств. Необходимы специальные мероприятия и усилия, чтобы удержать показатели VEN анализа на уровне, рекомендованном ВОЗ.

Наиболее затратная группа препаратов – класс А, которая составляет 80% от всех затрат на медикаменты.

В класс А в 2009 г. вошли 130 лекарственных препаратов по МНН. Из них жизненно важными оказались большинство препаратов – 66 лекарственных средств, что составляет около 51% от препаратов класса А. 37% препаратов принадлежали подгруппе E (необходимых) и около 12% (всего 15 международных непатентованных наименований) – это препараты подгруппы N (второстепенных).

В десятку наиболее затратных лекарственных средств в 2009 г. вошли следующие препараты под международными непатентованными наименованиями: цефтриаксон, цефотаксим, глюкоза, меропенем, ламивудин+зидовудин, лопинавир+ритонавир, цефазолин, гидроксипропиловый крахмал, аprotинин, альбумин. Наиболее затратными оказались противомикробные лекарственные средства (код J01 по Анатомической – Терапевтической – Химической классификации), составившие 42% от затрат на препараты класса А, и инфузионные средства (код B05 по АТХ) – 13% от затрат на класс А. Лекарственные средства, влияющие на свертываю-

щую систему крови (антитромботические – код В01 и антигеморрагические – код В02) составили 11% от затрат на класс А, лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований – 10%, около 9% затрачено на лекарственные средства, применяемые при заболеваниях нервной системы (код N01-07).

Противомикробные лекарственные средства – наиболее затратная группа за все годы наблюдения. В 2008 г. расходы на противомикробные лекарственные средства составили 38%, в 2007 г. – 40%, в 2006 г. – 49%, в 2005 г. – 58%, в 2004 г. – 32%, в 2003 г. – 23% от всех затрат на лекарственные средства. В динамике за годы наблюдения наблюдается рост расходов на антибактериальные препараты из класса карбапенемов, фторхинолонов, комбинированных бета – лактамных средств с ингибиторами бета – лактамаз, гликопептидов.

Наиболее затратный препарат в 2006–2009 гг. – цефтриаксон. В 2009 г. на закупку цефтриаксона израсходовано 6,2% от всех затрат на лекарственные средства. Для сравнения в 2007–2008 гг. – около 8% от всех затрат на лекарственные средства.

Анализ затрат на торговые наименования цефтриаксона, использованных в ЛПУ РТ в 2009 г., позволил выявить положительную тенденцию в закупках генерических препаратов. В 2009 г. использовались 18 торговых наименований цефтриаксона, треть всех затрат на цефтриаксон приходится на генерический «цефтриаксон», по 11% от всех затрат на цефтриаксон приходится на «цефсон» – один из самых дорогих генериков (1 г – 370 руб.) и на «цефаксон» (1 г – 172 руб.). Для сравнения в 2007 и 2008 гг. около 30% от всех затрат на цефтриаксон приходилась на «цефсон». Закупка брендов и наиболее дорогостоящих генерических препаратов можно объяснить визитами торговых представителей к врачам и заведующим аптеками с целью убедить в их большей эффективности, тогда как все препараты, содержащие одно и то же действующее вещество в равной дозировке, считаются равноэффективными.

Анализ торговых наименований цефотаксима (по объему и доле расходов занимает 2-ю позицию), использованных в ЛПУ РТ в 2009 г., показал, что половина всех затрат на цефотаксим приходится на генерический «цефотаксим», 20% – на «цефабол» (1 г – 118 руб.), 15% – на «цефантрал» (1 г – 104 руб.).

Второй группой по затратам за все годы проведения АВС/VEN-анализа являются инфузионные средства. Среди инфузионных средств самым затратным средством за период с 2003 по 2008 г. явился раствор натрия хлорида. Раствор натрия хлорида является дешевым препаратом, однако при ранжировании по международным непатентованным наименованиям он оказывался в числе препаратов – лидеров. Так, в 2008 г. на закупку раствора натрия хлорида медицинскими учреждениями РТ потрачено 3,5% от всех расходов на лекарственные средства, в 2007 г. – 4,6%, в 2006 г. – 10,7%, в 2005 г. – 4,7%, в 2004 г. – 4,9%, в 2003 г. – 3,8%.

В 2009 г. отмечается уменьшение затрат на закупку раствора натрия хлорида и декстрана по сравнению с 2008 г., что, возможно, связано с пересмотром тактики и практики, и рационализации назначения инфузионной терапии в медицинских учреждениях. Так, в 2009 г. уменьшились затраты на закупку натрия хлорида с 38 190 890 руб. (3,5% от всех затрат на ЛС) в 2008 г. до 18 579 736 (1,2% от всех затрат на ЛС) в 2009 г.; декстрана – с 34 803 515 руб. (3,4% от всех затрат на ЛС) в 2008 г. до 13738841 (0,88% от всех затрат на ЛС) в 2009 г. В 2009 г. наиболее затратными инфузионными средствами оказались раствор глюкозы (2% от всех расходов на лекарственные средства) и гидроксипроксиэтилированный крахмал (1,4% от всех расходов на лекарственные средства, это составило 14% затрат на инфузионные средства). Для сравнения в 2008 г. на закупку гидроксипроксиэтилированного крахмала было израсходовано 11 817 341 руб. (1,09% от всех расходов на лекарственные средства, что составило 8% от затрат на инфузионные средства).

Анализ затрат на лекарственные средства, не принадлежащие Формулярному списку РТ, показал, что с 2003 по 2005 гг. удалось достичь уменьшения затрат на неформулярные лекарственные средства, как в суммовом выражении, так и в доле от общих затрат. Но, к сожалению, с 2006 г. затраты на неформулярные лекарственные средства неуклонно растут. Так, в 2009 г. на лекарственные средства, не принадлежащие Формулярному списку Республики Татарстан, было израсходовано 11,4% от общих расходов на медикаменты, что составило около 180 млн. рублей, в 2008 г. – 5% от общих расходов, что составило более 56 миллионов рублей. Для сравнения, в 2005 г. на закупку неформулярных лекарственных средств было израсходовано 2,5% затрат от общих расходов на закупку лекарственных средств по РТ, в 2006 и 2007 гг. – по 3%.

Выводы. Результаты АВС/VEN анализа свидетельствуют о необходимости соблюдения принципов формулярного регулирования как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в целом по республике, крайне необходимо внедрение системы регулярного предоставления независимой, объективной достоверной доказательной информации о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Сохраняется потребность в обучении принципам формулярного регулирования руководителей ЛПУ и врачей. Необходимо рационализировать лекарственные закупки, оптимизировать распределение финансовых средств на лекарственные средства в каждом ЛПУ, развивать службу клинической фармакологии во всех ЛПУ, консультативную, экспертную и контролирующую роль врачей клинических фармакологов, наделять службу клинической фармакологии административными полномочиями в соответствии с республиканскими нормативными документами.

Изменение структуры расходов на антимикробные средства, вероятно, несет опасность развития резистентности микроорганизмов, диктует необходимость дальнейших исследований по анализу обоснованности назначений, рациональности выбора и разработки про-

грамм по улучшению качества использования антимикробных средств в медицинских учреждениях.

Заявление о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие какого-либо финансового интереса в отношении предмета и результатов исследования. Все авторы являются сотрудниками Отдела мониторинга качества и безопасности лекарственной терапии Министерства здравоохранения Республики Татарстан. АЭГ, АТР, БИС, КАВ, ТАФ., ХВН и ЗЛЕ являются сотрудниками кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГОУ ДПО КГМА Росздрава. РСВ является заместителем главного врача по лечебной работе городской поликлиники №9 г. Казани.

1. Managing drug supply. The selection, procurement, distribution and use of pharmaceuticals. 2nd ed, revised and expanded. Management sciences for health in collaboration with the World Health Organisation action programme on essential drugs.
2. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology – <http://www.whocc.no/atcdd/>
3. Guidelines for ATC classification and DDD addition. 7th ed. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norway.
4. Ziganshina L.E., Chaziyachmetova V.N., Abakumova T.R. et al. Clinical Pharmacology in the Republic of Tatarstan (Russian Federation). Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. Abstract book. Proceeding of the 7th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. June 25–29, 2005. – Poznan, 2005. – P. 128–129.
5. К вопросу об использовании ABC и VEN анализов в научных исследованиях и практическом здравоохранении / Т.С. Нургожин, О.О. Ведерникова, А.В. Кучаева и др. // Клин. фармакол. и тер. – 2004. – № 5. – С. 27–29.
6. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Тимаренко А.Ф. Методические рекомендации по проведению клинико-фармакологического анализа (ABC-анализ, VEN-анализ, фармако-эпидемиологический метод, дополнительное лекарственное обеспечение, частотный анализ): Учеб. пособие для врачей. – Казань: Медок, 2008. – 34 с.
7. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Тимаренко А.Ф. Клинико-фармакологический анализ (ABC-/VEN-анализ, фармако-эпидемиологический метод, Дополнительное лекарственное обеспечение, частотный анализ): Учеб. пособие для врачей. – Казань: Медок, 2007. – 40с.
8. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 3. – С. 3–5.
9. Концепция основных лекарственных средств. Формулярная система. Методическое руководство по разработке, внедрению и поддержанию / Под ред. Н.И. Галиуллина, Р.С. Сафиуллина, Л.Е. Зиганшиной и др. – Казань, 2005. – 44 с.
10. Аналитический обзор по результатам оценки рациональности использования лекарственных средств и расхода бюджетных средств на лекарственное обеспечение в медицинских учреждениях Республики Татарстан, проведенной по методологии ABC-/VEN-анализа. Учеб. пособие для врачей / Л.Е. Зиганшина, Ф.Ф. Яркаева, Р.К. Голубева и др. – Казань, 2008. – 23 с.
11. Республиканский формулярный справочник. Торговые наименования, лекарственные формы и групповая принадлежность лекарственных средств / Ф.Ф. Яркаева, Л.Е. Зиганшина, Р.К. Голубева и др.; под ред. Ф. Ф. Яркаевой. 5-е изд., перераб. и доп. – Казань: Медицина, 2009. – 328 с.
12. Рациональное использование лекарственных средств – качественному оказанию медицинской помощи населению / Н.И. Галиуллин, Р.С. Сафиуллин, Л.Е. Зиганшина и др. // Мед.-фарм. вестн. Татарстана. – 2005. – № 35 (77). – С. 8–9.
13. ATC-/DDD-классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина [и др.] // Качественная клин. практика. – 2004. – № 1. – С. 28–33.

И.С. Аносов

Фармакоэпидемиологический анализ нарушений липидного обмена и возможности их коррекции у больных сахарным диабетом типа 2

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко Росздрава» (Россия)

Актуальность. Сегодня в мире сахарный диабет (СД) типа 2 полноправно считается глобальной неин-

фекционной эпидемией. Ежегодно около 3,8 млн смертельных исходов связано с СД, большинство пациентов погибает от сердечно-сосудистых осложнений на фоне нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии. Коррекция дислипидемий занимает важнейшее место в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СД. Исследования показывают, что нарушения липидного обмена у данной группы пациентов, обусловленные сопутствующими СД II типа ожирением и гиперинсулинемией, сохраняются и после нормализации показателей гликемии.

Учитывая вышесказанное, для данной категории пациентов принципиальным является вопрос о терапии эффективными и безопасными оригинальными и дженериковыми гиполипидемическими лекарственными препаратами (ЛП).

В России уже много лет назад была разработана и принята федеральная целевая программа «Сахарный диабет» для оказания медицинской и фармацевтической помощи пациентам с таким диагнозом, но, не смотря на все усилия и инновации, профилактика и лечение СД остаются серьезной проблемой, как для медицины, так и для экономики.

Цель. Целями нашей работы являются 1) изучение имеющихся нарушений липидного обмена и их коррекции у больных СД типа 2 с точки зрения фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики; 2) фармакоэкономическая оценка отечественного рынка оригинальных и дженериковых гиполипидемических средств (преимущественно группы статинов) и анализ их использования с целью профилактики и коррекции ССО у больных СД типа 2.

Материал и методы. Объектами нашего исследования послужили истории болезней пациентов с СД типа 2, находящихся на лечении в стационарном лечебно – профилактическом учреждении (ЛПУ) г. Москвы в 2004–2009 гг.; ассортимент аптечных организаций оптового и розничного звена.

В ходе работы были проанализированы 3000 историй болезни, из которых 264 (8,8%) соответствовало поставленным критериям (главный критерий – наличие СД) и было включено в наше исследование. Все данные из историй болезни об основных факторах риска, частоте использования основных методов диагностики и используемой медикаментозной терапии использовались нами для дальнейшего анализа.

Источниками информации являлись данные клинических и эпидемиологических исследований СД; данные из историй болезни пациентов о проводимой гиполипидемической терапии; данные о стоимости ЛП (прайс-листы, базы данных); Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации; Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). Все данные из историй болезни о показателях уровня липидов, назначаемых гиполипидемических ЛП, частоте их назначения и дозах использовались нами для дальнейшего анализа.

Результаты. У пациентов с СД типа 2 выраженная гиперлипидемия является основанием для длительной терапии гиполипидемическими средствами.

Ключевой показатель липидного обмена – общий холестерин (ОХС) крови у больных сахарным диабетом в норме должен находиться в пределах <4,5 ммоль/л, в противном случае необходимо исследование развернутого липидного спектра, решающее значение в котором имеет уровень триглицеридов низкой плотности.

В изучаемой популяции при поступлении в ЛПУ анализ на ОХС был взят у 236 (89,4%) пациентов. Согласно полученным результатам ОХС оказался повышен у 231 (97,8%) пациента, однако на необходимое в таких случаях исследование развернутого липидного спектра были направлены лишь 23% пациентов. Диагноз дислипидемия был официально поставлен 10 пациентам (4,3%). На уровне стационара гиполипидемические ЛП были назначены 46,2% пациентам. Уровень ОХС при выписке был изучен только у 35% пациентов. В ходе лечения дислипидемии уровень ОХС снижался приблизительно на 10%, однако целевых значений ключевых показателей липидного обмена удалось достигнуть лишь у единиц.

Несмотря на большое количество пациентов, имеющих явно выраженные отклонения в липидной картине крови, соответствующая терапия на уровне амбулатории назначалась редко (3,3%). На уровне стационара можно отметить более высокую частоту назначения гиполипидемических лекарственных препаратов (ЛП) (46,2%). Чаще всего на уровне стационара назначались ЛП из группы статинов (20,1%). В 17,8% случаев пациентам назначались ЛП тиаконовой кислоты, не только нормализующие уровень липидов в крови, но и обладающие гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

Следует отметить низкую частоту назначения ЛП из группы фибратов, как на уровне поликлиники, так и в стационаре, несмотря на эффективность их в лечении смешенных дислипидемий и снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с СД типа 2.

В рамках проводимого нами маркетингового исследования было выявлено, что на российском фармацевтическом рынке представлены четыре основные группы ЛП для профилактики и коррекции дислипидемий: статины, фибраты, производные никотиновой кислоты, другие ЛП (производные тиаконовой кислоты, эзетимиб и др.).

Для проведения рациональной лекарственной терапии необходимо, чтобы на фармацевтическом рынке страны присутствовал необходимый ассортимент ЛП. При этом имеющийся ассортимент должен быть достаточно широким, полным и доступным за счет: а) современных ЛП, обладающих высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами; б) наличия ЛП, подходящих для комбинированной терапии в сочетании с другими группами ЛП (сахароснижающие, антигипертензивные), необходимых для данной категории пациентов в) дженериковых ЛП, одним из главных преимуществ которых, является сравнительно небольшая стоимость при хорошем терапевтическом эффекте, близком или идентичном оригинальному препарату. На российском фармацевтическом рынке доля гиполипидемических ЛП неве-

лика и, как во всем мире, наблюдается тенденция широкого использования дженериков.

Гиполипидемическая терапия является пожизненной, по данным клинических исследований, только длительное и стабильное снижение уровня холестерина способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Наибольший интерес представляют ЛП группы статинов – ЛП первого выбора при повышенном уровне холестерина у больных СД II типа. На российском фармацевтическом рынке представлены шесть групп статинов: аторвастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин. Установлено, что на уровне стационара наиболее часто используемыми являлись аторвастатин и симвастатин.

При анализе назначения аторвастатина с учетом торговых названий выявлено, что наиболее часто пациентам назначались дженериковые ЛП аторис (17,0%), липтонорм (58,3%), торвакард (12,2%), оригинальный ЛП липримар назначался в 12,5% случаев. Средняя стоимость 4-недельной монотерапии данными ЛП составляет 337,5; 282,0; 376,3 и 655,0 руб. соответственно. Средняя стоимость месячного курса терапии ЛП аторвастатина составляет 396,6 руб. Вышеупомянутые ЛП входят в список ЖНВЛС и составляют лишь 31% от зарегистрированных в России ЛП аторвастатина. Всего на российском фармацевтическом рынке представлены 13 ЛП данной группы, из них 23,0% принадлежат отечественным производителям. Наиболее дешевым является курс терапии индийским дженериком атомаксом (297 руб. в месяц), наиболее дорогостоящим – курс оригинальным ЛП липримар, произведенным в Германии.

В группе симвастатина по частоте назначения также лидируют дженериковые ЛП: вазилип (10,8%), симвакард (45,0%), симгал (10,2%). Оригинальный препарат зокор назначался в 34% случаев. Средняя стоимость 4-недельной монотерапии данными ЛП составляет 301,3 руб., 264,5 руб., 281,3 руб. и 472,0 руб. соответственно. Назначаемые препараты входят в список ЖНВЛС и составляют 19,0% зарегистрированных в России ЛП симвастатина. На сегодняшний день в России зарегистрирован 21 препарат данной группы, из которых 29,0% выпускается российскими производителями. Средняя стоимость месячного курса терапии ЛП симвастатина составляет 293,2 руб. Наиболее дешевым ЛП из группы симвастатина является российский дженерик – атеростат (80 руб. в месяц), наиболее дорогостоящим – оригинальный ЛП зокор (Нидерланды).

Несмотря на доказанную эффективность, ЛП групп правастатина, розувастатина, флувастатина, ловастатина в нашей популяции не назначались. Вероятнее всего это обусловлено высокой стоимостью данных ЛП и недостаточной осведомленностью врачей относительно использования и эффективности новых гиполипидемических ЛП.

Выводы. Согласно результатам нашего исследования, у больных СД с неудовлетворительными показателями уровня ОХС недостаточно часто анализировался

полный липидный спектр, что является обязательным у данной категории больных. Фармакологическая коррекция нарушений уровня липидов крови на уровне поликлиники проводилась в недостаточной мере, в отличие от стационара, где, соответственно, доля затрат на данный вид терапии значительно выше. Согласно результатам нашего исследования во избежание развития ССО у пациентов с СД, рекомендуется направить усилия на достижение не только компенсации углеводного обмена, но и оптимального уровня показателей обмена липидов.

Согласно проведенному маркетинговому анализу, на российском фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент ЛП группы статинов, необходимых для проведения адекватной гиполлипидемической терапии, в т.ч. дженериковых ЛП. Можно предположить, что причинами ограниченного назначения липидоснижающих ЛП и редкого достижения целевых уровней липидов крови на фоне проводимой терапии является недостаточная осведомленность врачей о доказанной эффективности проведения такой терапии у больных СД типа 2, а также относительно высокая стоимость данных ЛП. Таким образом, для более эффективной коррекции дислипидемий у больных СД типа 2 следует проводить просветительскую работу среди врачей амбулаторно-стационарного звена с целью ознакомления их с современными рекомендациями по профилактике ССО, а также возможно использование дженериковых ЛП, как более экономичных аналогов, для проведения гиполлипидемической терапии.

С.А. Батищев, Ю.Н. Чернов, В.П. Логунов, Г.А. Батищева, Н.Ю. Гончарова

Мониторинг использования брендов и дженериков для антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им Н.Н. Бурденко Росздрава» (Россия)

Актуальность. Ведущее положение по затратам в большинстве многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) занимают антимикробные препараты (АМП), на которые расходуется до 30% бюджета (Колбин А.С. и соавт., 2008). Внедрение в клиническую практику новых технологий, включая методы фармакоэпидемиологического и клиничко-экономического анализа, дает возможность для оценки использования лекарственных средств (ЛС) и качества проводимого лечебного процесса (Габбасова Л.А. и соавт., 2008, Карабельская И.В. и соавт., 2008).

Стандартной процедурой определения затрат является АВС-анализ (Activity Based Costing). Выделение в ЛПУ трех групп препаратов в соответствии с фактическим применением финансовых средств за определенный период времени позволяет выявлять наиболее затратные группы ЛС с последующей оцен-

кой обоснованности расходов на медикаментозную терапию (Воробьев П.А., 2004). Комбинированное использование АВС-анализа и унифицированной АТС/DDD-методологии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве международного стандарта, дает дополнительную информацию об обращении ЛС (Зиганшина Л.Е и соавт., 2004). При проведении данного вида анализа расчетная единица измерения DDD (defined daily dose) позволяет учитывать количество приобретенного препарата (упак., форма выпуска), использованного в стационаре, а возможность сравнения полученных данных между различными ЛПУ обеспечивается на основе расчетного показателя DDD/s на 100 койко-дней.

Учитывая широкое использование АМП в клинической практике, актуальное значение имеет комплексный клиничко-экономический и фармакоэпидемиологический анализ назначения брендов и дженериков. При этом применение АТС/DDD-методологии обеспечивает получение данных о частоте использования препаратов различных производителей и открывает перспективу выделения проблемных групп АМП, для которых в условиях частого применения возрастает риск формирования антибиотикорезистентности.

Цель – обосновать пути оптимизации рационального использования антимикробных препаратов в стационаре с применением комплексного клиничко-экономического и фармакоэпидемиологического анализа.

Материал и методы. Исследование проводили в многопрофильном стационаре негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД» на 610 коек.

Структурный состав лечебного учреждения представлен отделениями хирургического профиля (урологическое, колопроктологическое, гинекологическое, нейрохирургическое, онкологическое, оториноларингологическое, офтальмологическое, отделение сосудистой хирургии, травматологическое, отделение хирургической инфекции), терапевтического профиля (гастроэнтерологическое, кардиологическое, неврологическое, пульмонологическое, ревматологическое, терапевтическое) и отделение реанимации для хирургических больных.

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое и клиничко-экономическое исследование проведено за четыре последовательных года (2006–2009 гг.). Количество койко-дней в НУЗ ДКБ в 2006, 2007, 2008 и 2009 гг. составило 204472, 195017, 206912, 212341 дней соответственно. Данные по использованию ЛС получены из компьютерной базы аптеки больницы, в которой показатели применения препаратов представлены в виде количества использованных упаковок, формы выпуска, стоимости одной упаковки.

Технология выполнения АВС-анализа состояла в ранжировании выбранных позиций в зависимости от уровня затрат от наибольших к наименьшим. Стоимость ЛС определялась по цене на момент их приобретения, после чего рассчитыва-

лась сумма затрат за каждый анализируемый год. Для выполнения АВС-анализа применяли созданную на кафедре клинической фармакологии ВГМА программу «Фармакоэкономический анализ движения лекарственных средств в ЛПУ» (свидетельство № 2006613701).

Для измерения частоты и количества назначения АМП использовали АТС/DDD методологию. Лекарственные средства классифицировались согласно анатомо-терапевтически-химической системе (АТС) в разделе J01 – антимикробные препараты для системного применения. Количество АМП было переведено из грамм в единицы, согласно рекомендациям ВОЗ, которая установила и регулярно пересматривает показатели средней поддерживающей дозы (DDD) в зависимости от пути введения препарата (*per os*, парентерально).

В исследовании использована классификация АТС/DDD, версия 2009 г. Расчет показателя DDD/s на 100 койко-дней выполнен для каждого препарата по международному непатентованному наименованию (МНН), а также отдельно для брендов и дженериков препаратов группы цефалоспоринов (цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим), пенициллинов (сультасин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), макролидов (азитромицин). При расчете показателя DDD/s на 100 койко-дней использована MS Windows (пакет программы MS Excel).

Результаты

Клинико-экономический анализ за период с 2006 по 2009 г. показал увеличение расходов на все категории лекарственных препаратов на 20–32%. Это обусловлено появлением в 2006–2007 гг. в НУЗ ДКБ новых отделений хирургического профиля (нейрохирургическое, колопроктологическое, гинекологическое), ростом оперативной активности и увеличением использования АМП.

В абсолютных величинах затраты на антибактериальную терапию за четыре года также увеличились в 1,3–1,6 раза, составив значительную часть расходов на ЛС в стационаре. В 2006 г. на антибактериальные препараты использовано 23% бюджета ЛПУ, в 2007 г. – 24,2%, в 2008 г. – 19,1% и 2009 г. – 19,4%, что указывает на значительную финансовую емкость антимикробной терапии.

Частотный анализ закупок позволил выделить наиболее затратные группы АМП. В «группу А», которая по расходам составила около 70% бюджета на антибактериальные препараты, в 2006 г. вошли цефалоспорины и пенициллины, в 2007 г. – цефалоспорины и карбапенемы, в 2008 и 2009 г. цефалоспорины и пенициллины.

Лидирующие позиции в структуре затрат все годы занимали цефалоспорины, однако на протяжении исследуемого периода происходило изменение ассортимента препаратов данной группы. В 2006 и 2007 г. в НУЗ ДКБ преобладали закупки цефалоспоринов I–II поколения, которые составили 64–71% от всей суммы

затрат на препараты этой группы. В 2008 и 2009 г. расходы на приобретение препаратов I–II поколений снизились до 35% от всей суммы затрат на цефалоспорины, и в структуре закупок стали преобладать препараты III поколения, на которые приходилось до 57–64% затрат в группе цефалоспоринов.

Приобретение цефалоспоринов IV поколения за период 2006–2009 гг. в НУЗ ДКБ имело ограниченный характер – всего 7–8% от всех затрат на данную группу.

Анализ количества закупаемых брендов и дженериков показал, что общая сумма затрат на АМП группы цефалоспорины за четыре года снизилась на 18–22% за счет приобретения преимущественно дженериков. С 2006 по 2009 г. отмечено уменьшение расходов на цефотаксим в 2 раза, цефазолин – в 4 раза, цефтазидим – в 1,9 раза. С другой стороны, фармакоэпидемиологический анализ выявил увеличение показателей потребления препаратов в НУЗ ДКБ. Величина DDD/s на 100 койко-дней цефазолина возросла с 0,8 до 1,48, цефтазидима – с 0,02 до 0,05, цефотаксима – с 2,35 до 2,88.

Несмотря на сохранение на стабильном уровне общей суммы закупок препарата цефепим, его показатель DDD/s на 100 койко-дней за четыре года повысился с 0,01 до 0,04, что также связано приобретением исключительно дженериков.

В 2007 г. оригинальный препарат цефотаксим (клафоран) имел показатель DDD/s на 100 койко-дней – 0,96. В 2008–2009 гг. цефотаксим приобретались исключительно в виде дженериков российских производителей, что позволило повысить DDD/s на 100 койко-дней до 2,35, тогда как финансовые затраты на цефотаксим снизились в 1,8 раза.

Цефтазидим в 2007–2008 гг. поступал в ЛПУ только в форме бренда – препарат «фортум», его показатель DDD/s на 100 койко-дней составил 0,02. В 2009 г. цефтазидим закупался в виде дженериков с увеличением DDD/s на 100 койко-дней до 0,04, при сохранении затрат на препарат на прежнем уровне.

Выявленная в НУЗ ДКБ в ходе клинико-экономического и фармакоэпидемиологического анализа стратегия преимущественного приобретения дженериков сохранялась при проведении антибактериальной терапии препаратами других фармакологических групп.

В структуре расходов на антибактериальную терапию вторую позицию занимали пенициллины, затраты на которые за четыре года выросли в 7,9 раз. Так, в 2006 г. расходы на пенициллины составили 8,6% от всей суммы затрат на АМП. В 2009 г. затраты на препараты данной группы возросли до 34,5%, преимущественно за счет приобретения ингибиторзащищенных пенициллинов. При этом в 2008 г. отмечено полное прекращение использования ампициллина и существенное сокращение расходов на амоксициллин – 1% от всего объема затрат на пенициллиновые антибиотики. Напротив, расходы на приобретение ингибиторзащищенных пенициллинов с 2006 по 2009 г. возросли в 3,5 раза.

На протяжении всего анализируемого периода препарат ампициллин/сульбактам приобретался

исключительно в виде дженерика сульфасина (Синтез АКО), количество единиц DDD/s на 100 койко-дней для которого за четыре года увеличилось с 0,15 до 12. Это объясняется широким использованием АМП в отделениях хирургического (колопроктологическое, гинекологическое, оториноларингологическое, травматологическое, отделение хирургической инфекции) и терапевтического (пульмонологическое) профиля, его умеренной стоимостью, наличием препарата отечественного производителя.

Другой ингибиторзащищенный пенициллин (амоксциллин/клавулановая кислота) также приобретался в НУЗ ДКБ в виде дженерика — препарат амоксиклав (Lek), однако величина DDD/s на 100 койко-дней оставалась уровне — 0,02–0,04. Низкие показатели потребления препарата объясняются высокой стоимостью и его поступлением от зарубежных производителей.

Клинико-экономический анализ закупок антибиотиков группы карбапенемов показал увеличение расходов на их приобретение с 2006 по 2009 г. в 3 раза. Данная группа АМП вошла в состав высокозатратной «группы А» только в 2007 г., что объясняется их ограниченным использованием в качестве «антибиотиков резерва» преимущественно у тяжелых пациентов отделения реанимации. Кроме того, высокая стоимость карбапенемов, а также их приобретение в НУЗ ДКБ исключительно в виде оригинальных препаратов (тиенам, меронем) определили необходимость согласования назначения АМП с клиническим фармакологом для отпуска из аптеки больницы, что также обеспечило строгий контроль использования ЛС данной группы.

За анализируемый период значительно изменился качественный и количественный состав группы фторхинолонов, на которые приходилось 5–9% всех расходов на антибактериальную терапию. Наиболее широко в больнице использовался фторхинолон II поколения ципрофлоксацин, на долю которого в структуре закупаемых фторхинолонов приходилось от 40,6 до 53,6% всех затрат. Показатель DDD/s на 100 койко-дней ципрофлоксацина для перорального приема увеличился за четыре года с 3,9 до 5,8, для парентерального введения — с 1,2 до 2,7, что связано со значительным увеличением потребления препарата в отделениях хирургического профиля. При этом на протяжении всего анализируемого периода в НУЗ ДКБ ципрофлоксацин приобретался исключительно в виде дженериков, что обеспечило возможность существенного повышения частоты его использования при умеренных расходах на препарат.

Второе место в структуре затрат на фторхинолоны занимал левофлоксацин — до 35% от всей суммы расходов на АМП данной группы. Анализ антимикробной терапии показал, что левофлоксацин использовался в НУЗ ДКБ в качестве «препарата резерва» в случаях тяжелых внебольничных и госпитальных пневмоний, а также при наличии в анамнезе аллергических реакций на β-лактамы антибиотиков.

Минимальные расходы на другие АМП группы фторхинолонов — пefлоксацин (4,8%), норфлоксацин

(4,7%), гемифлоксацин (3,3%) и спарфлоксацин (1,3%) объяснялись их ограниченным применением.

За анализируемый период в НУЗ ДКБ изменилось потребление АМП группы макролидов. Если в 2006 г. структура закупок была представлена препаратами всех трех поколений (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, азитромицин), то в 2009 г. приобретение макролидов было представлено преимущественно антибиотиком III поколения (азитромицин), доля которого в группе макролидов составила 96%, а величина показателя DDD/s на 100 койко-дней выросла в 1,87 раза за счет использования дженериков (зитролид, азитрокс, азитромицин, хемомицин).

Клинико-экономический анализ антибактериальной терапии в НУЗ ДКБ также выявил рост закупок ванкомицина в 4,6 раз, что объясняется широким внедрением клиническую практику гликопептидов, обладающих активностью по отношению к MRSA. С другой стороны, за четыре года установлено снижение расходов на тетрациклины до 0,02–0,05%, в связи с ограниченным их применением в условиях стационара.

Выделение на основе АТС/DDD-методологии АМП с высоким уровнем потребления дало основания для целенаправленного анализа состояния чувствительности госпитальной микрофлоры. При этом в 2009 г. в НУЗ ДКБ отмечено повышение резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к используемому АМП при сохранении чувствительности данного возбудителя к ципрофлоксацину у 42,9% штаммов, к цефоперазону — у 70% штаммов и к цефтазидиму — у 86% штаммов.

Среди высеваемых в хирургических отделениях штаммов энтеробактерий к препарату ампициллин/сульбактам чувствительность имели 59% штаммов, к амоксициллину/клавулановой кислоте — 55% штаммов, к цефтазидиму — 58% штаммов, к цефоперазону — 59% штаммов.

Среди госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2009г. чувствительность к цефазолину установлена у 90% штаммов, ципрофлоксацину — 90,8% штаммов, при чувствительности к ванкомицину у 100% госпитальных штаммов возбудителя.

Комплексный клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ в многопрофильном стационаре позволяет выявлять качественные характеристики назначения АМП с оценкой динамики потребления препаратов. При этом применение АТС/DDD-методологии обеспечивает получение данных о частоте использования оригинальных препаратов и дженериков, а также соотношении между расходами на приобретение АМП и частотой их применения.

В ходе настоящего исследования установлено, что в период с 2006–2009 гг. в многопрофильном стационаре сформирована стратегия закупок и назначения АМП с сокращением использования устаревших препаратов (эритромицин, тетрациклин, ампициллин) и увеличением использования ингибиторзащищенных пенициллинов, макролидов III поколения, карбапенемов, гликопептидов. Наряду с позитивными изменениями в структуре потребления АМП выявлена

четкая тенденция к ограничению потребления оригинальных препаратов с повышением закупок менее дорогостоящих дженериков. Так, в 2008–2009 гг. в больнице отмечено сокращение доли оригинальных препаратов в структуре закупок АМП до 12–15%, тогда как показатель DDD/s на 100 койко-дней для многих АМП группы цефалоспоринов, ингибиторзащищенных пенициллинов, макролидов, фторхинолонов увеличился в несколько раз.

Высокий уровень потребления АМП способствует повышению резистентности микроорганизмов, особенно госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (Рачина С.А. и соавт., 2005). На основе АТС/DDD-методологии в НУЗ ДКБ в разряд проблемных препаратов выделены цефалоспорины (цефазолин, цефтазидим, цефотаксима, цефепим), ингибиторзащищенные пенициллины (сультасин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), макролиды (азитромицин). Дополнительный риск формирования антибиотикорезистентности для вышеперечисленных препаратов обусловлен их использованием преимущественно в виде дженериков.

Как известно, фармакокинетические показатели дженериков и брендов не являются абсолютно идентичными, поэтому мониторинг антибиотикорезистентности особенно актуален для препаратов с высокими показателями потребления. Стратегическая программа назначения АМП в многопрофильном стационаре невозможна без тесного взаимодействия клинического фармаколога, микробиолога, эпидемиолога. Перспектива рационального назначения АМП в ЛПУ предполагает тройной мониторинг, включая экономические показатели (ABC-анализ), фармакоэпидемиологические показатели (АТС/DDD) и регулярный контроль антибиотикорезистентности. Это особенно важно для «проблемных» АМП с высоким уровнем потребления и значительным риском формирования устойчивости микрофлоры.

Выводы

1. Программа антимикробной терапии за период 2006–2009 гг. характеризовалась сокращением закупок устаревших препаратов (тетрациклины, ампициллин) и применением современных антимикробных средств, включая ингибиторзащищенные пенициллины, макролиды III поколения, карбапенемы и гликопептиды.

2. Оценка потребления брендов и дженериков с помощью АТС/DDD-методологии дает возможность оценить стратегию использования антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре.

3. Комплексный клинико-экономический и фармакоэпидемиологический анализ позволяет формировать группу проблемных антимикробных препаратов с высоким уровнем потребления, для которых необходим регулярный мониторинг антибиотикорезистентности.

1. Крапивницкая Т.А., Онищенко П.И., Разолов Н.А. Человеческий фактор и безопасность полетов // Железнодорож. медицина. – 2004. – № 6–7. – С. 69–71.

2. Эльгаров А.А., Муртазов А.М., Шогенов А.Г. Медицина труда лиц опасных профессий // Медицина труда и пром. экол. – 2007. – № 5. – С. 1–6.
3. Атыков О.Ю. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов – современное состояние вопроса // Железнодорож. медицина. – 2005. – № 2. – С. 15–20.
4. Краевой С.А., Голдобин В.А., Быстров В.В. Медикаментозная терапия и безопасность движения поездов: проблема, подходы к решению // Железнодорож. медицина. – 2007. – № 11. – С. 15–16.
5. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. – М.: МЦНМО, 2005. – 170 с.
6. Кабурова Г.А. Динамика среднего времени реакции у машинистов локомотивов на фоне приема периндоприла // Актуальные вопросы клинической железнодорожной медицины: науч. тр. сотрудников ЦКБ МПС РФ. – М., 2000. – Т. 5. – С. 71–76.
7. Воронков Ю.И., Колесниченко О.Ю., Анитов Ю.М. Новые подходы к диагностике и коррекции артериальной гипертензии у пилотов и космонавтов // Авиакосмич. и экол. медицина. – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 45–49.
8. Довлетова Л.С., Хохлов А.Л., Долгова Л.Н., Егорова О.М. Нарушение психофизиологической адаптации у машинистов локомотивов с гипертонической болезнью (по данным автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра), принимающих небиволол и атенолол // Железнодорож. медицина. – 2007. – № 11. – С. 56–65.
9. Гутникова О.В. Динамика психофизиологических функций водителей под влиянием антигипертензивных препаратов // Железнодорож. медицина. – 2005. – № 9–10. – С. 3–19.
10. Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Митичкин А.В. и др. Проблема артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта и особенности фармакологической коррекции. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2008. – 266 с.
11. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Мацевич М.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии артериальной гипертензии: зофеноприл – класс специфические эффекты и дополнительные преимущества // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 85–92.

**Р.Ш. Валиев, Д.Х. Шакирова, И.М. Хаертынова,
М.В. Кулькова, Н.Р. Валиев**

Автоматизация фармакоэкономической оценки лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава» (Россия)

ГУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер МЗ РТ» (Россия)

Актуальность. В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции рассматривается специалистами как одна из ведущих причин, способствующих росту заболеваемости населения туберкулезом. Поражая иммунную систему, ВИЧ-инфекция создает условия для развития туберкулеза и перехода его в активную форму. Именно поэтому туберкулез является в настоящее время одной из главных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц и причиной госпитализации более 60% таких больных.

Туберкулез стал наиболее показательным отражением ВИЧ-инфекции во многих странах мира. По данным Европейского респираторного бюро ВОЗ РФ в настоящее время относится к числу стран Европы, в которых проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции стоит наиболее остро.

В Республике Татарстан уровень заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных является одним из самых высоких по ПФО и увеличился с 2006 г. практически в 2 раза (от 551 чел. в 2006 г. до 1071 в 2009 г.).

Сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом оказывает существенное влияние на стоимость лечения больных, получающих наряду с противотуберкулезными препаратами и антиретровирусную терапию.

Возможность применения различных комбинаций антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов обуславливает необходимость своевременной и достоверной оценки эффективности назначенного лечения, а также определения фармакоэкономической целесообразности применения той или иной схемы лекарственной терапии больных сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез.

Автоматизация фармакоэкономической оценки лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с использованием современных информационных технологий способствует повышению ее точности и оперативности.

Так как сравниваемые схемы лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом имеют различную эффективность, в качестве фармакоэкономического метода, требующего автоматизации, нами был выбран анализ «затраты—эффективность».

Цель — автоматизация фармакоэкономической оценки лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Материал и методы. В результате проведенных исследований был разработан и внедрен в практику ГУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер МЗ РТ» компьютерный модуль фармакоэкономической оценки лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом методом «затраты—эффективность», позволяющий оценить эффективность проводимой лекарственной терапии индивидуально для каждого больного с сочетанной патологией ВИЧ+туберкулез в сопоставлении с затратами на нее.

Алгоритм работы данного программного продукта представляет собой следующие основные операции:

1. Сбор анамнеза.
2. Оценка побочного действия препаратов.
3. Расчет прогнозируемой эффективности назначаемой лекарственной терапии для каждого больного.
4. Расчет «затраты—эффективность» проводимого лечения.

Работа модуля осуществляется с помощью программы MS Excel 2000, язык программирования Visual Basic for Applications.

В первом окне программы предлагается ввести данные больного, полученные в ходе обследования. В программу введены основные параметры, характеризующие состояние пациента, что свидетельствует о высокой специфичности разработанного компьютерного продукта. После ввода необходимых сведений программа автоматически рассчитывает эффективность проводимого лечения.

После расчета прогнозируемой эффективности назначаемого лечения программа переходит во второе окно по расчету показателя «затраты—эффектив-

ность», где введены основные схемы лекарственной терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами, включенные в стандарты лечения. В данном окне также указана рассчитанная ранее эффективность лекарственной терапии, необходимо ввести продолжительность лечения, разовую дозу препаратов индивидуально для каждого пациента, так же можно самостоятельно менять стоимость лекарственных средств. После ввода данных и запуска программа делает расчет «затраты—эффективность» по каждой схеме лечения.

Необходимо отметить, что при использовании данного компьютерного модуля возможно любое сочетание схем лечения антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами в зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам и индивидуальных особенностей течения заболевания, а также имеется возможность самостоятельно ввести любые другие лекарственные препараты.

Для оценки эффективности проводимой лекарственной терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами необходимо было определить соответствующие критерии эффективности, необходимые для дальнейшего их включения в компьютерный модуль.

Общепринятыми основными критериями эффективности лекарственной терапии туберкулеза является прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада. Однако учитывая, что у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на более поздних стадиях заболевания, из-за иммунодефицита структура форм туберкулеза и клиноморфологическая картина начинают существенно изменяться — повышается частота внелегочных и диссеминированных поражений, имеет место абациллярность мокроты; кожные реакции на туберкулин могут быть отрицательными, на рентгенограммах легких отмечаются атипичные изменения и относительно редко формируются характерны для туберкулеза каверны, применение указанных классических критериев эффективности лекарственной терапии туберкулеза не может быть достоверным. Поэтому на основании изученных литературных данных и компетентного мнения ведущих специалистов нашего региона для оценки эффективности проводимой лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом нами были отобраны и включены в компьютерный модуль следующие критерии эффективности антиретровирусной терапии:

1. Уровень CD4 лимфоцитов: количественная характеристика CD4 лимфоцитов является одним из основных показателей диагностики степени развития иммунодефицита, снижение их числа является классическим признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции;

2. Стадия ВИЧ-инфекции: определяется согласно общепринятой клинической классификации, в которой выделяют 5 стадий ВИЧ-инфекции;

3. Уровень вирусной нагрузки: подавление репродукции ВИЧ позволяет уменьшить не только содержание вирусных частиц в организме, т.е. остановить прогрессирование инфекции. Таким образом, снижение уровня РНК ВИЧ в плазме крови свидетельствует об эффективности проводимой лекарственной терапии.

4. Общее состояние больного до начала лечения: оценка общего состояния больного производится в соответствии с международной шкалой системы ECOG.

5. Выраженность побочного действия препарата: так как большинство противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов являются гепатотоксичными препаратами, оценка побочного действия производится в соответствии с международной шкалой нежелательных явлений печени в зависимости от уровня печеночных трансаминаз, являющихся самыми достоверными маркерами повреждения и некроза печени.

Для расчета прогнозируемой эффективности лечения были приняты определенные коэффициенты, адекватно характеризующие каждый из указанных критериев.

Все коэффициенты определяются на этапе диагностики, степень побочного действия препарата определяется после непродолжительного лечения. Совокупность данных коэффициентов определяет эффективность планируемой лекарственной терапии. Прогнозируемая эффективность лекарственной терапии противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами с помощью разработанного компьютерного модуля рассчитывается по формуле:

$$\text{Прогнозируемая эффективность (\%)} = \frac{((K1)+(K2)+(K3)+(K4)+(K5))/5}{5} \times 100\%.$$

Исходя из значений подобранных коэффициентов максимальная эффективность планируемого лечения по данному компьютерному модулю может составлять 91%, минимальная — 0, т.е. назначение данного вида лекарственной терапии является нецелесообразным. В модуле предусмотрены сигнальные окна, указывающие на нецелесообразность терапии или замену назначенного препарата при определенных диагностических параметрах.

Разработанный компьютерный модуль позволяет учесть многофакторную зависимость исхода лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом и позволяет спрогнозировать эффективность планируемой лекарственной терапии путем комплексной оценки основных клинических критериев эффективности и индивидуальных особенностей организма больного. При этом проведение фармакоэкономического анализа лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в неавтоматизированном режиме является достаточно трудоемким и длительным процессом. В случае же использования разработанного нами компьютерного модуля временные затраты составляют не более 10 мин.

Анализ «затраты—эффективность» также имеет свои особенности: он проводится во втором окне про-

граммы после оценки прогнозируемой эффективности лекарственной терапии. Для анализа использовались лекарственные препараты, входящие в схемы лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, применяемые на территории республики.

Для проведения анализа «затраты—эффективность» необходимо определить разовые дозы лекарственных препаратов, входящих в схемы лечения, и их стоимость. Автоматически, подставляя ранее найденную прогнозируемую эффективность лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, с помощью разработанного компьютерного модуля рассчитывают показатель «затраты—эффективность».

Результаты. Преимуществом данного модуля является возможность самостоятельной смены врачом данные о стоимости препаратов и продолжительности курсов лечения, поставлять эффективность лечения индивидуально для каждого больного. При этом необязательно использовать прогнозируемую эффективность, врач может провести анализ «затраты—эффективность» по результатам проведенного лечения.

При проведении фармакоэкономического анализа нельзя использовать средние значения, полученные для других пациентов, поскольку реакция у каждого больного на проводимое лечение и назначения к назначению определенного лечения индивидуальны.

Для примера вводим в компьютерный модуль лабораторно-диагностические данные, которые указаны в амбулаторной карточке больного N:

1. уровень CD4 лимфоцитов: от 100–200 кл/мкл;
2. уровень вирусной нагрузки: от 500–5000 копий/мл;
3. стадия заболевания: 2B;

4. общее состояние больного до начала лечения: Степень I;

5. выраженность побочного действия препарата: Степень 0.

Вес больного — более 60 кг, курс противотуберкулезной терапии в сочетании с антиретровирусной составляет 526 дней в соответствии со следующей схемой лечения: Комбивир (2 таб. в сут) и Стокрин (600 мг в сут) +Авелокс (400 мг в сут), Капреомицин (1,0 г в сут), ПАСК-натрий (12,0 г в сут) и Циклосерин (750 мг в сут).

После ввода всех данных программа делает расчет. Для данного больного, прогнозируемая эффективность назначенной лекарственной терапии составит 76%.

Первые четыре параметра у больного N для всех препаратов будут одинаковы, различия будут только в выраженности побочного действия лекарственных препаратов, что в свою очередь является одним из факторов, определяющих назначение, замену или отмену препарата.

Выбираем длительность курса лечения и дозы препаратов.

В результате расчетов получается, что для больного N с фармакоэкономической точки зрения целесообразным является лечение с использованием двух антиретровирусных препаратов (Комбивир и Стокрин), чем, например, применение более дорогостоящего комбинированного препарата Тризивир. При использовании схемы лекарственной терапии, состоящей из Комбивира и Стокрина затраты на единицу эффективности составят порядка 1383 рублей, при выборе же Тризивира — 7058 руб. и т.д.

Впервые с использованием современных информационно-компьютерных технологий автоматизирована фармакоэкономическая оценка лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом методом «затраты—эффективность».

Выводы. Таким образом, результаты проведенных исследований доказывают возможность автоматизации оценки рациональности назначения и прогноза эффективности лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом. При этом в компьютерный модуль были включены разработанные коэффициенты, адекватно характеризующие каждый критерий эффективности проводимой лекарственной терапии (уровень CD4-лимфоцитов, уровень вирусной нагрузки, стадия заболевания, выраженность побочного действия лекарственного препарата, общее состояние больного до начала лечения).

Включение указанных коэффициентов в компьютерный модуль позволит провести комплексную фармакоэкономическую оценку рациональности назначения лекарственных препаратов данной категории больных персонализировано, учитывая все необходимые критерии эффективности терапии, а также спрогнозировать эффективность планируемой лекарственной терапии для каждого больного. В перспективе автоматизация указанных процессов будет способствовать проведению консультаций ведущих специалистов, а также тотального или выборочного мониторинга за использованием лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом дистанционно по всем районам Республики Татарстан.

1. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Туберкулез при ВИЧ-инфекции: Учеб. пособие — Самара: СамГМУ, 2004. — С. 88.
2. Валиев Р.Ш., Хамзина Р.В., Сиразиева Ф.К. Анализ новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в 2008 году в РТ // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2009. — № 7. — С. 23–24.
3. Зимица В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А. Особенности диагностики и течения туберкулеза органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2009. — № 7. — С. 87–88.
4. Кобзарь Л.В., Алешенкова Е.Г. Современная концепция фармакоэкономических исследований // Фармация. — 2000. — № 5–6. — С. 10–12.
5. Кравченко А.В. Особенности антиретровирусной терапии у больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2009. — № 8. — С. 20–24.
6. Никифорова Ю.А. Особенности течения туберкулеза и эффективность его лечения у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2009. — № 7. — С. 75–76.
7. Новожилова Е.Б., Васнецова О.А. Современные методы фармакоэкономического анализа // Фармация. — 2003. — № 7. — С. 44–46.
8. Пилипчук Д.Б. Фармакоэкономический анализ — основа рациональной фармакотерапии // Материалы научно-практической конференции (10–12 марта 2004 г., Пермь). — Пермь, 2004. — С. 161–162.
9. Рыжкова М.И., Константинова М.М., Синоптова С.В. Фармакоэкономика и участники рынка // Новая аптека. — 2000. — № 11. — С. 22–27.
10. Хаертынова И.М. Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 44 с.

Р.Ф. Гайфуллин, Р.В. Давлетшина, С.И. Ключкин, А.А. Кораблева, А.В. Максимов, Д.К. Хусаинова, Е.В. Юдина

Улучшение практики назначения антибиотиков: внедрение методики периоперационной антибактериальной профилактики в хирургических отделениях стационара

ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 1
Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
(Россия)

Актуальность. В мировой хирургической практике вопрос о необходимости проведения антибактериальной профилактики (АБП) при операциях, сопровождающихся формированием условно-чистых или контаминированных ран, был решен положительно в конце 1970-х гг. Однако реальная врачебная тактика в стационарах не всегда соответствует современным рекомендациям по АБП.

Цель — оценить эффекты мероприятий по внедрению периоперационной антибактериальной профилактики в хирургических отделениях стационара

Методы. В период с 2007 по 2009 г. были проведены следующие мероприятия: 1) разработаны протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики для хирургических отделений различного профиля и проведены семинары с врачами отделений (12.2007); 2) издан приказ о выполнении АБП (08.2008); 3) внесены изменения в лист назначений для регистрации первой дооперационной дозы (08.2008); 4) организован аудит и предоставление «обратной связи» (с 07.2008). Оценку изменений в тактике применения антибактериальных средств проводили на основании изменения объемов потребления антибиотиков в отделениях (по данным из аптеки) с использованием АТХ/DDD-системы. Объем применения антибиотиков (АТХ J01) измеряли как количество установленных дневных доз на 100 койко-дней (DDD/100 койко-дней). С целью выявления изменений выбраны два отделения: сосудистой хирургии и травматологии. Для оценки достоверности различия относительных показателей за годы наблюдения использовали аналог критерия Стьюдента для долей (Z-критерий).

Результаты. В 2009 г. по сравнению с 2007 г. объем потребления антибиотиков в отделении сосудистой хирургии уменьшился на 13 DDD/100 койко-дней, в отделении травматологии — на 8 DDD/100 койко-дней и составил, соответственно, 14 и 11 DDD/100 койко-дней. Существенно изменилась структура назначаемых антибиотиков.

Количество цефалоспоринов I–II поколения, которые являются препаратами выбора для АБП, в 2007 г. по сравнению с 2009 г. увеличилось в отделении сосудистой хирургии с 7% до 57% ($p < 0,05$), в отделении травматологии с 28% до 64% ($p < 0,05$). Значительно уменьшилось назначение цефалоспоринов III поколения, широкое применение которых способствует форми-

рованию резистентных штаммов микроорганизмов. Несмотря на то, что врачи чаще стали применять более дорогие антибиотики (цефуроксим), общие затраты на антибактериальные средства в этих отделениях не изменились за счет уменьшения объемов использования антибиотиков.

Выводы. Проведение мероприятий, направленных на преодоление разных препятствий к изменениям клинической практики, привели к положительным результатам (уменьшение количества и изменение структуры потребления антибиотиков).

Л.Р. Гиниятова, Л.Е. Зиганшина, О.И. Пикуза

Фармакоэпидемиологическая оценка применения антигистаминных лекарственных средств в педиатрической практике

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (Россия)

Актуальность. Антигистаминные лекарственные средства (АГС) относятся к одной из наиболее распространенных групп лекарственных средств, применяемых в педиатрической практике [1]. Они используются не только при аллергических заболеваниях, но и ряде других нозологических групп, что представляет актуальную проблему в области рационального использования лекарств. До настоящего времени сохраняются устаревшие стереотипы врачебных предписаний противоаллергической терапии и тактики лечения, не учитывающей позиций доказательной медицины. В частности это касается инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей, заболеваний уха, горла и носа, некоторых заболеваний аллергической природы. Достаточно часто применение АГС приводит к полипрагматии, нерациональным комбинациям лекарственных средств, либо их используют не в соответствии с инструкцией по применению, известное как «off label», что может приводить к неэффективности терапии, высокой частоте неблагоприятных реакций и необоснованным экономическим затратам.

Цель – изучение реальной практики применения АГС в условиях детского амбулаторно-поликлинического и стационарного лечебно-профилактических учреждений, практики потребления в аптечных учреждениях, а также оценка их эффективности у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей.

Материал и методы. Фармакоэпидемиологическое исследование проводилось на базе 3-х детских поликлиник г. Казани. В ретроспективном исследовании были изучены амбулаторные карты 294 детей (форма 112/у «История развития ребенка») от 1 мес до 12 лет, наблюдавшихся по поводу различных заболеваний и получавших антигистаминный препарат. По

первичной медицинской документации были составлены индивидуальные регистрационные карты, в которых учитывали анамнез, наследственность, заболевание, при котором были назначен антигистаминный препарат, дозы и длительность курса лечения, комбинацию с другими лекарственными средствами.

Также было проведено анкетирование родителей, приобретающих АГС для ребенка в аптеках Казани с целью анализа потребления данной группы лекарств, так как они являются средствами безрецептурного отпуска, и на выбор препарата могут влиять не только предписания лечащего врача. Вопросы анкеты включали паспортные данные ребенка, его диагноз, жалобы, длительность заболевания, выбранный антигистаминный препарат, форму его выпуска, побочные эффекты, кем был назначен препарат. Было проанализировано 219 анкет. В группу вошли дети от 2 мес до 15 лет.

С учетом того, что до настоящего времени потребитель часто ориентируется на рекомендации фармацевта, было также проведено анкетирование провизоров и фармацевтов нескольких городских аптек. Они были опрошены в отношении предпочтений того или иного АГС, различий в отношении оригинальных и воспроизведенных препаратов, средств первого и второго поколений. Всего проанкетировано 42 фармацевта.

Кроме этого, был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных (форма 003/у) в возрасте от 2 мес до 15 лет, получавших АГС. Наиболее часто их назначали детям с аллергической патологией, а также при заболеваниях органов дыхания. По медицинским картам детей с клиническими диагнозами острый обструктивный бронхит и острая пневмония, которым наряду с противовирусной, антибактериальной, муколитической, бронхолитической терапией, было назначено АГС, составили 368 индивидуальных карт. 236 карт детей в возрасте от 4 мес до 17 лет с аналогичными диагнозами, фармакотерапия которых не включала АГС, представляли контрольную группу. Оценивали эффективность АГС в терапии бронхолегочных заболеваний и их влияние на общее состояние ребенка, продолжительность обструктивного и респираторного синдрома, динамику физикальных и лабораторных данных. Статистическую обработку данных выполняли с использованием компьютерной программы Excel 2007. Фармакоэпидемиологический анализ проводился с расчетом относительных величин. Для оценки степени достоверности разности показателей сроков выздоровления с применением и в отсутствие АГС, определяли уровень статистической значимости – р путем вычисления средних ошибок среднего арифметического с использованием фактора Молденгауэра (константная формула) и критерия Стьюдента.

Результаты. Было установлено, что АГС назначают чаще всего участковые педиатры (58,2%), аллергологи (23,5%), оториноларингологи (15,3%), и редко (3%) врачи других специальностей (иммунолог, инфекционист, хирург). Врачи детской амбулаторной сети назначают антигистаминные средства при таких забо-

леваниях, как острая респираторная вирусная инфекция (27,6%), атопический дерматит (20,4%), острый средний отит (10,2%), острый ларинготрахеит без и со стенозом гортани, трахеит (6,8%), острая крапивница (6,5%), обструктивный бронхит (6,1%), синуситы (5,1%), ветряная оспа (4,8%), острый бронхит (4,4%), лекарственная и поствакцинальная реакции (3,1% и 2,7% соответственно), аллергический ринит (2%), стрептодермия (0,3%). Было отмечено, что только в 49% у детей отмечался отягощенный аллергологический анамнез, и только 8% детей проводилось аллергологическое обследование (определение IgE, кожно-скарификационные пробы, риноцитограмма и т.д.).

При выборе АГС врачи предпочитали назначать хлоропирамин (Супрастин) – 39,8%, в меньшей степени цетиризин (Зиртек, Парлазин, Зодак, Цетрин, Цетиризин) – 23,8%, дезлоратадин (Эриус) – 14,9%, и кетотифен (Кетотифен) – 6,1%. Реже были назначены демитинден (Фенистил) – 5,1%, лоратадин (Ломилан) – 4,2%, хифенадин (Фенкарол) – 3,1%, клемастин (Тавегил) 1,0%, левоцетиризин (Ксизал) – 2,0%. Практически все препараты были назначены перорально, Длительность терапии находилась в пределах от 1 дня до 3 мес. В $\frac{1}{3}$ случаев отмечались нарушения дозирования препаратов. В $\frac{1}{8}$ случаев дозы лекарственного средства оказались превышенными, а в 5 случаях встречалось назначение препарата ребенку, не достигшего возраста, указанного в инструкции по применению.

В результате исследования было отмечено, что среди выбранных родителями АГС в аптечных учреждениях лидирующее место занимал так же хлоропирамин – 54,8%, следующими по частоте были цетиризин 13,7% и лоратадин – 9,59%, клемастин – 6,85 и дезлоратадин – 6,84%. В меньшей степени приобретали демитинден – 4,11%, кетотифен – 2,74%, мебгидролин (Диазолин) – 1,37%. Обоснованием к назначению АГС являлись чаще всего обструктивный бронхит, острая крапивница, атопический дерматит, профилактика и лечение поставвакцинальных реакций, острая респираторная вирусная инфекция. Как правило, родители ориентировались на назначения педиатров и аллергологов, самостоятельным был выбор АГС у 8,6% опрошенных и 2,8% приобрели препарат по рекомендации фармацевта, фармацевтического представителя или ориентируясь на рекламу в СМИ.

Из анкет фармацевтов было выяснено, что наибольшим спросом пользуются у потребителей в настоящее время препараты Супрастин, Зиртек, Фенистил, Эриус, Кларитин. В большей степени сами фармацевты рекомендуют оригинальные препараты, и дорогостоящий препарат более эффективным считают 67% опрошенных. Показаниями к назначению АГС были названы следующие состояния и заболевания: аллергия, простуда и грипп, применение антибактериальных средств, поствакцинальный период. Отличиями препаратов II поколения считают удобство приема, отсутствие сонливости и проницаемости через гематоэнцефалический барьер, безопасность, наличие противовоспалительного эффекта.

Анализ медицинских карт стационарных больных показал, что АГС назначались в комплексной терапии острой генерализованной крапивницы, отека Квинке, атопического дерматита, острого пиелонефрита, бронхиальной астмы, реактивного артрита, острого обструктивного бронхита и острой пневмонии. Учитывая, что наиболее частые назначения АГС отмечались при обструктивном бронхите и пневмонии, мы оценивали их роль в фармакотерапии этих заболеваний. Выбор АГС ограничивался наличием препаратов в отделениях стационара.

Было выявлено, что при включении в терапию АГС (хлоропирамин, клемастин, цетиризин, лоратадин, хифенадин) при остром обструктивном бронхите не было достоверного различия в динамике общего состояния. Положительная динамика в состоянии ребенка с острым обструктивным бронхитом наступала в среднем на 5-й день госпитализации. Респираторный синдром, однако, полностью купировался на $6,56 \pm 0,16$ день при включении АГС в терапию и на $7,86 \pm 0,22$ день, когда фармакотерапия не включала АГС ($p < 0,001$). Подобная картина отмечалась и в отношении физикальных изменений. Хрипы исчезали на $6,14 \pm 0,19$ день, а в группе контроля на $7,05 \pm 0,25$ день ($p < 0,05$). При острой пневмонии отмечалось достоверно более продолжительное нарушение общего состояния. Регресс клинической симптоматики наступал в среднем на 10-й день при наличии АГС в терапии и на 6-й день при их отсутствии. Купирование респираторного синдрома и исчезновение хрипов в легких достоверно не отличались: $8,84 \pm 0,17$ и $8,71 \pm 0,23$ дни и $7,94 \pm 0,19$ и $8,05 \pm 0,19$ дни соответственно в исследуемой и контрольной группах. Что касается лабораторных данных, было отмечено, что уровни лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов снижались при обструктивном бронхите и острой пневмонии при включении в терапию АГС достоверно медленнее, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Обсуждение. Несмотря на наличие клинических рекомендаций по диагностике и лечению аллергических заболеваний у детей, позиций доказательной медицины, до настоящего времени сохраняются стереотипы врачебных предписаний противоаллергической терапии и тактики лечения больных. Основными проблемами в педиатрической практике являются необоснованное назначение лекарственных средств, в частности, их использование по неадекватным показаниям к применению [2]. Большое количество побочных эффектов АГС как I, так и II поколений со стороны различных органов и систем должно делать подходы к их использованию очень обоснованными, применение их по строгим показаниям. Есть сведения, что даже при атопическом дерматите АГС не способны облегчать зуд, являющийся основным симптомом, побуждающим к их назначению. В двойном слепом, рандомизированном исследовании эффективности клемастина, терфенадина и плацебо было показано, что в течение 3 дней терапии интенсивность зуда не отличалась от плацебо [3]. Из этого следует предположение, что гистамин не является

важным медиатором в патогенезе зуда при атопическом дерматите.

В результате наших исследований отмечались назначения кетотифена при затянувшемся трахеобронхите, обструктивном бронхите. Длительность курса составляла 1–3 мес. Основным показанием к назначению кетотифена является профилактика приступов бронхиальной астмы и полный эффект развивается при приеме его не менее 3 мес [4]. Однако число исследований с отсутствием эффекта кетотифена при бронхиальной астме не менее числа с положительным результатом, и в ряде исследований эффективность этого лекарства сравнима с плацебо. Стоит отметить такие побочные эффекты кетотифена, как увеличение веса, сонливость, возбуждение. В связи с этим применение этого препарата в качестве профилактики бронхиальной астмы сомнительно. Такие парадоксальные реакции как повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение сна обычно встречаются именно у детей [5].

К побочным реакциям со стороны респираторной системы, что в большей степени характерно для препаратов I поколения, относятся сгущение бронхиального секрета и затруднение отхождения мокроты, нарушение дыхания, чувство давления в грудной клетке, заложенность носа. Их антихолинергическое действие используют у пациентов с ринитами при риновирусных инфекциях, для уменьшения выделения слизи, заложенность носа, подавление рефлекса чихания. Возможно, именно эти цели преследовали врачи, назначая детям с респираторными инфекциями АГС. Однако прямым показанием для назначения АГС на сегодняшний день является аллергический ринит. Назначение антигистаминных средств для лечения вирусной инфекции и гриппа не оправдано, так как их эффективность не подтверждена в исследованиях [6]. В одном из систематических обзоров, включивших рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по использованию АГС как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для лечения простудных заболеваний у взрослых и детей, было выяснено, что при использовании антигистаминных средств отсутствует какой-либо клинически значимый эффект в отношении выздоровления [7]. Кроме того, комбинация антигистаминных препаратов и деконгестантов не эффективна при использовании у детей раннего возраста. Поэтому их применение при респираторной патологии, так широко встречающееся в амбулаторно-поликлинической и госпитальной практике, должно быть ограничено. Из неблагоприятных взаимодействий в наших наблюдениях наиболее часто встречались комбинации с муколитическими лекарственными средствами и фенспиридом (Эреспал) АГС I поколения, обладающих м-холиномиметической активностью и подсушивающим действием на слизистые, в том числе дыхательных путей. Если в первом случае мы можем столкнуться с отсутствием достаточного эффекта муколитика и увеличением вязкости мокроты, то во втором, учи-

тывая антигистаминную активность фенспирида – с потенцированием эффектов, что может привести к повышенной сухости слизистых верхних дыхательных путей и бронхиального дерева. Еще одним нежелательным взаимодействием является комбинация деконгестантов, уже содержащих в своем составе антигистаминное средство, с АГС для приема внутрь, которая может усиливать действие лекарства и стать причиной передозировки, что особенно актуально в детской практике. Так, например, комбинированный препарат Риностоп уже содержит в своем составе АГС хлорфенамина малеат.

Одной из частых проблем в амбулаторной практике педиатров и детских отоларингологов, при котором очень широко применяются АГС является острый средний отит, острое воспаление среднего уха вирусной и/или бактериальной природы. Деконгестанты и антигистаминные средства, наряду с антибактериальными до настоящего времени часто назначаются детям с целью уменьшения отека и воспаления в среднем ухе. Согласно систематическим обзорам, проведенным рядом авторов, не обнаружено статистической достоверности и доказанной эффективности этих препаратов для лечения отита [8].

В практическом здравоохранении, как мы отметили и в нашем исследовании, АГС часто включаются в обычные схемы лечения пневмонии, что может приводить к полипрагмазии [9, 10]. В детской практике они особенно часто назначаются в качестве терапии прикрытия с целью предупреждения нежелательной реакции на фоне основного лечения. Однако убедительно доказана неспособность препаратов этой группы предотвращать развитие IgE-обусловленных аллергических реакций при использовании других лекарственных средств, в частности, антибиотиков. При таком введении они только маскируют слабую реакцию, но не ограничивают и не предупреждают тяжелые и неконтролируемые проявления лекарственной аллергии [11]. Необходимо отметить, что АГС, обладающие щелочными свойствами, фармацевтически несовместимы с антибиотиками, имеющими в своем составе β-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что приводит к его разрушению и инактивации антибиотика [12].

Мы также наблюдали, что АГС довольно широко назначаются педиатрами в профилактике поствакцинальных реакций. Эти назначения не учитывались нами, так как были в амбулаторных картах практически каждого ребенка. Общая продолжительность приема препаратов находилась в пределах 2–10 дней. АГС были рекомендованы всем детям, независимо от реактогенности вакцин, аллергологического анамнеза ребенка, предыдущих реакций на введение иммунобиологических препаратов, что является нерациональным.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют о недостаточном обоснованном подходе в использовании АГС на разных уровнях медицинских служб. Эффективность АГС в терапии ряда аллергических

заболеваний, включение их в терапию инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта у детей требует дальнейшего изучения с точки зрения доказательной медицины.

Необходимо проведение широкомасштабного фармакоэпидемиологического мониторинга препаратов этой группы, фармакоэкономического анализа, образовательных программ для врачей педиатров на основе полученных результатов, с целью определения наиболее эффективных, безопасных и доступных антигистаминных лекарственных средств для рационального использования ресурсов здравоохранения и оптимизации лекарственной помощи детям.

1. *Гущин И.С.* Антигистаминные препараты: Пособие для врачей. — М., 2000. — С. 54.
2. *Зырянов С.К.* Использование нереконмендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 19–22.
3. *Wahlgren C.F., Högermark LL, Bergström R.* The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. — 1990. — Vol. 122. — P. 545–551.
4. Фармакоэпидемиологическая оценка применения лекарственных средств в терапии бронхиальной астмы у детей / А.А. Кораблева, О.И. Пикиза, Ю.Н. Ахметвалеева, Л.Е. Зиганшина // Казан. мед. журн. — 2003. — Т. 84, № 1. — С. 34–38.
5. Лекарственные средства. Справочник лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи: Вып. 3 / Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина; Отв. ред. Л.Е. Зиганшина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 800 с.
6. *Четли Э.* Что такое «проблемное лекарство»? // Эндрю Четли. Проблемные лекарства // Главврач. — 2004. — № 3. — С. 49–57.
7. *Sutter I.M., Lemiengre M., Campbell H.* Antihistamines for the common cold // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Is. 3. Art. No.: CD001267. DOI: 10.1002/14651858.CD001267
8. *Coleman C., Moore M.* Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — Is. 3. Art. No.: CD001727. DOI: 10.1002/14651858.CD001727.pub4.
9. *Гиниятова Л.Р., Пикиза О.И., Зиганшина Л.Е.* Антигистаминные лекарственные средства: эффективность и безопасность применения в педиатрической практике // Педиатр. фармакология. — 2010. — Т. 7, № 3. — С. 71–77.
10. *Гиниятова Л.Р., Пикиза О.И., Зиганшина Л.Е., Бахтиярова А.Ф.* Фармакоэпидемиологический анализ и оценка эффективности применения антигистаминных лекарственных средств в педиатрической практике // Клин. фармакол. и тер. — 2009. — № 6 (доп.). — С. 81–82.
11. *Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А.* Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии // Клин. микробиология и антимикроб. химиотер. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 233–238.
12. *Чубарев В.Н.* Несовместимость антигистаминных препаратов с другими лекарственными средствами // Мед. сестра. — 1990. — С. 43–48.

М.В. Дерева, Е.В. Колодийчук

Оценка гендерных особенностей фармакотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца по данным анкетирования врачей

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. Фармакоэпидемиология является отправной точкой рациональной фармакотерапии, так как позволяет выявлять особенности потребления различных лекарственных препаратов, режимов их назначения и доз, а также результатов фармакотерапии на уровне определенных групп пациентов. Известно, что клинические проявления и течение ИБС имеют существенные половые различия. При этом не менее большое значение имеют особен-

ности фармакотерапии ИБС у пациентов разного пола.

Цель — выявить особенности фармакотерапии женщин и мужчин страдающих ИБС по данным анкетирования врачей.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 25 терапевтов и 35 кардиологов. Среди них врачи стационаров составили 35 человек, специалисты, занимающиеся амбулаторной практикой, — 25 человек. Стаж работы менее 5 лет имели 6 человек (10%), от 5 до 10 лет — 13 врачей (21,6%), от 10 до 20 лет 23 специалиста (38,3%) и более 20 лет стажа имело 17 врачей (28,3%). Таким образом, большинство врачей участвовавших в исследовании имеют достаточный стаж работы и большой опыт лечения пациентов с ИБС. Был проведен сравнительный анализ предпочтений в выборе врачами лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС. Специально разработанная анкета включала 15 вопросов, особое внимание было уделено половым различиям фармакотерапии ИБС (наиболее часто используемые группы препаратов, побочные эффекты, длительность стационарного лечения, приверженность к лечению у больных на амбулаторном этапе, наиболее частые причины отказа от фармакотерапии у мужчин и женщин). Применялись стандартные методы описательной статистики и известные критерии значимости (критерий Фишера).

Результаты. Для лечения ИБС 100% врачей указали, что назначают больным бета-адреноблокаторы, 96,7% — дезагреганты, 100% — статины, 86,6% — нитраты, 78,3% — ИАПФ. Одинаковое количество специалистов (55%) назначают блокаторы медленных кальциевых каналов и препараты, улучшающие метаболические процессы в миокарде, 31,7% — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, в 25% случаев пациентам с ИБС к терапии присоединяются диуретики.

По мнению большинства специалистов (65%), терапия ИБС у мужчин и женщин различна. В частности, женщинам чаще, чем мужчинам, врачи назначают следующие группы препаратов: бета-адреноблокаторы (90% и 61,6% соответственно, $p < 0,001$), диуретики (50% и 21,7% соответственно, $p < 0,001$), препараты метаболического действия (78,3% и 38,3% соответственно, $p < 0,001$). Периферические вазодилататоры (нитраты) более часто назначаются мужчинам, чем женщинам (85% и 55% соответственно, $p < 0,005$).

Согласно ответам большинства врачей у мужчин и женщин частота встречаемости побочных эффектов различных групп препаратов также отличается. Так, у женщин, по мнению большинства респондентов, наиболее часто встречаются побочные эффекты при применении нитропрепаратов, блокаторов медленных кальциевых каналов и ИАПФ (так считает 58% специалистов). У мужчин в отличие от женщин наиболее часто побочные эффекты связаны с группой бета-адреноблокаторов (78,3% врачей), антагонистов к рецепторам ангиотензина II (46,6% врачей). Кроме того, 21,3% опрошенных считают, что у мужчин могут вызывать побочные эффекты также дезагреганты, ИАПФ и нитраты.

Сложности в подборе фармакотерапии чаще возникают у женщин, так ответило 56,6% врачей. Около четверти специалистов считают, что терапия у мужчин чаще требует коррекции, чем у женщин и 20,1% — не видят различий при подборе фармакотерапии у пациентов с ИБС. При этом около 91,4% респондентов отмечают, что у женщин продолжительность стационарного лечения выше, чем у мужчин. В качестве дополнительной терапии пациенткам с ИБС 95% врачей считают необходимым назначить седативную терапию и 48% специалистов — НПВС. Мужчины, препараты данных групп получают несколько реже, чем женщины, в частности НПВС — 21,7%, седативную терапию в 43,3% случаев. Наиболее частой причиной прекращения лечения, согласно данным анкетирования врачей у женщин является стоимость терапии (так ответило 76,6% врачей), у мужчин — улучшение самочувствия (мнение 73,3% специалистов).

Выводы. Таким образом, проведенный анализ результатов анкетирования показал, что большинство врачей подходят дифференцированно в лечении мужчин и женщин, болеющих ИБС, отмечая при этом сложности в подборе эффективной фармакотерапии у женщин.

1. Прикладная фармакоэпидемиология: Учеб. для вузов / Под ред. В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 384 с.
2. Колодийчук Е.В., Дерева М.В., Терентьева И.В. Клинико-экономический анализ сложившейся практики использования кардиотропных средств при лечении больных ИБС в стационаре // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2009. — № 3—4. — С. 65—69.
3. Taggu W., Lloyd G. Treating cardiovascular disease in women // Menopause Int. — 2007. — Vol. 13, N 4. — P. 159—64.

М.А. Дурова, Е.Е. Басин, Н.А. Зубарева

Оценка потребления антибактериальных препаратов и мониторинг резистентности возбудителей инфекции в ожоговом центре многопрофильного стационара

ГУЗ « Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар (Россия)

Актуальность. В многопрофильном стационаре антибактериальные препараты составляют одну из самых затратных групп госпитального формуляра (30-50% затрат от общей суммы закупок лекарственных средств), что диктует необходимость динамической оценки потребления, особенно в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков. Неадекватный выбор антибактериальных препаратов негативно влияет не только на результаты лечения конкретного пациента, но и на ситуацию, связанную с ростом резистентности возбудителей нозокомиальной инфекции в стационаре, что приводит к снижению клинической эффективности антибактериальных препаратов. Антибиотикорезистентность значительно шире распространена среди госпитальных штаммов и чаще встречается в отделениях с интенсивным использованием антимикробных препаратов. Выборочные исследова-

ния, проведенные в различных регионах нашей страны, свидетельствуют о значительном распространении госпитальных инфекций (Страчунский Л.С., 1997, Руднов В.А., 1999, Зайцев А.А., 2003, Яковлев С.В., 2004) и росте резистентности госпитальных штаммов микроорганизмов к различным классам антимикробных лекарственных средств, в том числе и в ожоговых центрах России (Крутиков М.Г., 2004, Страчунский Л.С., 2003). Резистентность возбудителя оказывает влияние на результаты лечения и летальность. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии возрастает более чем в 2 раза (Белобородов В.Б., 2003, Руднов В.А., 2002). Данные о резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций могут значительно отличаться не только в разных городах и больницах, но и в различных отделениях стационара. Анализ мониторинга резистентности нозокомиальных инфекций должен быть положен в основу для создания и коррекции протоколов антибактериальной терапии и определять адекватный выбор препаратов для стартовой антибактериальной терапии. Исследования последних лет убедительно доказывают возрастание роли проблемных грамположительных возбудителей инфекций, что особенно актуально для ожоговых отделений. По данным литературы, распространенность MRSA в ожоговых отделениях составляет от 37% (Крутиков М.Г. 2002) до 77,5% (Страчунский Л.С. и др. ECCMID 2003). Инфекционные осложнения являются причиной смерти 50-80% пострадавших от ожогов. Прогрессирующая частота выявления возбудителей госпитальной инфекции, проявляющих множественную устойчивость к антимикробным препаратам, требует принятия решений по оптимизации антибиотикотерапии у больных с термической травмой.

Цель — проведение сравнительной оценки потребления антибактериальных препаратов в ожоговом центре многопрофильного стационара с учетом анализа данных микробиологического мониторинга и поиск возможностей оптимизации антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики у больных с термической травмой.

Материал и методы. Применен фармакоэпидемиологический анализ с использованием АТС/DDD методологии, которая представляет собой классификационную систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical) и специально разработанную единицу измерения — DDD (Defined Daily Dose). С 2002 г. в больнице проводится мониторинг резистентности возбудителей нозокомиальной инфекции с использованием автоматического анализатора «Vitek-2» и полуавтоматического анализатора «АТВ-expression» с последующим анализом данных. Получение информации о структуре и уровне резистентности ведущих возбудителей к антибактериальным препаратам обеспечивала автоматизированная система «Микроб». Проводилась сравнительная оценка по данным 2007 и 2009 гг.

Результаты. Фармакоэпидемиологический анализ с использованием АТС/DDD методологии определил спектр потребляемых антибактериальных препаратов и интенсивность использования их в DDD/100 койко-дней в 2007 г. Самый высокий уровень потребления в

ожоговом центре был у аминогликозидов – амикацин (12), и оказался выше, чем цефалоспорины I поколения – цефазолин (11,8). Уровень потребления цефалоспоринов 3 поколения составил: цефтриаксон – 9,7; цефтазидим – 6,9 и цефоперазон/сульбактам – 9,3 DDD/100 койко-дней; карбапенемов – 3,8. Цефалоспорины II поколения и ингибиторзащищенные пенициллины использовались реже: цефуроксим – 3,8, амоксициллин/клавулановая кислота – 2,6. Невысокий уровень потребления был у фторхинолонов (ципрофлоксацин – 2,3 и левофлоксацин – 0,7) и ванкомицина – 2,9.

Наиболее ценными для каждого конкретного стационара являются локальные данные по микробиологическому спектру и антибиотикочувствительности. Такие исследования проводятся ежегодно в ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» (1209 коек), и в частности, в ожоговом центре (45 коек отделения и 15 коек ОРИТ), что позволяет оценить не только изменяющийся спектр проблемных возбудителей инфекции, но и динамику чувствительности возбудителей госпитальных инфекций к антибактериальным препаратам. Проведенный в 2007 г. анализ структуры возбудителей госпитальных инфекций и данных о резистентности в ожоговом центре показал, что структура возбудителей не отличается от средних данных по стране. По частоте выделения из раневого отделяемого и крови преобладал – *Staphylococcus aureus* (22,6%). Около половины выделенных возбудителей (45%) были резистентны к оксациллину – MRSA, все штаммы были чувствительны к ванкомицину. В 4,29% случаев был выделен *Enterococcus faecalis*, не было выявлено штаммов резистентных к ампициллину. Из грамотрицательных возбудителей наиболее часто встречались полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (22,3%), *Acinetobacter baumannii* (19,2%), *Klebsiella pneumoniae* (4,03%), *Enterobacteriaceae spp.* (6,24%). Для *Pseudomonas aeruginosa* был характерен высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину (72,8%), цефтазидиму (69%) и амикацину (69,4%). Обращал на себя внимание рост резистентности к карбапенемам – имипенем/циластатин (41,6%), меропенем (39,7%). Выделенные штаммы *Acinetobacter baumannii* показали низкий уровень резистентности к карбапенемам: 1,4% к имипенему/циластатину и 15,7% к меропенему, и 100% чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, в 69,7% была отмечена резистентность к амикацину. Все выделенные штаммы *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к карбапенемам (имипенем/циластатин и меропенем), высокий уровень резистентности отмечался к амикацину (87%) и к цефалоспорины III поколения (более 80%).

Анализ структуры потребляемых антибиотиков и интенсивность их применения в ожоговом центре в 2007 г. не соответствовали локальным данным мониторинга резистентности возбудителей инфекции и рекомендациям по стартовой терапии инфекционных осложнений у больных с термической травмой. Результаты оценки потребления антимикробных препаратов и проведенного анализа резистентности возбудителей госпитальной инфекции по данным 2007 г.

были вынесены на обсуждение формулярной комиссии. При активной поддержке администрации больницы комиссией по контролю за распространением нозокомиальной инфекции, были внесены изменения в антибактериальный формуляр по ограничению применения антибактериальных препаратов с учетом данных о резистентности (амикацин и цефтазидим – только после микробиологического подтверждения чувствительности). Назначение карбапенемов, ванкомицина и линезолида осуществлялось только после консультации клинического фармаколога. Разработан, опубликован и выдан каждому врачу отделения формуляр антибактериальных препаратов (выбор препарата для эмпирической терапии, дозы, кратность, путь введения и стоимость суточной дозы антибактериального препарата), проведены зачетные занятия по определению уровня знаний врачей по вопросам рационального использования антибактериальных препаратов. Контроль назначений проводился клиническим фармакологом при регулярных административных обходах, консультациях в отделении и участии в курации всех пациентов в ОРИТ. В образовательную программу входили конференции, школы, семинары, индивидуальные беседы с врачами по внедрению рекомендаций антибактериального формуляра, усилению инфекционного контроля.

Через 2 года была проведена сравнительная оценка потребления антибактериальных препаратов и анализ данных микробиологического мониторинга резистентности. Мониторинг потребления антимикробных препаратов за период с 2007 по 2009 г. показал значительные изменения в структуре и интенсивности: удалось уменьшить интенсивность потребления антибактериальных лекарственных средств с 76 DDD/100 койко-дней в 2007 г. до 72,9 в 2009 г. при стабильных статистических показателях работы центра. В 10 раз снизилось потребление амикацина, цефтазидима – в 3,5 раза, увеличилось потребление цефалоспоринов I и 2 поколения (цефазолина в 1,5 раза и цефуроксима в 2,3 раза) и ванкомицина в 1,3 раза, в структуре появился линезолид с уровнем потребления 0,15 DDD/100 койко-дней. Повысилось потребление цефоперазона/сульбактама и цефтриаксона почти в 1,5 раза, несколько увеличилось потребление фторхинолонов за счет ципрофлоксацина. Потребление карбапенемов не увеличилось.

За период с 2007 по 2009 г. спектр ведущей микрофлоры ожогового центра изменился незначительно, можно отметить увеличение процента выделенных штаммов *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumoniae* в 1,5 раза. Ведущий возбудитель – *Staphylococcus aureus* не проявлял тенденцию к росту резистентности к оксациллину (45,9%), т.е. не отмечен рост MRSA и по-прежнему все штаммы *Staphylococcus aureus* сохраняли чувствительны к ванкомицину. Анализируя резистентность проблемных грамотрицательных возбудителей, необходимо отметить некоторое снижение уровня резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к амикацину и цефтазидиму и отсутствие роста резистентности к карбапенемам. Обращает на себя внимание рост резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам: к имипенему/циластатину в 11 раз (12,2%), к меропенему в 2 раза (33%), при снижении чувстви-

тельности к цефоперазону/ сульбактаму (8,15% резистентных штаммов при 100% чувствительности в 2007 г.), резистентность к амикацину осталась на прежнем высоком уровне. В 2009 г. выделены штаммы *Klebsiella pneumoniae*, нечувствительные к карбапенемам (2,6%) – имипенему/циластатину к меропенему, и сохранялся высокий уровень резистентности к цефалоспорином III поколения (более 80%), резистентность к амикацину снизилась почти в 2 раза.

Введение в действие антибактериального формуляра, привело к позитивным изменениям в структуре потребления антимикробных препаратов в ожоговом центре ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» за период 2007–2009 гг. Рост потребления цефалоспоринов I и II поколения можно объяснить введением и выполнением рекомендаций формулярного комитета больницы по эмпирической стартовой терапии инфекций. Снижение потребления цефтазида в 3,5 раза связано с ограничением антибактериального формуляра по сдерживанию роста резистентности *Pseudomonas aeruginosa* (применение только при документированной чувствительности возбудителя). В соответствии с ограничительными санкциями по применению аминогликозидов, с целью повышения безопасности антибактериальной терапии и учитывая высокий уровень локальной резистентности ведущих возбудителей инфекции – использование амикацина сократилось в 10 раз. Цефтриаксон является базовым препаратом для лечения тяжелых внебольничных, цефоперазон/сульбактам для госпитальных инфекций в ожоговом центре, в связи с чем, в 2009 г. уровень их потребления увеличился в 1,5 раза.

Потребление ванкомицина за анализируемый период увеличилось незначительно, что согласуется с микробиологическими данными – стабильный уровень MRSA. Линезолид назначался в случаях неэффективности терапии ванкомицином и у пациентов с нарушением функции почек. Отсутствие изменений в потреблении карбапенемов обусловлено прежде всего контролем обоснованности назначений для стартовой эмпирической и этиотропной терапии клиническим фармакологом.

Оценка потребления антибактериальных лекарственных средств, по данным 2009 г., показала соответствие структуры наиболее часто применяемых в ожоговом центре антибактериальных препаратов национальным рекомендациям по стартовой терапии инфекционных осложнений у больных с термической травмой. На основании рекомендаций формулярной комиссии больницы, выбор антибактериальных препаратов для эмпирической антибактериальной терапии проводился с учетом локальных данных о резистентности возбудителей госпитальной инфекции. Адекватность антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией, обусловленной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью контролировалась клиническим фармакологом. Изменение структуры потребления антибиотиков, убедительно демонстрируют эффективность образовательных и административных мер по оптимизации антибактериальной терапии и профилактики инфекций в ожоговом центре.

Выводы. Оценка потребления антибактериальных препаратов, с учетом локальных данных мониторинга антибиотикорезистентности в ожоговом центре многопрофильного стационара отражает эффективность работы формулярной системы, позволяет выявить существующие проблемы, оптимизировать структуру потребляемых антибиотиков и сдерживать рост резистентности возбудителей госпитальной инфекции. Динамическая оценка потребления антибактериальных препаратов может использоваться в качестве метода контроля эффективности мер образовательного и административного характера, направленных на улучшение сложившейся практики лечения в стационаре.

1. Венцель Р., Бревнер Т., Бутлер Ж.-П. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. 2-е изд. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 272 с.
2. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей // Российские национальные рекомендации. – 2009. – 92 с.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ. – М., 2004.
4. Косарев В., Лотков В., Бабанов С. Фармакотерапия, основанная на доказательствах // Врач. – 2006. – № 4. – С. 3–5.
5. Рачина С.А., Андреева А.С., Беденков А.В. АТС/ДДД методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 5.
6. Служба клинической фармакологии в лечебном учреждении: Учеб. пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Ю.Б. Белоусова, Ю.Н. Чернова. – Воронеж, 2005.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М., 2007.
8. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.
9. Вагина И.Р., Верещагина Е.С., Пылаева С.И. и др. Сепсис обожженных и вопросы его патогенеза // Комбустиология на рубеже веков: Материалы конгр. – М., 2000. – С. 43–44.
10. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 488 с.
11. Филимонов А.А., Толстов А.В., Королев В.Ю. и др. Анализ летальности у обожженных // Комбустиология на рубеже веков: Материалы конгр. – М., 2000. – С. 34.
12. Belba M., Belba G. Acute Renal Failure in Severe Burns. Conclusions after Analyses of Deaths During 1998 // Ann. Burns Fire Disasters. – 2000, June. – Vol. XII, N 2.
13. Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М.: Эксмо, 2008.
14. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии // Руководство для практикующих врачей. – М.: Бионика, 2002.
15. Вялова А.И., Воробьев П.А. Основы стандартизации в здравоохранении. – М., 2002.
16. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004.
17. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение патологоанатомическая диагностика // Практическое руководство. – М.: РАСХИ, 2006.
18. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. – М., 2004.
19. Страчунский Л.С., Пешере Ж.К., Деллинджер П.Э. Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003. МАКМАХ, РАСХИ // Клиническая микробиология и антимикроб. химиотер. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 302–317.

А.В. Манукян, Н.Б. Сидоренкова

Оценка фармакоэкономической целесообразности пролонгированных антагонистов кальция при артериальной гипертензии высокого риска

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической фармакологии (Россия)

Актуальность. Среди базисных антигипертензивных лекарственных средств особый интерес пред-

ставляют антагонисты кальция, которые являются средствами патогенетической терапии артериальной гипертензии (АГ), благодаря влиянию на ключевые ионтранспортные клеточные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Согласно последним европейским и российским рекомендациям по АГ пролонгированные антагонисты кальция укрепили свои позиции в качестве препаратов выбора для проведения длительной антигипертензивной терапии у различных категорий пациентов [1, 2]. В то же время широкое использование в реальной клинической практике оригинальных пролонгированных антагонистов кальция, доказавших свою эффективность по влиянию на прогноз больных с АГ, ограничивает высокая стоимость препаратов и фармакоэкономическая затратность [3, 4]. В связи с этим для практического здравоохранения наибольшей значимостью 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 [5, 6].

Цель – изучение фармакоэкономической целесообразности пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда по «мягким» клиническим точкам при артериальной гипертензии высокого риска.

Материалы и методы. В исследование были включены 260 пациентов (156 женщин и 104 мужчины) в возрасте 35–65 лет с АГ 1-2 степени высокого риска (ВНОК, 2004). Критериями исключения явились: симптоматическая, тяжелая и злокачественная АГ, общий холестерин более 6,5 ммоль/л, индекс массы тела более 35 кг/м², ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA, нарушения ритма сердца и проводимости, заболевания почек, нарушения функции печени.

Показатели клинического АД составили 160,2±2,1/97,7±1,6 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений – 71,03±0,51 уд/мин. АГ 1 степени имела у 83 больных (32%), 2 степени – у 177 больных (68%), длительность заболевания составила от 1 года до 12 лет. Индекс массы тела более 25 кг/м² выявлен у 165 (63,5%) больных, содержание общего холестерина более 5,2 ммоль/л – у 167 больных (64,2%), липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л – у 152 больных (58,5%), липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л – у 106 больных (40,8%). Повышение базального уровня глюкозы или нарушение толерантности к глюкозе зарегистрированы у 101 пациента (38,8%).

После первичного обследования пациенты с помощью простой рандомизации методом случайных чисел были разделены на равные группы, в которых была назначена монотерапия пролонгированными антагонистами кальция. Пациенты первой (I) группы получали нифедипин SL (Адалат SL, Bayer, Германия) в дозе 20 мг 2 раза в день, второй (II) группы – иса-

дипин (Ломир, Novartis Pharma, Швейцария) в дозе 2,5–10 мг 2 раза в сутки, третьей (III) группы – верапамил SR (Изоптин SR, Knoll AG, Германия) в дозе 120–360 мг в сутки, четвертой (IV) группы – амлодипин (Норваск, Pfizer, США) в дозе 5–10 мг однократно в сутки. Группы были сопоставимы по уровню АД, длительности АГ, а также метаболическим параметрам. В течение 2 нед проводили титрование доз до достижения целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.) или снижения АД не менее 10% от исходного уровня. При отсутствии удовлетворительного гипотензивного эффекта, положительной динамики клинических симптомов, а также возникновении нежелательных реакций – пациентов исключали из исследования. Исследование закончили 178 больных.

В исходном состоянии и через 12 нед монотерапии определяли суточный профиль АД с помощью монитора ТМ 2421 (A&D Company, Япония), с интервалами 15 мин днем (с 6 до 23 ч) и 30 мин – ночью (с 23 до 6 ч). Регистрировали средневременные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, пульсовое АД (ПАД), нагрузку давлением по «индексу времени» гипертензии, а также вариабельность АД как стандартное отклонение от средних величин за соответствующий период суток. Выраженность суточного ритма оценивали на основании суточного индекса (СИ), который рассчитывали по формуле: СИ = (АД ночь / АД день) × 100%. В зависимости от степени ночного снижения АД выделяли больных: с нормальным суточным ритмом (СИ=10–22%) – «dippers»; с недостаточным снижением АД в ночные часы (СИ <10%) – «non-dippers», с ночной гипертензией (СИ <0%) – «night-peakers», с чрезмерным снижением АД в ночные часы (СИ >22%) – «over-dippers». Кроме того, выделяли пациентов с пропорциональным и диспропорциональным ритмом АД [7].

Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали на эхокардиографе «Acuson 128XP» с расчетом стандартных показателей. Исследование диастолической функции ЛЖ проводили методом доплер-кардиографии в импульсном режиме из апикального доступа. Определяли значения пиковых скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А).

Состояние интракраниальных сосудов изучали методом транскраниального дуплексного сканирования на аппарате «Aspen» (Acuson, США) с оценкой стандартных показателей в М1 сегменте средней мозговой артерии на стороне лучшей визуализации.

Функцию почек оценивали по уровню микроальбуминурии количественным прямым иммунотурбодиметрическим методом (μALB-TURBI, SPINREACT), а также клиренсу креатинина с расчетом по формуле Кокрофта–Гаулта.

В процессе лечения определяли биохимические параметры: концентрацию глюкозы, мочевой кислоты, а также липидный спектр плазмы на полуавтоматическом анализаторе «EPOLL-20» (Австрия).

Фармакоэкономический анализ проводили по методу «стоимость/эффективность», который рассчитывали по формуле:

$$CER = C/Ef,$$

где CER — показатель «стоимость/эффективность», отражающий затраты, приходящиеся на больного с достигнутым эффектом лечения, С — прямые медицинские затраты на пациента, Ef — эффективность лечения. Для подсчета затрат использовали цены на лекарственные препараты, приводимые в журнале «Фармацевтический вестник Алтай».

Статистическая обработка данных проведена на основе классических методов анализа с помощью программы «Statistica 6 for Windows». При проведении параметрического анализа использовали t-критерий Стьюдента. Для выявления статистической значимости различий между порядковыми признаками в нескольких группах использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По данным клинического АД все изученные пролонгированные антагонисты кальция оказали сопоставимое гипотензивное действие. Через 2 нед лечения отмечено достоверное снижение клинического САД и ДАД при уменьшении ОПС на фоне дигидропиридиновых антагонистов кальция и уменьшения показателя МОК и СИ — на фоне верапамила SR. Под влиянием пролонгированных антагонистов кальция целевого уровня АД достигли 45 (69,2%) пациентов I группы, 44 (68,0%) — II группы, 47 (72,3%) — III группы и 48 (73,8%) пациентов IV группы.

Через 12 нед использования пролонгированных антагонистов кальция отмечено достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД, а также уменьшение «нагрузки давлением» как в дневные, так и в ночные часы. Обращаясь к анализу влияния пролонгированных антагонистов кальция на величину пульсового АД, следует отметить, что изученные препараты неодинаково влияли на данный показатель. Уровень среднесуточного ПАД статистически значимо снижался только на фоне применения верапамила SR (на 13%, $p < 0,01$) и амлодипина (на 9%, $p < 0,05$). Различия в действии на пульсовое АД, вероятно, связано с более значительным влиянием верапамила SR на систолическое АД. Известно, что одним из основных факторов, ответственных за увеличение пульсового АД, является высокий ударный объем. Учитывая, что верапамил обладает кардиодепрессивным действием, можно объяснить выраженное снижение пульсового АД под влиянием препарата. Использование амлодипина, оказывающего равномерное гипотензивное действие на систолическое и диастолическое АД как в дневные, так и в ночные часы, также способствовало достоверному уменьшению среднесуточного пульсового АД. Нифедипин SL, а также исрадипин обладают выраженным вазодилатирующим эффектом [8], что при двукратном использовании препаратов в течение суток приводит к более выраженному влиянию на среднесуточное

диастолическое АД и менее значительному — на среднесуточное пульсовое АД.

В исходном состоянии у пациентов с АГ высокого риска имела место повышенная вариабельность САД и ДАД, что является дополнительным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. При изучении влияния пролонгированных антагонистов кальция на вариабельность АД нами получено, что нифедипин SL, а также исрадипин не приводили к статистически значимым изменениям вариабельности САД и ДАД. На фоне лечения верапамилем SR отмечено достоверное снижение вариабельности САД в дневные и ночные часы (на 11,6% и 15,2% соответственно, $p < 0,05$). Под влиянием амлодипина зарегистрировано уменьшение вариабельности ДАД в ночное время (на 19,8%, $p < 0,05$). Более выраженное влияние верапамила SR на вариабельность, вероятно, связано с антиадренергическим эффектом препарата и способностью улучшать барорефлекторный контроль АД [6, 8].

На фоне применения пролонгированных антагонистов кальция произошли благоприятные изменения суточного ритма АД. Достоверно увеличилось число пациентов с нормальным суточным ритмом АД «dippers», в результате чего уменьшилось количество больных с диспропорциональным ритмом АД. Таким образом, нифедипин SL, исрадипин, верапамил SR, а также амлодипин оказывают сопоставимое действие на среднесуточные значения САД и ДАД, способствуют нормализации ритма АД. При этом верапамил SR и амлодипин уменьшают среднесуточное ПАД, а также вариабельность АД.

Независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений является гипертрофия ЛЖ. До начала лечения гипертрофия ЛЖ выявлена у 161 больного (62%). Через 12 нед применения пролонгированных антагонистов кальция не выявлено достоверных структурных изменений миокарда, а также параметров, характеризующих систолическую функцию ЛЖ. 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 ЛЖ и улучшении его диастолической функции. Улучшение диастолической функции ЛЖ под влиянием дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина можно объяснить выраженной артериальной вазодилатацией и снижением постнагрузки [10]. Верапамил SR обладает как вазодилатирующим, так и отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что может способствовать увеличению продолжительности диастолы и улучшению диастолической функции левого желудочка под влиянием препарата.

По данным транскраниальной доплерографии в исходном состоянии у пациентов с АГ высокого риска имела высокая пиковая систолическая скорость, а также амплитудная разница пиковой систолической (Vps) и диастолической (Ved) скоростей кровотока, что свидетельствует о наличии выраженного сопротивле-

ния церебральных резистивных сосудов. Через 12 нед монотерапии зарегистрировано некоторое снижение показателя V_{ps} по сравнению с исходным уровнем в группе нифедипина SL – на 4,7%, в группе исрадипина – на 4,7%, в группе верапамила SR – на 7,2%, в группе амлодипина – на 6,0%. Изменение Ved отмечено только под влиянием амлодипина (– 8,5%, $p < 0,05$). Во всех группах отмечено повышение пульсаторного индекса на 5–7%, а также снижение индекса резистентности на 5–8% по сравнению с исходными показателями. Таким образом, применение пролонгированных антагонистов кальция приводит к снижению исходно повышенных показателей церебрального сосудистого сопротивления, что может способствовать эффективной профилактике различных форм нарушений мозгового кровообращения у пациентов с АГ высокого риска.

Для оценки нефропротективного действия пролонгированных антагонистов кальция было изучено их влияние на наиболее важные показатели функции почек – микроальбуминурию и СКФ [11]. До начала исследования микроальбуминурия была выявлена у 110 больных (42,3%), уровень экскреции альбумина составил $70,8 \pm 3,5$ мкг/сут. Кроме того, у 73 пациентов (30,0%) выявлено снижение СКФ. Через 12 нед монотерапии нифедипином SL происходило снижение микроальбуминурии на 23,1% ($p < 0,04$), под влиянием исрадипина – на 16,6% ($p = 0,05$), под влиянием верапамила SR – на 26,5% ($p < 0,05$), под влиянием амлодипина – на 35,0% ($p = 0,01$). Скорость клубочковой фильтрации увеличилась на фоне лечения верапамилем SR на 15% ($p < 0,01$), амлодипином – на 14% ($p < 0,01$). Следовательно, все изученные пролонгированные антагонисты кальция уменьшают выраженность микроальбуминурии, а верапамил SR и амлодипин повышают также СКФ, что свидетельствует о наличии нефропротективного эффекта у пациентов с АГ высокого риска.

Применение нифедипина SL, исрадипина, 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%, $p < 0,05$), что привело к снижению суммарного кардиоваскулярного риска.

Далее был проведен фармакоэкономический анализ методом оценки эффективности затрат [12]. Для фармакоэкономических расчетов были использованы только прямые затраты, складывающиеся из стоимости лечебно-диагностических мероприятий при основном заболевании и стоимости лекарственных средств. Поскольку схема лечебно-диагностических мероприятий и объем стандартной терапии в каждой из групп больных были одинаковыми, различия в затратах связаны только со стоимостью изучаемых препаратов. Наименьшие значения соотношений «стоимость–эффективность» рассматривались как наилучшие показатели фармакоэкономической эффективности.

Учитывая стоимость упаковки 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; 2494,8; 547,8; 1685,0 руб. соответственно).

В качестве критериев эффективности использовалось влияние препаратов на среднее АД, среднесуточное систолическое и диастолическое АД, пульсовое АД, вариабельность АД, диастолическую функцию левого желудочка, микроальбуминурию, скорость клубочковой фильтрации, а также коэффициент атерогенности. С учетом полученной стоимости лечения, а также с учетом влияния препаратов на показатели, выбранные для фармакоэкономического анализа, был рассчитан интегративный показатель фармакоэкономической эффективности как сумма коэффициентов «стоимость–эффективность» по данным 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 – исрадипина. Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция наиболее низкий интегративный коэффициент «стоимость–эффективность» имеет амлодипин. Это связано с более выраженным положительным влиянием препарата на среднесуточное пульсовое АД, скорость клубочковой фильтрации, а также диастолическую функцию у пациентов с АГ высокого риска.

Выводы. Пролонгированные антагонисты кальция оказывают сопоставимое гипотензивное действие со снижением среднесуточных значений АД и нагрузки давлением, уменьшают микроальбуминурию, а также индексы атерогенности у пациентов с АГ высокого риска. Верапамил SR и амлодипин уменьшают среднесуточное пульсовое АД, вариабельность АД, снижают скорость медленного диастолического наполнения левого желудочка и повышают скорость клубочковой фильтрации, что определяет фармакоэкономические преимущества этих препаратов при более низких интегративных коэффициентах «стоимость–эффективность», рассчитанных по «мягким» клиническим точкам.

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, 3-й пересмотр. ВНОК, Секция артериальной гипертензии 2008; доступно на www.cardiosyste.ru
2. 2007 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ артериальной гипертензии // Пробл. стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 8. – С. 10–18.
4. Моисеев В.С. Антагонисты кальция при артериальной гипертензии: практические аспекты // *Клин. фармакол. и тер.* – 2006. – № 3. – С. 32–36.
5. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии // *Качественная клин. практика.* – 2002. – № 4. – С. 18–22.
6. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. Артериальная гипертензия и антагонисты кальция. – М.: МАКС-Пресс, 2005. – 428 с.
7. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Как характеризовать суточный профиль пульсового артериального давления? // *Артериальная гипертензия.* – 2006. – № 1. – С. 59–65.

8. Epstein M. Calcium Antagonists by Clinical Medicine. — Philadelphia: Hanley and Belfus, 1998. — 590 p.
9. Sega R., Corrao G., Bombeli M. et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressione Arteriose Monitorate E loro Associazioni) // Hypertension. — 2002. — Vol. 39, N 2, — Pt 2. — P. 710–714.
10. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердеч. недостаточность. — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 191–195.
11. de Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, N 8. — P. 2100–2105.
12. Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 336 с.

Л.Н. Мухамадуллина

Фармакоэпидемиология статинов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Татарстан

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Актуальность. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга — необходимое условие повышения эффективности фармакотерапии [1]. Анализ потребления лекарств является важнейшим элементом в системе мер по улучшению практики их назначения [2]. Это особенно важно при оценке лечения заболеваний, сопровождающихся высокими смертностью и инвалидизацией [3, 4]. В крупных рандомизированных исследованиях установлено, что только представители группы статинов влияют на прогноз жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (вторичная профилактика) [5–8]. Однако, по оценкам российских экспертов, гиполипидемические средства и в частности статины неоправданно редко назначаются в России [9, 10].

Отсутствие комплексных ретроспективно-проспективных исследований использования лекарственных средств, поставленных изучению данной проблемы, и четкой стратегии рационализации терапии ишемической болезни сердца в условиях реальной практики диктуют необходимость их проведения в масштабах Российской Федерации и Республике Татарстан в частности.

Цель — провести фармакоэпидемиологический анализ потребления статинов в амбулаторной практике в Республике Татарстан.

Материал и методы. Нами проведена количественная оценка потребления статинов, реализуемых через аптечную сеть в Республике Татарстан. Эту информацию мы получили от дистрибьюторов, занимавшихся продажами лекарственных препаратов в нашем регионе. Из всего объема продаж было выбрано необходимое, т.е. реализация гиполипидемических препаратов. Использованы данные за 2003–2005 гг., когда продажи статинов стали существенными. Данные предыдущих лет не учитывали, так как реализация статинов была минимальной.

О потребление лекарственного средства в амбулаторной практике судили по показателю DDD/1000 жителей в год (DDD — defined daily dose — установ-

ленная суточная доза) [11, 14]. На основании информации о торговых наименованиях проданных препаратов (дозировка, количество таблеток в одной упаковке, количество проданных упаковок) вычисляли потребление препарата в миллиграммах. Для стандартизации относительно региона и года исследования результаты представили в единицах DDD, т.е. количество проданного статина в миллиграммах делили на установленную суточную дозу этого гиполипидемического препарата, принятую ВОЗ. Результат умножили на 1000 и делили на показатель численности населения региона в год исследования [РАМИАЦ] [12–16]. Например:

в 2003 г. в Республике Татарстан было продано 9000 мг симвастина,

$(9000 \text{ мг} : 15 \text{ мг}) \times 1000 : 3\,775\,306$ (численность населения в РТ в 2003 г.) = 0,16 DDD/1000 населения РТ в 2003 г.

Получив результаты продаж статинов в единицах DDD, мы сравнили объемы продаж различных статинов в разные годы.

Статистическая обработка результатов включала расчет средних арифметических величин, стандартного отклонения, ошибок средних величин, а также оценку достоверности различных средних величин по *t*-критерию Стьюдента. Сравнение выборок с нормальным распределением проведено с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки. Эти статистические функции реализованы при помощи пакета статистических программ SPSS 12. for Windows и статистического модуля программы Excel пакета MS Office XP. При статистической обработке результатов достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В 2003 г. на фармацевтическом рынке были представлены симвастин, аторвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин и ципрофибрат в различных торговых марках — оригинальные и воспроизведенные. Суммарное потребление составило 39,40 DDD/1000 населения. Самый продаваемый препаратом был симвастин, объем продаж которого составил 26,99 DDD/1000 населения, он был представлен оригинальным препаратом «Зокор» и воспроизведенными аналогами. Общее потребление оригинального препарата составило 17,61 DDD/1000 населения, или 44,7% от общего числа реализованных статинов. Суммарно реализация воспроизведенного симвастина составила 9,381 DDD/1000 населения (23,8%). На втором месте по объемам продаж оказался ловастатин, суммарное потребление которого составило 6,292 DDD/1000 населения. При этом реализация воспроизведенных препаратов ловастина составила 6,226 DDD/1000 населения, или 15,8% от общего объема продаж статинов в 2003 г. Реализация оригинального препарата составила 0,064 DDD/1000 населения, что составило 0,2% от общего числа реализованных статинов. Замыкал тройку лидеров продаж — аторвастатин, представленный в 2003 г. оригинальным препаратом «Липримар», потребление которого составило 5,8 DDD/1000 населения, или 14,7% от всех гиполипидемических препаратов проданных в этот год и воспроизведенным препаратом «Аторис»,

реализованным в объеме 0,04 DDD/1000 населения или 0,1% от общего числа реализованных статинов. Дальнейший анализ показал незначительные продажи других гиполипидемических препаратов правастатин, ципрофибрат, флувастатин. Все они были представлены оригинальными препаратами: Правастатин – «Липостат» – 0,18 DDD/1000 населения; ципрофибрат – «Липанор» – 0,04 DDD; флувастатин – «Лескол» – 0,022 DDD/1000 населения, что составило 0,56%, от общего потребления гиполипидемических препаратов в 2003 г.

В 2004 г. продажи статинов увеличились. Было продано 112,19 DDD/1000 населения статинов, что почти в 3 раза больше, чем в 2003 г. ($p < 0,05$). Как и в 2003 г., наибольшие продажи были показаны для препаратов симвастатина, суммарная реализация которых составила 87,04 DDD/1000 населения, или 77,6% от продаж всех статинов. Продажи оригинального препарата «Зокор» составили 8,31 DDD/1000 населения, или 7,4% от продаж всех статинов. Воспроизведенные препараты были представлены шире, чем в 2003 г.: «Вазилип» – 63,22 DDD/1000 населения, «Симвакард» – 2,2 DDD/1000 населения, «Симвор» – 6,8 DDD/1000 населения, «Симгал» – 3,8 DDD/1000 населения, «Симло» – 0,2 DDD/1000 населения, «Симвастол» – 0,8 DDD/1000 населения. Суммарная реализация воспроизведенных препаратов симвастатина составила 78,73 DDD/1000 населения, или 70,2% от продаж всех гиполипидемических препаратов.

На втором месте по объемам продаж в 2004 г. оказался аторвастатин, суммарное потребление которого составило 14,278 DDD/1000 населения, или 12,7% от продаж всех статинов. Самым продаваемым был оригинальный препарат «Липримар», потребление которого составило 14,219 DDD/1000 населения, или 12,6% от продаж всех статинов и воспроизведенный препарат «Аторис» реализованным в объеме 0,048 DDD/1000 населения, или 0,1% от общего объема продаж статинов в 2004 г.

Замыкал тройку лидеров продаж ловастатин, суммарная реализация которого составила 10,755 DDD/1000 населения, или 9,6% от общего объема реализованных статинов. Реализация оригинального препарата «Медостатин» составила 9,15 DDD/1000 населения, или 8,2% от всех реализованных статинов. Воспроизведенные препараты реализованы в объеме 1,605 DDD/1000 населения, или 1,4% от всех статинов: «Кардиостатин» – 0,005 DDD/1000 населения, «Холетар» 1,602 DDD/1000 населения.

Суммарная реализация других гиполипидемических препаратов составила 0,125 DDD/1000 населения, или 0,11% от общего объема продаж препаратов исследуемой группы (для сравнения – в 2003 г. их доля составляла 0,56%). Продажи были представлены оригинальными препаратами – правастатин – «Липостат» 0,061 DDD/1000 населения и ципрофибрат – «Липанор» – 0,064 DDD, всего 0,125 DDD/1000 населения.

В 2005 г. объемы аптечных продаж статинов возросли по сравнению с предшествующими годами наблюдения и составили 152,827 DDD/1000 населения,

что почти в 4 раза больше, чем в 2003 г. и в 1,5 раза больше, чем в 2004 г. ($p < 0,05$).

Наибольшие продажи были показаны для препаратов симвастатина, суммарная реализация которых составила 108,978 DDD/1000 населения, или 71,3% от продаж всех статинов. Продажи оригинального препарата «Зокор» составили 36,319 DDD/1000 населения, или 23,8% (для сравнения в 2003 г. его доля составила 44,7%; в 2004 г. – 7,4 %). На рынке фарминдустрии появилось большее количество воспроизведенных препаратов. Объемы продаж воспроизведенных препаратов симвастатина составили 72,66 DDD/1000 населения, или 47,54%. Другие препараты были представлены следующим образом: «Вазилип» – 28,93 DDD/1000 населения, «Симвакард» – 10,123 DDD, воспроизведенные препараты «Симгал», «Симвор», «Симвалимит», «Симло», «Симвагексал», «Симвастол», «Атеростат» реализованы в объеме 69,12 DDD/1000 населения.

На втором месте по объемам продаж, как и в 2004 г., оказался аторвастатин. Суммарное потребление, которого составило 35,315 DDD, или 23% от всего объема реализованных статинов в 2005 г. При этом реализация оригинального препарата аторвастатина – «Липримар» – составила 30,3 DDD/1000 населения, или 20% от общего объема продаж статинов, был расширен ассортимент воспроизведенных препаратов аторвастатина: «Торвакард», «Тулип», «Липтонорм». Их суммарное потребление составило 5,015 DDD/1000 населения, или 3% от продаж всех гиполипидемических препаратов. «Аторис» – 1,685 DDD/1000 населения; «Торвакард» – 0,175 DDD/1000 населения; «Тулип» – 2,44 DDD/1000 населения; «Липтонорм» – 0,715 DDD/1000 населения.

На третьем месте – потребление препаратов ловастатина. Суммарный объем продаж которых составил 6,671 DDD/1000 населения, или 4,3% от общего объема реализованных статинов. В основном это продажи оригинального препарата «Медостатин» – 4,6 DDD/1000 населения, или 3%. Реализация воспроизведенных препаратов ловастатина составила 2,07 DDD/1000 населения, или 1,3%; «Кардиостатин» – 0,55 DDD/1000 населения, «Холетар» – 1,52 DDD/1000 населения.

Другие гиполипидемические препараты были представлены оригинальными препаратами, объемы продаж которых составили 0,421 DDD, или 0,27% от всех реализованных статинов в 2005 г.: Правастатин – «Липостат» – 0,112 DDD/1000 населения; флувастатин – «Лескол» 0,022 DDD/1000 населения, ципрофибрат – «Липанор» – 0,287 DDD/1000 населения. Впервые в 2005 г. на фармацевтическом рынке в Республике Татарстан появился новый гиполипидемический препарат розувастатин, представленный оригинальным препаратом «Крестор», объемы продаж которого составили 1,44 DDD/1000 населения, или 1% от всех проданных статинов.

При анализе потребления оригинальных и воспроизведенных препаратов нами отмечено увеличение потребления воспроизведенных препаратов. В 2003 г. реализация воспроизведенных статинов соста-

вила 13,54 DDD/1000 населения, или 34% от суммарного потребления статинов в 2003 г., в 2004 г. – 78,72 DDD/1000 населения, или 70% от общего объема продаж препаратов исследуемой группы, в 2005 г. – 79,74 DDD/1000 населения, или 52% от всех реализованных статинов в 2005 г.

Реализация оригинальных препаратов в 2003 г. составила 25,83 DDD/1000 населения, или 66% от суммарного объема продаж статинов в 2003 г., в 2004 г. – 33,47 DDD/1000 населения, или 30% от реализации всех статинов в год исследования, 2005 г. – 73,08 DDD/1000 населения, или 48% от общего объема продаж статинов в 2005 г.

Суммарно за три года наблюдения преобладают продажи воспроизведенных препаратов – 172 DDD, или 56 % от всего объема реализованных статинов за эти годы. Общий объем реализованных оригинальных – 132,38 DDD, или 44 % из всего объема продаж статинов за наблюдаемый период времени.

Обсуждение. Объем аптечных продаж статинов за три года наблюдения (2003–2005 гг.) показал рост потребления статинов в 4 раза – с 39,4 DDD/1000 среднегодового населения в 2003 г. до 152,83 DDD/1000 среднегодового населения в 2005 г.

Выводы

1. Анализ объема аптечных продаж статинов в течение 3-х лет показал увеличение потребления препаратов исследуемой группы в регионе в 4 раза: в 2003 г. – 39,40 DDD/1000 населения; в 2004 г. – 112,19 DDD/1000 населения; в 2005 г. – 152,827 DDD/1000 населения.

2. Анализ ассортимента реализованных статинов показал увеличение доли воспроизведенных препаратов в исследуемый период времени: 40% в 2003 г., 72% в 2004 г., 52% в 2005 г.

3. Количественная оценка, проведенная по показателю DDD/1000 жителей в год, позволила сравнить потребление статинов в разные годы.

1. *Lorne E. Basskin Pharmacoeconomics. How to Design, Perform and Analyze Outcomes Research.* – Cleveland, 1998. – 1732 p.
2. *Ronning M. Setting-up the WHO ATC-classification of drugs and the Defined Daily Dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide // Handbook of Drug Use Research Methodology / Ed. H. McGavock.* – Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group, 2000. – P. 1–9.
3. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология.* – 2000. – № 6. – С. 4–8.
4. *Беленков Ю.Н. Весь мир убежден в необходимости назначения статинов. Уверены ли в этом мы? Материалы ежегодного общероссийского съезда.* – 2004. – С. 2–6.
5. *European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
6. *Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиология.* – 2004. – № 1. – С. 76–82.
7. *Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов // Кардиология.* – 2004. – № 10. – С. 85–93.
8. *Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца // Кардиология.* – 2004. – № 8. – С. 96–104.
9. *Карпов Р.С. Стабильная стенокардия. Современный взгляд на ситуацию в России // Consilium Medicum.* – Октябрь 2003, экстравыпуск. – С. 2–4.

10. *Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Р.С. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца // Кардиология.* – 2004. – № 10. – С. 95–101.
11. *Кукес В.Г. Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник для вузов.* – 2003. – С. 134–136.
12. *Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качествен. клин. практика.* – 2002. – № 1. – С. 32–36.
13. *Einerson T.R., Bergman U., Wiholm B.E. Principles and practice of pharmacoepidemiology // Avery's Drug Treatment. 4th ed. / Eds T.M. Speight, N.H.G. Holford.* – Adis International Limited, 1997. – P. 371–392.
14. *Guidelines for ATC Classification and DDD assignment. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. 7th ed.* – Oslo, 2004. – 261 p.
15. *Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the defined daily dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide // Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. / Ed. H. McGavock.* – Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group, 2000. – P. 1–9.
16. *Serradel J., Bjornson D., Hartzema A. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives // Drug Intell. Clin. Pharm.* – 1987. – Vol. 21. – P. 994–1001.

В.И. Полыеева

ABC–XYZ-анализ структуры ассортимента сельской аптеки в Оренбургской области

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Актуальность. Формирование оптимального ассортимента на региональном уровне для аптечных учреждений в сельской местности.

Цель. Проведение ABC–XYZ-анализа структуры ассортимента сельской аптеки в Оренбургской области.

Метод ABC-анализа основан на принципе Парето, согласно которому 80% объема продаж обеспечивают лишь 20% ассортимента товара. Согласно ABC – методу запасы товаров делятся на 3 категории по степени экономической важности для фармацевтической организации в зависимости от их вклада в объем продаж.

Категория А включает ограниченное количество (20%) наиболее ценных товаров (обеспечивают 80% товарооборота), которые требуют постоянного и скрупулезного учета и контроля.

Категория В состоит из тех видов товаров, которые имеют меньшую экономическую значимость, а категория С включает широкий ассортимент оставшихся относительно недорогих товаров, которые обычно закупаются в больших количествах.

ABC-анализ показывает, что группа товаров А должна находиться под строгим контролем и учетом, так как товары этой группы – основные в бизнесе фирмы. Товары группы В требуют обычного контроля, налаженного учета и постоянного внимания. Товары группы С нуждаются в выборочном контроле, например уровень их запасов может проверяться не постоянно, а периодически.

Для проведения анализа нами была выбрана аптека частной формы собственности, которая располагается в сельской местности. Для неразглашения коммерческой тайны назовем ее ООО «Ромашка».

За 2009 г. было реализовано 5721 наименование ассортимента на общую сумму 10,088 млн руб. Убрав всю парафармацевтику и объединив одинаковые позиции ассортимента разных производителей, мы полу-

чили 3138 наименований лекарственных средств на сумму 8,361 млн. руб.

Распределение препаратов по классам ABC:

Класс А — это наиболее затратная группа преимущественно представлена препаратами жизненно важными и необходимыми. Представлен 629 наименованиями лекарственных средств (20% от общего количества отпущенных препаратов), что составляет 73% от общего товарооборота аптеки за анализируемый период.

Класс В представлен 941 наименованием лекарственных средств (30% от общего количества отпущенных препаратов), что составляет 20% от общего товарооборота аптеки за анализируемый период.

Класс С представлен 1568 наименованиями лекарственных средств (50% от общего количества отпущенных препаратов), что составляет 7% от общего товарооборота аптеки за анализируемый период.

XYZ-анализ позволяет разделить ассортимент товаров на три группы в зависимости от стабильности их продаж и точности прогнозирования потребности.

Категория Х характеризуется стабильной величиной потребления, незначительными колебаниями в продажах и, соответственно, высокой точностью прогнозирования объемов и сроков продаж. В эту группу вошло около 300 наименований лекарственных средств с высокой частотой потребления. Это чаще всего не дорогие препараты, такие как аспирин, уголь активированный, мезим, нафтизин, цефтриаксон и другие. Но в результате регулярного спроса и как следствие огромного количества продаж, они играют немаловажную роль в итоговом товарообороте аптеки. Также лекарственные средства категории Х должны быть в обязательном ассортименте аптеки, так как отказы в столь ходовом товаре приведут к недовольству покупателей.

К категории Y относятся товары, реализация которых носит не стабильный, а сезонный характер. Соответственно, возможности прогнозирования потребления являются средними.

В связи с эпидемией «свиного гриппа», при котором Оренбургская область пострадала в 2009 г., в эту категорию вошли противовирусные препараты, антибиотики, интерфероны, которые в период эпидемии стали лидерами продаж, как в количественном, так и в суммовом выражении. Только одного арбидола было реализовано почти 2 тысячи упаковок на 411 тыс. руб.

Категория Z — это группа товаров, продажи которых носят нестабильный характер, в связи, с чем определенную сложность представляет и сама возможность прогнозирования объемов их продаж. В эту группу вошли лекарственные средства продажи которых единичные. Здесь немаловажную роль играет более низкая платежеспособность сельского населения. В эту группу вошли дорогостоящие антибиотики, витамины, сердечные и гормональные препараты, которые доступны далеко не всем жителям района.

Выводы. ABC–XYZ-анализ позволяет эффективно анализировать ассортимент, оптимизировать его и грамотно управлять закупками. Тем более в сельской местности, где численность населения значительно ниже городского и каждый посетитель аптеки приходит уже за конкретным «своим» лекарственным средством, тщательный анализ ассортимента позволит избежать отказов и обеспечить доступную лекарственную помощь сельским жителям в Оренбургской области.

О.В. Решетько, П.С. Носова, О.А. Олевская

Фармакоэпидемиология нейролептиков, применяемых при стационарном лечении шизофрении

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Цель — провести фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения нейролептиков больными шизофренией в 2007 г.

Материал и методы. Проведено открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование на базе двух психиатрических отделений больницы. Выбор историй болезни (форма 003/у) осуществлялся сплошным методом. Критериями отбора историй болезней были следующие: возраст пациента старше 18 лет, установленный диагноз параноидная шизофрения в фазе обострения, наличие нейролептиков в схеме психофармакотерапии, значение общего показателя психопатологических синдромов по шкале PANSS в интервале от 70 до 130 на 14-й день пребывания в стационаре. Полученные данные обрабатывались с использованием программы Excel для Windows XP. Лекарственные средства кодировались в соответствии с АТС классификацией.

Результаты. Были проанализированы истории болезней 244 пациентов, пребывавших на стационарном лечении в течение 2007 г. с диагнозом «параноидная шизофрения». Большинство больных получали одновременно лечение психотропными лекарственными средствами из разных фармакологических групп. При этом наиболее часто встречалась терапия нейролептиками (НЛ) и антидепрессантами (71%). Назначения транквилизаторов, снотворных и седативных встречались достаточно редко (менее чем у 5% больных). Согласно международным руководствам наиболее предпочтительной является терапия шизофрении одним НЛ. Однако в проведенном исследовании более 90% больных получали одновременно 2 и более НЛ: одному пациенту в среднем назначалось $2,47 \pm 0,06$ НЛ. При рассмотрении структуры сочетанной терапии НЛ было выяснено, что большинство пациентов с параноидной шизофренией одновременно получали типичные НЛ и атипичные НЛ. В проведенном исследовании монотерапия атипичными НЛ проводилась

только единичным пациентам (5%). Всего назначалось 21 международное непатентованное наименование НЛ. Чаще других назначались типичный НЛ – галоперидол (21%) и атипичный НЛ – клозапин (21%).

Выводы. Таким образом, тактика стационарного лечения шизофрении НЛ не вполне соответствует международным рекомендациям по терапии данной патологии. Редко назначаются атипичные НЛ в виде монотерапии, часто используется сочетанная терапия препаратами данной группы, что может способствовать формированию резистентных к психофармакотерапии форм заболевания, вести к ранней инвалидизации больных и увеличивать экономическую нагрузку на службу здравоохранения и общество.

А.В. Сабанов, В.И. Петров, Н.А. Голубев

Прогнозирование потребления лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы с помощью фармакоэпидемиологического анализа на основании данных персонифицированного учета

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии (Россия)

Актуальность. Бронхиальная астма из-за тяжести симптоматики и серьезности осложнений на сегодняшний день является социально значимым заболеванием, имеющим устойчивую тенденцию ко все большей распространенности в популяции. Однако существующая система здравоохранения, в целом, не позволяет эффективно планировать и контролировать уровень затрат на лечение этого заболевания. Кроме того, бронхиальной астме часто сопутствуют другие заболевания органов дыхания, которые также требуют соответствующей фармакотерапии, а это еще больше затрудняет планирование финансирования, что способствует возникновению дефицита средств и является причиной неудовлетворительных результатов лечения. В этой связи представляется весьма актуальным разработка методики, позволяющей на основании прогнозирования роста заболеваемости оптимизировать потребление лекарственных средств.

Цель – разработать методику прогнозирования потребления лекарственных средств для расчета ожидаемых расходов на фармакотерапию бронхиальной астмы.

Материал и методы. Агрегация данных осуществлялась с на основании данных ТФОМС в Волгоградской области по заболеваемости органов дыхания лиц старше 18 лет по кодам основной и сопутствующей патологии и анализом числа и причин госпитализации и обращений к врачу за последние 5 лет, с соблюдением режима конфиденциальности данных персонифицированного учета. Анализ проводился по данным за каждый отчетный год в период с 2004 по 2008 г.

На основании полученных результатов проводилась оценка интенсивных (заболеваемость, болезненность) и экстенсивных показателей (структура заболеваемости) заболеваемости, а также затрат на фармакотерапию соответствующих заболеваний отдельно за каждый год анализируемого периода. Затем осуществлялась выкопировка данных пациентов по основной нозологической форме и сопутствующим заболеваниям (в соответствии с МКБ-10). В рамках каждого из этих заболеваний осуществлялся выбор 20 наиболее назначаемых препаратов (в соответствии с правилом Парето). Для каждого из них рассчитывался показатель комплексной оценки потребления лекарственно-го препарата по следующей формуле:

$$K = \sum (E_i P_i Z_i)^{n-1} T_i,$$

где n – число заболеваний, при которых может применяться данный препарат; E_i – коэффициент, зависящий от эффективности его применения для лечения данного заболевания (т.е. в какую группу входит этот препарат – основную, дополнительную или вспомогательную), принимался за единицу при благоприятном исходе лечения и при условии отсутствия документированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с его приемом; P_i – коэффициент, величина которого зависит от наличия лекарственного средства в схемах лечения, рекомендациях и формулярах; Z_i – прогноз заболеваемости на следующий год, определяемый, как линейная зависимость от уровня заболеваемости в прошедшие годы и текущем году.

Далее определялась усредненная стоимость лекарственного лечения за каждый год анализируемого периода с учетом сроков лечения. Расчет затрат на фармакотерапию при лечении пациентов в условиях амбулаторно-поликлинического звена и для стационара проводился отдельно. Он осуществлялся с помощью фармакоэпидемиологического анализа потребления лекарственных средств. Затем рассчитывался среднегодовой прирост затрат на фармакотерапию. Полученный показатель сравнивался с показателем среднегодового прироста заболеваемости (Z_i) основного и сопутствующих заболеваний, который использовался как поправочный коэффициент при расчете стоимости лечения в предстоящий период (T_i).

Результаты. Общая заболеваемость взрослого населения составляла за изучаемый период от 1379 до 1468‰, что в среднем соответствует общероссийским показателям. В структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания занимали второе место (14,8%) после болезней органов сердечно-сосудистой системы. После получения первичных данных об уровне заболеваемости и о ее структуре, на основании полученных данных было выполнено моделирование динамики годового прироста уровня заболеваемости и изменения ее структуры. Расчет проводился с помощью линейных дисперсионных моделей отдельно для условий амбулаторно-поликлинического звена и условий стационара, что связано с различными видами последующего расче-

та затрат на фармакотерапию. Было показано, что динамика роста первичной заболеваемости составила 0,3%, в то время среднегодовой прирост общей заболеваемости составил 1,4%, что свидетельствует о доминировании хронических заболеваний.

Изучение динамики заболеваемости органов дыхания показало, что в условиях амбулаторно-поликлинического звена наибольший прирост отмечался по уровню заболеваемости бронхиальной астмой, который в среднем составил 0,7% в год. Уровень заболеваемости бронхиальной астмой, ассоциированной с различными аллергическими заболеваниями рос более интенсивно и составлял 1,7% в год. В стационаре наибольший прирост отмечался по заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких, сочетавшейся с бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, пневмонией, болезнями системы кровообращения. Он составил 2,2%.

При расчете затрат за основу принималось наличие конкретного (представленного в первичной документации) препарата в федеральном формуляре, определялось максимальное число заболеваний, при которых может применяться данный препарат. Так, например, бета-2-адреномиметики, используемые при бронхиальной астме, назначались и в случае сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Коэффициент, зависящий от эффективности применения препарата для лечения данного заболевания, принимался за единицу при благоприятном исходе лечения и при условии отсутствия документированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с его приемом. Прогноз заболеваемости на следующий год по данному заболеванию представлял собой разницу показателей изменения заболеваемости за предстоящий и последующий годы. Стоимость препаратов для условий амбулаторно-поликлинического звена рассчитывалась как среднерозничная, для стационарных условий как оптовая.

Для условий амбулаторно-поликлинического звена усредненные значения стоимости лечения пациентов с заболеваниями органов дыхания составляли 5382,78 рублей в год. Ежегодный прирост этих затрат в условиях амбулаторно-поликлинического звена составил в среднем 2,3%, а для стационарных условий — 3,1%. Показатели носили нелинейный характер. Сопоставляя данные о приросте заболеваемости и стоимости затрат на лечение был выявлен больший рост последних. Наименьшим различие сравнимых показателей отмечалось при лечении пациентов с заболеваниями органов дыхания в условиях амбулаторно-поликлинического звена (0,6%). В условиях стационара различие достигало 1,4%. Возможно, это можно объяснить тем, что в условиях стационара используются более затратные технологии, стоимость которых растет более быстрыми темпами, что объясняется инфляционными процессами и возрастанием стоимости препаратов. Полученное различие может использоваться как поправочный коэффициент при расчете стоимости предстоящего лечения.

Выводы. На основании прогностических данных о заболеваемости и осуществленных затратах на лечение по данным персонифицированного учета региональной ТФОМС с помощью моделирования возможно прогнозировать уровень затрат на предстоящее лечение бронхиальной астмы и сопутствующих ей заболеваний с поправкой рост заболеваемости и инфляционных процессов как по отдельным нозологическим формам, так и в целом.

1. Адамьян А.Т., Диденко Н.В., Угольников А.А. Новый подход к сравнительной характеристике состояния систем здравоохранения муниципальных образований России на основе существующих показателей статистического учета // Главврач. — 2001. — № 4. — С. 33–40.
2. Волков А.И. Управление в здравоохранении Российской Федерации. Теория и практика. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 528 с.
3. Медик В.А., Лисицын В.И., Токмачев М.С. Руководство к практическим занятиям по общественному здоровью и здравоохранению: Учеб. пособие. — М.: Проффессионал, 2009. — 298с.
4. Решетников А.В. Социология медицины: Учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 256 с.
5. Шенин О.П., Коротких Р.В., Шенин В.О., Медик В.А. Здоровье населения — основа развития здравоохранения. — М.: Национальный НИИ общественного здоровья РАМН, 2009. — 376 с.
6. Readings in Population Research Methodology. Vol. 5. Population Models, Projections and Estimates. — Chicago, 2003. — P. 17–7–17-10.

С.Ш. Сулейманов, О.В. Молчанова

Эффективность введения в практическое здравоохранение клинко-экономического анализа

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края» (Россия)

Актуальность. Картина заболеваемости внебольничной пневмонии (ВП) в Хабаровском крае за последнее десятилетие не была подвержена существенным изменениям. Однако летальность по нозологии в регионе выросла с 27,8 случаев на 100 тыс. населения в 1998 г. до 59,3 соответственно в 2005 г. Сложившуюся ситуация требовала решения.

Авторами статьи проведен фармакоэкономический анализ различных схем антибиотикотерапии с учетом тяжести течения заболевания и наличия ФР для последующего формирования региональных клинко-экономических стандартов.

Цель — оценить целесообразность применения методов клинко-экономического анализа при оптимизации антибиотикотерапии больных с внебольничной пневмонией.

Материал и методы. С целью оценки клинко-экономической эффективности стартовой антибиотикотерапии (АБТ) внебольничной пневмонии проведен анализ 112 заболевания у пациентов моложе 60 лет без сопутствующей патологии, относящихся к категории, влияющих на этиологию и прогноз пневмонии, 270 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого течения возрастом 60 лет и старше и/или с факторами риска, а так же 108 истории госпитализированных больных внебольничной пневмонией тяжелого течения.

Для оценки клинической эффективности стартовой антибиотикотерапии у различной категории больных проводилось сравнение доли (%) благоприятных исходов заболевания при различных схемах лечения. Под благоприятным исходом подразумевались случаи течения ВП, исключая осложненное, затяжное течение заболевания, исход в фиброз, смерть больного. Для анализа выбраны те клинические наблюдения, когда смены антибиотиков не проводилось в течение всего курса лечения. Лекарственные препараты вводились по схемам, рекомендованным при ВП соответственно тяжести течения заболевания.

При проведении исследования использовали метод анализа эффективности затрат, расчет коэффициента эффективности затрат. Полная стоимость лечения больного в стационаре рассчитывалась с учетом референтных цен препаратов согласно списку приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, данных за 2006 г. крупных поставщиков лекарственных средств (компания «Протек»), а также нормативов Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2006 г.

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

Результаты. Не выявлено статистически достоверных различий при сравнении частоты благоприятных исходов у больных нетяжелой ВП без МФ при лечении ампициллином в/м (92,85%), цефотаксимом (95,2%), цефтриаксоном (100%), ампициллином в сочетании с макролидами (100%), цефалоспоридами 3 поколения в комбинации с макролидами (100%).

Коэффициент «затраты/эффективность» (единица измерения – рубль на одного больного с благоприятным исходом заболевания) составлял по ампициллину 6642,5; цефтриаксону – 6 368,36 руб.; по цефотаксиму – 7236,31; по схемам «ампициллин+рокситромицин» – 7015,15; «ампициллин+спирамицин» – 8033,04; «цефотаксим+азитромицин» – 8704,8; «цефотаксим+спирамицин» – 8549,89, а для «цефотаксим+рокситромицин» – 6834,99.

Анализ клинической эффективности схем АБТ внебольничной пневмонии у пациентов с отягощенным анамнезом выявил, что наилучшие исходы отмечены в группе пациентов получавших цефотаксим в/м в сочетании с пероральным приемом азитромицина (100%), или в комбинации с в/в эритромицином (94,4%). Данные показатели достоверно выше ($p < 0,05$), чем удельный вес благоприятных исходов нетяжелых пневмоний у больных с факторами риска при лечении ампициллином (50,0%) или цефотаксимом в монотерапии (65,9%), а так же при АБТ «цефотаксим+спирамицин» (68,8%), «цефотаксим+рокситромицин» (75%). При сравнении данных по летальности в группах получающих β -лактамы (7,5%) и β -лактамы+макролиды (3,4%) достоверных различий не выявлено.

Коэффициент эффективности приращения затрат, который рассчитывался по отношению к показателям при лечении пенициллином (как менее затратным), составил по ампициллину 67,3; по цефтриаксону –

(–39,3); по цефотаксиму – 30,6; по схемам «цефотаксим+спирамицин» – 19,1; «цефотаксим+рокситромицин» – 7,0; «цефотаксим+азитромицин» – (–27); «цефотаксим+эритромицин» – (–2,9), а для «цефтриаксон+азитромицин» – (–48,7). Отрицательные значения коэффициента показывают, что данные схемы терапии позволяют экономить.

Анализ терапии тяжелой ВП показал, что достоверно выше ($p < 0,05$) доля благоприятных исходов лечения у больных, при ведении которых использовалась АБТ «цефотаксим+макролид» (62,1%) и «цефотаксим+ципрофлоксацин» (56,52%) по сравнению с данными монотерапии цефотаксимом (29,62%) и тем более ампициллином. (16,67%). При проведении терапии «цефалоспорин 3п+макролид» летальность была (12,5%) достоверно меньше ($p < 0,01$), чем при терапии β -лактамами антибиотиками (41,4%).

Коэффициент «затраты–эффективность» (единица измерения – рубль на одного больного с благоприятным исходом заболевания) составлял по ампициллину 46950,66; по цефтриаксону – 36881,77; по цефотаксиму – 29595,53; по схемам «цефотаксим+спирамицин» – 23263,68; «цефотаксим+азитромицин» – 14873,87; «цефотаксим+эритромицин» – 13472,37, «цефотаксим+ципрофлоксацин» – 24076,19.

Согласно результатам клинико-экономического исследования в стационаре при внебольничной пневмонии:

А) нетяжелого течения у больных моложе 60 лет без факторов риска наиболее рациональна терапия ампициллином;

Б) нетяжелого течения у больных с факторами риска в качестве стартовой терапии наиболее приемлема антибиотикотерапия: цефтриаксон (цефотаксим) в/м в сочетании с перорально вводимым азитромицином;

В) при тяжелом течении заболевания – в качестве эмпирической наиболее целесообразна АБТ: цефалоспорины III–IV поколения +азитромицин/эритромицин в/в.

Данные исследований были основой региональных клинико-экономических стандартов отдельно для всех трех выше отмеченных групп пациентов с внебольничной пневмонией, утвержденных Министерством здравоохранения Хабаровского края и внедренных в клиническую практику в 2006 г.

Последние 3 года отмечена четкая тенденция снижения смертности по нозологии в Хабаровском крае. На 2009 г. этот показатель составил 46,2 случая на 100 тыс. населения. Приверженность к стандартам позволяет улучшить результаты лечения, уменьшить смертность при рациональном использовании материальных средств.

Выводы. Как показывает мировой опыт медицины, приверженность к стандартам оказания медицинской помощи при внебольничной пневмонии позволяет сократить длительность антибиотикотерапии и госпитализации, расходы, связанные с ведением больных.

Клинико-экономические стандарты должны формироваться с учетом клинико-экономического анали-

за антибиотикотерапии у различной категории больных в отдельно представленном регионе.

Ю.О. Юрина, А.С. Шпигель

Количественная оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы, артериальной гипертонии, язвенной болезни в ОАО «Автоваз»

Департамент здравоохранения мэрии г.о. Тольятти (Россия)

Актуальность. Несмотря на определенные достигнутые положительные результаты в лечении таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), артериальная гипертония (АГ), язвенная болезнь (ЯБ), многие пациенты так и не ощутили на себе прогресса в области фармакотерапии указанных заболеваний [7, 8]. Решение данной проблемы возможно в работе с врачами и учреждениями первичной медико-санитарной помощи, руководителями здравоохранения, направленной на создание, внедрение и оценку программ, стандартов оказания медицинской помощи пациентам, соответствующих местным требованиям [3, 4, 6]. Алгоритмы принятия решений с учетом экономической эффективности медицинских технологий в каждом регионе России разные и зависят от объемов финансирования, особенностей организации системы оказания медицинской помощи, традиций клинической практики [2, 5].

Цель – разработка системы оптимизации фармакотерапии на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов и количественная оценка ее эффективности.

Материал и методы. Работа выполняется с 2006 г. Общее количество больных, у которых изучались показатели заболеваемости и нетрудоспособности, составило 16 тыс. человек в 2006, 2008 гг., 17 тыс. человек в 2007 г., 13 тыс. человек в 2009 г. В качестве неблагоприятных исходов вмешательства взяты: случаи обострения заболеваний в течение года, случаи вызовов скорой медицинской помощи (СМП).

Критерии включения: пациенты, находящиеся на диспансерном учете с бронхиальной астмой (БА), артериальной гипертонией (АГ), язвенной болезнью (ЯБ) и имеющие в течение периода наблюдения обострения указанных заболеваний, приводящие к временной утрате трудоспособности.

Количественная оценка эффективности вмешательства проводилась с помощью ключевых показателей: число неблагоприятных исходов в группе контроля (ЧИК), число неблагоприятных исходов в группе лечения (ЧИЛ), снижение относительного риска вмешательства (СОР), снижение абсолютного риска (САР), отношение шансов (ОШ), число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ) [1, 2, 6].

При представлении результатов оценки вмешательств рассчитывали показатели, принятые в дока-

зательной медицине. При оценке эффекта вмешательств использовали статистические программы Review Manager, которые позволяли вычислять взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины относительных показателей и их доверительные интервалы. Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков, в группах обследуемых, рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 .

Результаты. Количество случаев обострения БА в группе лечения составило – 288, 297 и 159, соответственно годам наблюдения. ЧИЛ (2007) = 33,9% (95% ДИ от 30,9 до 37,2%), ЧИЛ (2008) = 33,2% (95% ДИ от 30,2 до 36,3%), ЧИЛ (2009) = 20,8% (95% ДИ от 18,1 до 23,9%); в группе контроля – 230 случаев обострения заболевания, ЧИК=29,3% (95% ДИ от 26,2 до 32,5%). Снижение относительного риска – 15,6% (95% ДИ от 0,22 до 30,9%) в 2007 г. и 13,1% (95% ДИ от 0,22 до 30,9%) в 2008г. соответственно. Отношение шансов – 1,23 (95% ДИ от 1 до 1,5) и 1,19 (95% ДИ от 0,97 до 1,47). На третий год оптимизации фармакотерапии количество обострений заболевания статистически значимо снизилось (ОШ=0,63, $p<0,0001$, $\chi^2=14,2$). СОР=28,8% (95% ДИ от 14,1 до 43,4%). Число больных, которых необходимо лечить стандартной схемой фармакотерапии, чтобы предотвратить одно обострение БА составило 12, при колебании доверительного интервала от 8 до 24.

Число исходов (вызовов СМП) в группе лечения составило – 22, 48 и 31 по годам наблюдения соответственно. ЧИЛ(2007)=2,6% (95% ДИ от 1,7 до 3,9%), ЧИЛ(2008)=5,3% (95% ДИ от 4,0 до 7,0%), ЧИЛ(2009)=4,0% (95% ДИ от 2,8 до 5,7%); в группе контроля – 74 вызова СМП, ЧИК=9,5% (95% ДИ от 7,6 до 11,7%). Снижение относительного риска составило: 72,6% (95% ДИ от 48,6 до 98,1%); 43,1% (95% ДИ от 16,7 до 70,6%); 56,9% (95% ДИ от 30,6 до 83,8%) по годам исследования соответственно. Число больных, которых необходимо лечить стандартной схемой фармакотерапии, чтобы предотвратить один вызов скорой помощи составило от 15 человек в 2007 г. (95% ДИ от 11 до 22) до 24 в 2008 г. (95% ДИ от 15 до 63). ОШ(2007)=0,26; ОШ(2008)=0,54; ОШ(2009)=0,40.

Случаи отсутствия контроля АГ в группе лечения составили 3587, 3521 и 1297 по годам наблюдения соответственно. ЧИЛ(2007)=34,2% (95% ДИ от 33,4 до 35,2%), ЧИЛ(2008)=35,9% (95% ДИ от 34,9 до 36,8%), ЧИЛ(2009)=17,6% (95% ДИ от 16,8 до 18,5%). В контрольной группе – 3639 случаев, ЧИК=35,7% (95% ДИ от 34,8 до 36,7%). СОР(2007)=4,0% (95% ДИ от 0,4 до 7,7%), СОР(2008)=0,47% (95% ДИ от 0,32 до 4,1%), СОР(2009)=50,5% (95% ДИ от 46,9 до 54,1%). ОШ(2007)=0,94 (95% ДИ от 0,89 до 0,99), ОШ(2008)=1,0 (95% ДИ от 0,95 до 1,06), ОШ(2009)=0,38 (95% ДИ от 0,35 до 0,41). На третий год наблюдения число больных, которых необходимо лечить стандартной схемой фармакотерапии, чтобы предотвратить один гипертонический криз составило 6, при колебании доверительного интервала от 5 до 6.

Число неблагоприятных исходов по количеству вызовов скорой медицинской помощи по поводу гипертонического криза в группе лечения составило 929, 769 и 1113 соответственно годам исследования, в группе контроля – 1555. ЧИЛ (2007)=8,9% (95% ДИ от 8,4% до 9,4%), ЧИЛ (2008) =7,8% (95% ДИ от 7,3% до 8,3%), ЧИЛ (2009)=15,1% (95% ДИ от 14,3 до 16,0%); ЧИК=15,2% (95% ДИ от 14,5 до 15,9%). Оптимизация фармакотерапии позволила статистически значимо ($p<0,0001$, $\chi^2=198,3$; $p<0,0001$, $\chi^2=267,6$) уменьшить количество неблагоприятных исходов в группе лечения в течение первых двух лет наблюдения. СОР (2007)=41,8% (95% ДИ от 36,0 до 47,7%), СОР (2008)=48,6% (95% ДИ от 42,9 до 54,4%), СОР (2009)=6,8 (95% ДИ от 6,4 до 7,7%). Число больных, которых необходимо лечить стандартной схемой фармакотерапии, чтобы предотвратить один вызов скорой помощи по поводу криза составило от 13 человек в 2008 г. (95% ДИ от 12 до 15) до 16 в 2007 г. (95% ДИ от 14 до 18). ОШ (2007)=0,54; ОШ (2008)=0,47; ОШ (2009)=0,99.

Количество обострений язвенной болезни в группе лечения составило 720 случаев, 654 и 225 соответственно годам исследования. ЧИЛ (2007)=12,8% (95% ДИ от 12,0 до 13,7%), ЧИЛ (2008)=12,5% (95% ДИ от 11,6 до 13,4%), ЧИЛ (2009)=5,11% (95% ДИ от 4,49 до 5,8%). Число исходов в контрольной группе – 1032 случая, ЧИК=22,9% (95% ДИ от 21,7 до 24,2%). Снижение относительного риска составило: 44,3% (95% ДИ от 37,7 до 50,8%); 45,2% (95% ДИ от 38,6 до 51,9%); 77,7% (95% ДИ от 71,7 до 83,8%) по годам исследования соответственно. Число больных, которых необходимо лечить стандартной схемой фармакотерапии, чтобы предотвратить одно обострение ЯБ составило от 6 человек в 2009 г. (95% ДИ от 5 до 6) до 10 в 2007–2008 гг. (95% ДИ от 9(8) до 12(11)), в зависимости от года наблюдения. ОШ (2007)=0,49; ОШ (2008)=0,48; ОШ (2009)=0,18.

При проведении количественной оценки оптимизации фармакотерапии БА выявлено, что внедрение стандартов в течение первых 2 лет не привело к статистически значимому (2007 – $p=0,05$, $\chi^2=3,75$; 2008 – $p=0,1$, $\chi^2=2,69$) снижению количества обострений по сравнению с периодом «типичной практики». Снижение относительного риска (СОР) менее 25% свидетельствует об отсутствии клинически значимого эффекта. Отношение шансов (2007 – ОШ=1,23; 2008 – ОШ=1,19) показывает, что риск возникновения случая неконтролируемой БА в период обычного лечения ниже, чем во время вмешательства.

Однако на третий год оптимизации фармакотерапии количество обострений заболевания статистически значимо снизилось (ОШ=0,63, $p<0,0001$, $\chi^2=14,2$). Снижение относительного риска превысило 25%, что означает вероятность клинически значимого эффекта вмешательства. Полученные результаты могут быть связаны с несколькими располагающими факторами: в 2009 г. Министерством здравоохранения и социального развития Самарской области было выделено целевое финансирование программ льготного лекарственного обеспечения на приобретение противоастма-

тических препаратов; кризисная ситуация на предприятии и в стране подвела к необходимости работников сохранять свои рабочие места.

В группе вмешательства на протяжении всего периода исследования наблюдалось значительное, статистически значимое (2007 – $p<0,001$, $\chi^2=33,3$; 2008 – $p<0,002$, $\chi^2=9,71$; 2009 – $p<0,0001$, $\chi^2=16,77$) снижение количества вызовов СМП. Показатель отношения шансов также свидетельствовал, что риск вызова СМП по поводу обострения БА при применении оптимизированной схемы фармакотерапии уменьшился в 2–4 раза по сравнению с «типичной практикой» лечения (ОШ=0,26; ОШ=0,54; ОШ=0,40), что перекликается с данными исследования в Смоленске [10,12].

При проведении количественной оценки оптимизации фармакотерапии АГ было выявлено, что в течение 2 лет вмешательство не привело к статистически значимому (2007 – $p=0,03$, $\chi^2=4,6$; 2008 – $p=0,8$, $\chi^2=0,05$) снижению количества обострений по сравнению с периодом «типичной практики», что возможно связано с проблемами приверженности пациентов к лечению, наличием сопутствующей патологии, требующей дополнительного приема препаратов, а также вредными условиями труда работников завода (производственный шум, вибрация). Риск возникновения гипертонических кризов оказался в период обычного лечения ниже, чем во время вмешательства (ОШ=0,94; ОШ=1,0). Снижение количества случаев отсутствия контроля АГ в группе лечения было отмечено только на третьем году исследования, также как и при оценке эффективности фармакотерапии БА (ОШ=0,38, $p<0,0001$, $\chi^2=686,6$) [2, 13].

Оптимизация фармакотерапии АГ позволила статистически значимо ($p<0,0001$, $\chi^2=198,3$; $p<0,0001$, $\chi^2=267,6$) уменьшить количество вызовов скорой помощи в группе лечения в течение первых двух лет наблюдения. Риск вызова СМП по поводу гипертонических кризов при применении оптимизированной схемы фармакотерапии уменьшился в 2 раза по сравнению с «типичной практикой» лечения в первые 2 года исследования (ОШ=0,54; ОШ=0,47). При сравнении показателей третьего года лечения с периодом «типичной практики» существенной динамики не произошло, разница между полученными результатами оказалась статистически не значимая (ОШ=0,99, $p=0,8$, $\chi^2=0,03$), что возможно связано с кризисной ситуацией на предприятии. Это подтверждается тем, что количество вызовов скорой помощи выросло, по сравнению с 2 предыдущими годами, когда наблюдалась положительная динамика.

Внедрение стандартных схем лечения язвенной болезни привело к значительному статистически значимому (2007 – $p<0,0001$, $\chi^2=179,5$; 2008 – $p<0,0001$, $\chi^2=180,8$; 2009 – $p<0,0001$, $\chi^2=583,0$) уменьшению количества обострений. Снижение относительного риска более 25% говорит о клинически значимом эффекте вмешательства. Риск обострения ЯБ при применении оптимизированной схемы фармакотерапии уменьшился в 2–5 раз по сравнению с «типичной практикой» лечения (ОШ=0,49; ОШ=0,48; ОШ=0,18).

Таким образом, внедрение стандартных схем лечения язвенной болезни в течение всего периода наблюдения привело к стойкому, статистически значимому снижению количества обострений по сравнению с периодом «типичной практики». Для этого существуют располагающие факторы. Поскольку базисная эрадикационная терапия ЯБ назначается только в период обострения, то достигаемый комплайнс лечения намного выше, чем при ежедневной поддерживающей терапии других заболеваний (артериальная гипертония, бронхиальная астма). Правильно подобранная эрадикационная схема лечения позволяет добиваться длительной стойкой ремиссии [7, 9].

Выводы. Количественная оценка эффектов вмешательства подтверждает клинико-экономическую целесообразность внедрения стандартов для предотвращения неблагоприятных исходов бронхиальной астмы, артериальной гипертонии по случаям вызовов скорой медицинской помощи в 2–4 раза, язвенной болезни — по количеству обострений в 2–5 раз, в зависимости от года исследования.

Для предотвращения случаев неконтролируемой бронхиальной астмы и артериальной гипертонии необходимо длительное применение стандартов фармакотерапии — не менее 3 лет.

Полученные результаты исследования позволили распространить методику оптимизации фармакотерапии на уровень муниципального здравоохранения г. Тольятти.

1. *Галкин Р.А., Шнигель А.С., Павлов В.В. и др.* Как разработать формуляр. Научные основы разработки формулярной системы региона: Руководство для врачей. — Самара: Перспектива, 2001. — 344 с.
2. *Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И.* Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. — М.: Медицина, 2005. — С. 9–68.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.): Пер. с англ. / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008. — 107 с.
4. *Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С. и др.* О внедрении и функционировании формулярной системы лекарственного обеспечения в Республике Татарстан // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2004. — № 21. — С. 77–81.
5. *Зиганшина Л.Е., Галиуллин Н.И., Сафиуллин Р.С. и др.* О внедрении формулярной системы в Республике Татарстан // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2004. — № 11. — С. 21–24.
6. *Котельников Г.П., Шнигель А.С.* Доказательная медицина : научно-обоснованная медицинская практика: Монография. — Самара : СамГМУ, 2000. — С. 12–28.
7. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Эрадикационная терапия при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях в амбулаторных условиях // Участковый терапевт. 2008. № 4. URL: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/polik/terapevt/article/17984>
8. *Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В.* Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности // Лекарственный вестн. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 5–10.
9. *Полунина Т.Е.* Новый взгляд на болезнь язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Мед. совет. — 2008. — № 9–10. — С. 54–60.
10. Скорая медицинская помощь как критерий оценки эффективности антиастматической программы / А. А. Пунин [и др.] // Пульмонология. — 2003. — № 6. — С. 70–74.
11. *Цой А.Н., Архипов В.В.* GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 4. — С. 255–258.
12. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled β_2 -agonists in achieving asthma control / P. M. O'Byrne [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 134, N 6. — P. 1192–1199.
13. *Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease : meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. b1665.

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Прошло 5 лет со времени проведения в Казани 1-й международной конференции «Качественное использование лекарств и фармаконадзор». За этот период получили дальнейшее развитие фармакологические, фармацевтические и эпидемиологические исследования, направленные на повышение качества фармакотерапии и на индивидуализацию фармакотерапии, сформировалась концепция персонализированной медицины.

Еще более актуальными стали задачи доставки независимой сравнительной информации об эффектах лекарственных вмешательств во всех областях клинической медицины.

Новую оценку приобретает анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований и фармакоэпидемиологических исследований.

Возможность использования их практических достижений в здравоохранении широко обсуждается с разных, в том числе критических, позиций.

В практике мирового здравоохранения и в арсенале медицинских и фармацевтических наук накапливаются сведения о вводящей в заблуждение информации о лекарствах и ее пагубном воздействии на использование лекарств.

Методология доказательной медицины (клинической эпидемиологии) прочно вошла в науку и практику современного здравоохранения.

Остро встали вопросы медицинского и фармацевтического образования и информационного обеспечения образовательного процесса.

Продолжаются поиск новых путей и разработка новых технологий информационного обеспечения процесса отбора лекарств в различные перечни и документы отраслевой стандартизации.

Новые технологии управления знаниями о лекарственных средствах необходимы для внедрения как в практику фундаментального, клинического и фармацевтического образования, так и в практику здравоохранения.

Вопросы генерирования новых знаний о лекарственных средствах — от фундаментального научного обоснования их эффективности, безопасности и ценности для здоровья общества до доведения этой информации профессионалам здравоохранения — требуют приоритетного решения.

Новые информационные технологии, технологии доставки независимой лекарственной информации до профессионального врачебного и фармацевтического сообщества и населения в целом должны стать одним из механизмов управления новыми знаниями.

Вопросы управления новыми знаниями о лекарственных средствах для их использования во благо повышения здоровья общества являются основным предметом обсуждения на 2-й международной конференции «Информация о лекарственных средствах — качественному использованию лекарств».

*Оргкомитет конференции
«Информация о лекарственных средствах —
качественному использованию лекарств»*



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ В СПОРТЕ И ЗДОРОВОМ ОБРАЗЕ ЖИЗНИ

А.Ю. Егоров^{1,2}, А.Г. Софронов¹

Перспективы аверсивной терапии наркологических заболеваний

¹ ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования Росздрава» (Россия)

² Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург (Россия)

Актуальность. Аверсивная терапия традиционно остается одним из основных методов лечения алкоголизма в России и входит в Федеральные стандарты лечения, регламентированных Приказом МЗ РФ № 140. Из-за отрицательных последствий действия основного сенсibiliзирующего препарата дисульфирама аверсивная терапия хотя и утратила свои позиции в странах Запада, однако, по данным J. Burst (2004), только в США от 150 000 до 200 000 человек ежегодно принимают препараты, содержащие дисульфирам.

Несмотря на длительную историю применения дисульфирама до сих пор нет единого мнения ни по поводу оптимальных доз, ни по поводу эффективности самого препарата. Так, в отечественном «Руководстве по наркологии» (2002) рекомендуется использовать 500 мг дисульфирама в сутки (по 250 мг утром и вечером) в первые две недели, а потом снизить до 250 мг/сут. В американских источниках имеется указание, что из-за дозозависимого возрастающего риска побочных эффектов и токсического действия доза дисульфирама не должна превышать 250–500 мг/сут (см. Kranzler H.R., 2000). Вместе с тем показано, что дисульфирам в дозе менее или равной 250 мг/сутки вызывает лишь легкие проявления аверсивной реакции (Malcolm R. et al., 2008). С помощью титрации дозы дисульфирама по отношению к вводимому этанолу С. Brewer (1984) обнаружил, что значительному числу пациентов требуется доза дисульфирама в 1 г/сут, чтобы вызвать аверсивную реакцию. В отношении эффективности имплантации дисульфирама западные исследователи еще более категоричны: имплантация дисульфирама не приводит к необходимой концентрации препарата в крови, чтобы вызвать аверсивную реакцию (Bergstrom V. et al., 1982; Wilson A. et al., 1980). В связи с этим возникает законный вопрос, не связаны ли сомнения в

эффективности препарата с недостаточностью применяемых на практике доз?

В отношении эффективности дисульфирама (и аверсивной терапии в целом) высказываются противоречивые мнения. Дисульфирам не повышает уровня абстиненции и не снижает риск рецидива, по сравнению с плацебо, и поэтому не рекомендуется Американской психиатрической ассоциацией для рутинного использования как препарат первого выбора для лечения алкоголизма (Wilson A., 2005). Методологические ограничения и неоднозначные результаты не позволяют ясно сказать, какому числу пациентов дисульфирам реально помогает (Williams S., 2005). Вместе с тем в 3-месячном двойном слепом плацебо–контролируемом исследовании у подростков дисульфирам оказался эффективнее плацебо по количеству трезвых дней и удержанию абстиненции (Niederhofer H., Staffen W., 2003). В другом исследовании 600 мужчин, алкоголиков рандомизировали в группы, которые получали дисульфирам 1 мг/сут, 250 мг/сут и плацебо. Через год терапии ее эффективность, главным образом, зависла от мотивированности пациентов. Достоверных различий между группами по длительности абстиненции, времени первого срыва, социальной стабильности, уровню безработицы не было. Вместе с тем, у пациентов, получавших 250 мг/сут было достоверно меньше дней тяжелого пьянства (Fuller R.K. et al., 1986).

Практикующим врачам известно, что психотерапевтическое вмешательство повышает эффективность проводимой аверсивной терапии. Об этом же свидетельствуют и объективные исследования. N. Azrin et al. (1982) показал, что терапевтическая программа, включающая тренинги контроля за стимулами, ролевой игры, коммуникативных навыков, а также регулярное консультирование достоверно улучшает исходы терапии дисульфирамом, по сравнению с плацебо. Эффективность аверсивной терапии существенно повышается у мотивированных больных, а также при проведении психотерапевтического вмешательства (Kristenson H., 1995). Поведенческая терапия, направленная на усиление аверсивной терапии, помогает усилить комплаенс. Она включает поведенческий тренинг для укрепления мотивации, «договор» с пациентом и значимым родственником, социальную поддержку (Allen J., Litten R., 1992).

В различных руководствах описываются разнообразные побочные эффекты при проведении аверсивной терапии дисульфирамом. К ним относятся: нарушение обмена тиамина, протеинов, негативное влияние на иммунитет, токсические гепатиты, тромбофлебит, интоксикационные психозы, аллергические реакции и др. Malcolm R. et al. (2008) выделил следующие побочные эффекты дисульфирама, по сравнению с плацебо – головная боль, усталость, бессонница и тревога. Как уже указывалось выше, побочное действие препарата имеет дозозависимый эффект. В связи с этим в плане альтернативы дисульфираму особый интерес представляет препарат цианамид (Колме), который существенно менее токсичен, чем дисульфирам. Его взаимодействие с этанолом вызывает меньше опасных побочных эффектов, чем дисульфирам-алкогольная реакция (Ferguson J., 1956; Annis H.M., Peachey J.E., 1992). Имеются единичные плацебо контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения Колме. Первое было проведено J. Peachey с коллегами (1989) и показало безопасность применения препарата при краткосрочных курсах у больных алкоголизмом с ненарушенной функцией щитовидной железы и иной выраженной соматической патологии. Не было обнаружено и гепатотоксического действия препарата. Вместе с тем исследователи не выявили статистически значимых отличий в клиническом эффекте Колме и плацебо. H. Niederhofer с коллегами (2003) провели плацебо-контролируемое исследование эффективности цианамиды на группе 26 подростков в возрасте от 16 до 19 и обнаружили, что средняя продолжительность абстиненции оказалась достоверно выше среди лиц, принимавших цианамид, причем его побочные эффекты не отличались от таковых в плацебо-группе. Авторы делают вывод, что цианамид является эффективным и хорошо переносимым фармакологическим средством, которое также может быть включено в психосоциальные и поведенческие психотерапевтические программы лечения подростков, страдающих алкоголизмом. H.M. Annis и J.E. Peachey (1992) в сравнительном контролируемом исследовании показали, что результаты 18-месячных катамнезов пациентов, получавших цианамид, лучше в группе лиц, дополнительно проходивших поведенческое психосоциальное консультирование, чем в группе, проходившей традиционное лечение. Изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Колме в комплексном лечении алкогольной зависимости, в сравнении с традиционным лечением у мужчин в возрасте от 25 до 60 лет проводилось в ННЦ наркологии в Москве (Иванец Н.Н. и др., 2006) и показало хорошую эффективность Колме в комплексном лечении больных с алкогольной зависимостью на этапе формирования ремиссии. Применение препарата позволило значительно снизить количество ранних рецидивов и, соответственно, улучшить качество ремиссии. Колме хорошо сочетался с психофармакологическими и другими препаратами, не усиливая и не ослабляя их действия, не оказывал угнетающего влияния на общее (психо-

физическое) состояние пациентов. Прием препарата при рекомендуемом режиме дозирования не вызывал ухудшения функций печени или каких-либо других значительных побочных эффектов. Колме существенно не влиял на динамику психопатологических, соматовегетативных и неврологических нарушений в структуре постабстинентного состояния и на этапе формирования ремиссии, однако способствовал стабилизации состояния пациентов благодаря улучшению качества ремиссий. Сравнительное исследование эффективности тетурама (дисульфирама) в дозе 12,5 мг/сут и Колме в дозе от 45 до 75 мг/сут проводилась на базе кафедры наркологии РМАПО МЗ РФ и наркологического диспансера № 6 г. Москвы (Валентик Ю.В., Лисенко В.П., 1999; Валентик Ю.В., Новиков Е.М., 2002). Анализируя данные по сенсibiliзирующему к алкоголю препарату Колме, авторы пришли к выводу, что, в отличие от тетурама (дисульфирама), Колме в процессе терапии больных алкоголизмом выявил ряд преимуществ. Эти преимущества заключаются в форме препарата (жидкая форма); скорости сенсibiliзирующего эффекта; достаточной выраженности самой реакции; мягкости течения реакции; отсутствием грубых побочных расстройств; гибкой регуляцией назначения препараты; относительно позитивным восприятием больных самого препарата.

Материал и методы. Нами (Софронов А.Г., Егоров А.Ю., 2009) проводилось сравнительное рандомизированное 6-месячное исследование влияния цианамиды (Колме) и дисульфирама на становление ремиссии у женщин, страдающих алкоголизмом. В результате рандомизации были образованы две группы, одна из которых получала Колме (22 человека), а другая – дисульфирам (23 человека). Колме назначался в растворе в суточной дозе 50 мг, разделенной на 2 приема. Дисульфирам назначался в таблетках в суточной дозе до 1000 мг.

Результаты. Результаты проведенного исследования показали, что Колме является эффективным средством противорецидивного лечения алкоголизма у женщин. Интенсивность реакции на алкоголь Колме и дисульфирама в целом сопоставима. Вместе с тем, результаты лечения Колме в совокупности оказались выше, чем дисульфирамом: пациентки, принимавшие Колме, лучше удерживались в лечебной программе, несмотря на срывы, тогда как у пациенток, получавших дисульфирам, после срыва в большинстве случаев развивался рецидив с полным прекращением приема препарата. Позитивные эффекты Колме объясняются следующими причинами: 1) больные воспринимают Колме как новое средство лечения алкоголизма с нетрадиционным способом приема; 2) больные легче возобновляют прием Колме, так как его аверсивные эффекты мягче, чем у дисульфирама. Несмотря на существующий скепсис в отношении эффективности аверсивной терапии в лечении алкоголизма, в последние годы появилось немало публикаций, раскрывающих новые перспективы ее использования в наркологии. В первую очередь следует упомянуть возможность использования дисульфирама и других препаратов,

вызывающих аверсивную реакцию, в комбинированной терапии лиц с алкоголизмом и коморбидными психическими расстройствами. Так, имеются данные, что дисульфирам стал использоваться в комбинированной терапии с другими фармакологическими препаратами, в частности, антагонистами опиатов для снижения влечения к алкоголю – антикрейвинговый эффект (Suh J.J. et al., 2006). Сочетание дисульфирама и налтрексона оказалось эффективным и безопасным при терапии пациентов с ПТСР и коморбидным алкоголизмом (Petrakis I. et al., 2006). Также сочетание дисульфирама и налтрексона оказалось эффективным и безопасным при терапии пациентов с двойным диагнозом депрессии и алкоголизма (Petrakis I. et al., 2007). Имеются серии клинических наблюдений об эффективности дисульфирама при сохранении абстиненции у больных с пограничным расстройством личности, страдающих алкоголизмом (Mutschler J. et al., 2010). Результаты доклинического изучения токсичности и специфической активности комбинированного препарата «Налтетлонг», включающего в себя налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций свидетельствуют о выраженной фармакологической активности и умеренной токсичности препарата и позволяют рекомендовать проведение клинических испытаний налтетлонга в качестве средства противорецидивной терапии у больных опийной наркоманией и хроническим алкоголизмом (Собетов Б.Г. и др., 2009). Следующим перспективным направлением представляется использование аверсивной терапии в лечении кокаиновой зависимости. Дисульфирам продемонстрировал свою эффективность в шести рандомизированных исследованиях при терапии кокаиновой зависимости (Suh J.J. et al., 2006). У дисульфирама приемлемый профиль побочных эффектов при лечении кокаиновой зависимости с или без коморбидным алкоголизмом (Malcolm R. et al., 2008). Дисульфирам может быть эффективен при фармакотерапии злоупотребления кокаином у больных опиоидной наркоманией, получающих заместительную терапию метадонем, в том числе и у тех, которые злоупотребляют алкоголем (Petrakis I. et al., 2000). Недавние исследования открыли как потенциальный антикрейвинговый эффект, так и прямое действие дисульфирама на злоупотребление кокаином (Barth K.S., Malcolm R.J., 2010). Возможный механизм действия дисульфирама при кокаиновой наркомании был описан ранее, и он заключается в блокировании дофаминовой бета-гидроксилазы – энзима, катализирующего превращение дофамина в норадреналин (Gaval-Cruz M. et al., 2008). Несмотря на все позитивные моменты использования дисульфирама при кокаиновой зависимости, появилось описание клинического случая, где описывается развитие паранойи у кокаинового наркомана, получавшего дисульфирам. Авторы полагают, что это может быть результатом дисульфирам-кокаинового взаимодействия (Mutschler J., 2009).

Выводы. Таким образом, аверсивная терапия остается хотя и одним из старейших фармакологических

методов лечения алкоголизма, но ее потенциал видится далеко не исчерпанным. Представляет безусловный интерес проведение дальнейших клинических исследований цианамидов как в монотерапии алкоголизма, так и в комбинированной терапии вместе с агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов, эффективность которой на сегодняшний день установлена у дисульфирама. Кроме того, перспективно применение аверсивных средств (дисульфирама и цианамидов) в комплексной терапии больных алкоголизмом с коморбидной психической и поведенческой патологией. И, наконец, внушают оптимизм результаты, полученные при использовании дисульфирама в терапии кокаиновой зависимости.

Н.И. Калетина, Г.И. Калетин

Новые допинговые средства и биологический паспорт спортсмена

ГОУ ВПО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Москва (Россия)

*Только не делай того, чего не должно делать,
и ты сделаешь все то, что должно.
Л.Н. Толстой*

Актуальность. Несмотря на исключительно активную борьбу с применением допингов, которую ведет Международный олимпийский комитет (МОК) уже более 40 лет, проблема использования запрещенных веществ и процедур в спорте не решена, наоборот, с каждым годом она приобретает все большую остроту.

Основные допинговые средства

Контролируемые допинги перечислены в Списке запрещенных препаратов (далее – Список) для использования в олимпийском спорте. Список ежегодно, обычно 1 января, обновляется Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА, WADA) и утверждается МОК. Формированию Списка оказывают содействие международные спортивные федерации, которые рекомендуют включать в него те или иные вещества, способные положительно повлиять на результат в конкретном виде спорта. Всемирный антидопинговый кодекс ВАДА определил основные положения, касающиеся включения субстанций и методов в Список. Документы ВАДА представлены на сайте национальной антидопинговой организации (НАДО) «РУСАДА» [1].

Список ВАДА 2010 г. включает следующие запрещенные субстанции:

- S.1. Анаболические агенты.
 - 1.a. Экзогенные (болденон, нандролон, миболерон, метаболиты, изомеры и другие сходные соединения).
 - 1.b. Эндогенные.
2. Другие анаболические агенты (кленбутерол).

S.2. Пептидные гормоны, факторы роста и подобные субстанции (ХГЧ, ЛГ, ЭПО, АКТГ, гормон роста, тромбоцитарные препараты и любые другие факторы роста, см. ниже).

S.3. β_2 -Агонисты.

S.4. Гормональные антагонисты и модуляторы (ингибиторы ароматазы, избирательные модуляторы эстрогеновых рецепторов — SERMs, агенты модификации функций миостатина и др.).

S.5. Диуретики и другие маскирующие агенты (амилорид, этакриновая кислота, увеличители объема плазмы и другие сходные соединения).

S.6. Стимуляторы (амфетамин, кокаин, мезокарб, стрихнин и другие сходные соединения).

S.7. Наркотики (бупренорфин, леворфанол, меперидин...).

S.8. Каннабиноиды.

S.9. Глюкокортикостероиды.

Список ВАДА 2010 г. включает запрещенные методы:

- усиление переноса кислорода;
- химические и физические манипуляции с целью нарушения целостности и подлинности проб, взятых при допинг-контроле, например, протеазы (трипсин, химотрипсин, папаин и т.д.) в течение нескольких часов разрушают белки сложной структуры типа эритропоэтина;
- генный допинг.

Субстанции, запрещенные в отдельных видах спорта:

P.1. Алкоголь.

P.2. β -Блокаторы (ацебутолол, атенолол, соталол и другие сходные соединения).

Полная характеристика основных классов допингов представлена в работах [2–5]. Ниже приведена краткая информация о действии основных классов допингов.

Анаболические агенты ускоряют процессы синтеза белка, увеличивают толерантность к болевым ощущениям, способствуют повышению спортивной работоспособности, однако вызывают заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, гепатоцеллюлярной, мочеполовой систем, серьезные нарушения психики, физическую и психическую зависимость.

Пептидные гормоны (эритропоэтин и др.), факторы роста, воздействующие на синтез или распад мышечного, сухожильного, связочного протеина, васкуляризацию, потребление энергии, способность к регенерации или изменению типа ткани, а также подобные субстанции, например, тромбоцитарные препараты (обогащенная тромбоцитами плазма; «центрифугирование крови»), вводимые внутримышечно, повышают работоспособность и выносливость, особенно при значительной затрате кислорода, усиливают выработку тестостерона, способствуют росту скелета, наращиванию массы тела. Побочные эффекты: могут вызвать сахарный диабет, гиперфункцию щитовидной железы, тяжелую гипогликемию, увеличение вязкости крови, сердечно-сосудистые заболевания, ишемию сосудов головного мозга.

β_2 -Агонисты (β_2 -адреномиметики) стимулируют β_2 -адренорецепторы, проявляют выраженное анаболическое действие (без андрогенного), усиливают способность мышц к сокращению. Побочные эффекты: тахикардия, приступы стенокардии, аритмии.

Гормональные антагонисты и модуляторы (ингибиторы ароматазы, избирательные модуляторы эстрогеновых рецепторов — SERMs, агенты модификации функций миостатина и др.). Ароматаза — цитохром P450-зависимый фермент, отвечающий за превращение синтезирующихся в коре надпочечников андрогенов в эстрогены. Ингибиторы миостатина блокируют действие специфического белка миостатина, ответственного за регуляцию и ограничение роста мышечной ткани.

Диуретики и другие маскирующие вещества (эпитестерон, пробенецид и плазмозаменители типа гемодеза и др.) способствуют быстрому снижению массы тела, выведению мочи и уменьшению содержания жидкости в организме, не повышая работоспособности. Часто применяют спортсмены, специализирующиеся в различных видах борьбы, художественной и спортивной гимнастики. В отдельных случаях используют для выведения запрещенных препаратов с целью затруднения допинг-контроля. Побочные эффекты: раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта (пробенецид), кожные аллергические реакции, образование камней в почках, потеря массы тела, обезвоживание организма, развитие остеопороза и др. При длительном систематическом использовании или применении больших доз усиленно выводятся эссенциальные макро- и микроэлементы, что приводит к нарушению металлолигандного гомеостаза [4, 5].

Стимуляторы оказывают стимулирующее воздействие на ЦНС, способствуют интенсивному использованию эндогенных энергетических ресурсов организма, повышают выносливость к работе, требующей большого потребления кислорода. Эффект является дозозависимым. После приема высоких доз возможны психические расстройства, галлюцинации. Постепенно развивается тяжелая форма психической зависимости. Побочные эффекты аналогичны эффектам норадrenalина: сужение кровеносных сосудов, повышение артериального давления с выраженным потоотделением, усиленный диурез, обезвоживание организма, возможен тепловой удар и летальный исход.

Наркотические анальгетики увеличивают толерантность к болевым ощущениям, способствуют повышению спортивной работоспособности за счет продолжения выполнения физической нагрузки за пределами естественного ограничения. Самый тяжелый побочный эффект при передозировке — паралич органов дыхания. Возможно развитие наркотической зависимости [4, 5].

β -Блокаторы (β -адреноблокаторы) подавляют процессы возбуждения, снижают тремор, вызывают урежение частоты сердечных сокращений. Обычно используют спортсмены, занимающиеся стрельбой из пистолета, лука и др.

Кровяной допинг (гемотрансфузия) способствует интенсивному использованию эндогенных энергетических ресурсов организма, повышает выносливость к работе, требующей большого потребления кислорода. Возможно инфицирование организма и/или эмболия сосудов (за счет попадания воздуха в кровяное русло).

Антидопинговый контроль

Антидопинговый контроль — комплекс мер, направленных на предотвращение любых попыток воздействия на спортивные результаты путем введения запрещенных веществ в организм спортсмена, их поверхностного нанесения или использования запрещенных методов. Современная антидопинговая лаборатория международного уровня должна быть аккредитована ВАДА, а также в системе ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025-2006, следовать кодексу ВАДА и международным стандартам [1, 2, 4, 5].

Отбор проб является одним из самых строго регламентированных и ответственных участков в системе антидопинговых мероприятий. Выполнение этой задачи в России возложено на «РУСАДА» [1]. Фактически при отборе проб во избежание осложнений и ошибок при принятии решений и санкциях за употребление допинга должно быть обеспечено однозначное соответствие конкретной пробы и конкретного спортсмена, исключена возможность подмены или фальсификации этой пробы кем бы то ни было, обеспечены адекватные условия хранения и транспортировки образцов в аналитическую лабораторию [2, 4, 5].

В Международный стандарт по лабораториям в 2009 г. были внесены изменения: максимальный срок между пробой А и возможным вскрытием пробы Б составляет не более 7 дней; минимально необходимый для анализа объем мочи равен 90 мл (60 — в пробу А, 30 — в пробу В); отменено определение рН образца мочи (измеряют только ее плотность).

При проведении допинг-контроля аккредитованными ВАДА лабораториями используется комплекс химических, биологических и физико-химических методов. Проводится многоэтапное исследование, предусматривающее скрининговое предварительное исследование с целью выявления в большом количестве образцов тех веществ, для которых требуется проведение подтверждающих исследований. Огромное значение придается доказательству химической структуры обнаруженного вещества и/или продуктов его метаболизма. В допинг-контроле используют такие инструментальные методы, как газовая хроматография (ГХ), газовая хроматография — масс-спектрометрия (ГХ-МС и ГХ-МС/МС), масс-спектрометрия высокого разрешения (МСВР), жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография — масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС), иммуноферментные методы анализа, C^{13}/C^{12} изотопная масс-спектрометрия (С-ИМС), а также косвенные методы — математические методы многомерного анализа (метод главных

компонент, МГК) в совокупности с данными ВЭЖХ-МС/МС [2, 4, 5].

Наиболее сложным в допинг-контроле является исследование мочи на присутствие анаболических стероидов, что обусловлено их низкой концентрацией в моче, большим числом метаболитов и веществ эндогенного характера, близких по химической структуре. Особенно трудная задача — определение тестостерона как допинга. Предложено измерять не концентрацию тестостерона в моче, а соотношение концентраций тестостерона (Т) и эпитестостерона (Е), его природного изомера. Введение тестостерона резко изменяет соотношение Т/Е. За норму соотношения Т/Е была взята единица. Хотя разброс значений Т/Е велик — от 0,1 до 3,5 и выше, тем не менее при Т/Е более 6 можно утверждать, что проба положительна [2, 4, 5].

В начале XXI в. лаборатории начали осваивать новый метод определения тестостерона — C^{13}/C^{12} изотопную масс-спектрометрию (С-ИМС) в сочетании с ГХ (GC/C/IRMS), основанный на том, что соотношение изотопов атомов углерода в молекуле синтетического тестостерона отличается от такового соотношения у природной молекулы. Это сложный метод, требующий больших затрат и на приобретение оборудования, и на проведение анализа. Прямым методом анализа GC/C/IRMS проводят определение стероидных профилей спортсменов. Метаболитами тестостерона являются 5 α -андростандиол, 5 β -андростандиол, андростерон, этиохоланолон, а эндогенными маркерами — прегнандиол и андростенон. Согласно критерию ВАДА, если разность ($\Delta\delta$ $^{13}C/^{12}C$) «эндогенный маркер — метаболит» $\leq 3\%$, то проба отрицательная, если $\Delta\delta$ $^{13}C/^{12}C > 3\%$ — проба положительная. Кроме того установлено, что величина δ $^{13}C/^{12}C$ для эндогенных стероидов находится в интервале от -20 до -25% , для экзогенных стероидов — в интервале от -27 до -34% [2, 4, 5]. Метод С-ИМС применяется в том случае, если соотношение Т/Е превышает 4. Приблизительно 2% спортсменов имеют Т/Е > 4 , поэтому ВАДА введено в 2008 г. понятие атипичный результат анализа, если не доказан факт применения препаратов на основе тестостерона. Эта мера позволяет выявить тех, кто применяет различные формы тестостерона (пластыри, гели, инъекции) или другие стероиды (прогормоны). Атипичный результат требует проведения (без предварительного уведомления) трех анализов в течение 3-х мес. Если найденные атипичные показатели являются индивидуальными особенностями стероидного профиля спортсмена, то санкции не будут. Если стероидный профиль изменялся, как это происходит вследствие применения тестостерона или других стероидов, то спортсмену грозит отстранение от соревнований и дальнейшее расследование, итогом которого станет дисквалификация или доказанный факт эндокринного заболевания, вызывающего такие атипичные изменения стероидного профиля спортсмена.

Новые допинговые соединения

Основной интерес представляют новые классы потенциальных допингов, разрабатываемые крупней-

шими фармацевтическими фирмами, которые завершают последние стадии их клинических исследований [2, 6].

Включены в список ВАДА 2010 г.

1. Новые анаболические высокоэффективные агенты: селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARMs, e.g. LGD 2226, производное quinolone; S-4, производное aryl-propionamide; S-1, производное aryl-propionamide; BMS 564929, производное bicyclic hydantoin; S 40503, производное tetrahydroquinoline) в небольших дозах действуют как сильнейшие анаболические стероиды. Эти вещества, воздействуя на андрогенные рецепторы, ответственные за рост мышечных волокон, приводят к росту мышечной массы и силы. Методики их определения в биопробах разработаны в [2, 6–8].

2. Новые стимуляторы эритропоэза: пептидные эритропоэтин-миметики (EMPs) (e.g. Hematide) и стабилизаторы фактора индуцируемого гипоксией (HIF)-1 (e.g. FG-2216).

Гематид (hematide) увеличивает количество красных кровяных телец, получен в оригинальных исследованиях эритропоэтических пептидов и находится в фазе II программы клинических испытаний. Пока нет методики, позволяющей определять Hematide или продукты его деградации в образцах мочи и крови, изучен только стандарт.

Стабилизаторы фактора индуцируемого гипоксией (HIF)-1 (e.g. FG-2216) – перорально активные ингибиторы фермента пролилгидроксилазы, который разлагает индуцируемый гипоксией фактор, что приводит к повышенной регуляции экспрессии гена эритропоэтина. Стимулируют образование эритроцитов. Разработан чувствительный и селективный метод определения в моче и крови человека [2, 8].

3. Гипогликемические препараты: агонисты дельта-рецепторов активации пролиферации пероксисом (PPAR) δ -agonists (e.g. GW501516, AICAR).

PPAR является центральным регулятором липидного и углеводного обмена, развития и дифференциации жировой ткани, модулятором экспрессии генов во многих тканях, включая адипоциты, эпителиальные клетки, гладкую мускулатуру, эндотелий сосудов и макрофаги. PPAR типа δ стимулирует сжигание жировых клеток. Агонист PPAR δ – GW501516 – повышает выносливость посредством изменения метаболических процессов в мышечных тканях (в эксперименте на животных). В АДЦ России совместно с Кельнской антидопинговой лабораторией разработан чувствительный и селективный метод определения GW501516 в моче человека. Но пока нет данных по метаболизму этих соединений.

Не включены в список ВАДА 2010 г.

Модуляторы кальциевых каналов для лечения сердечной аритмии: стабилизаторы рианодин-калстабиновых комплексов, Benzothiazepine structures (e.g. JTV-519 and S-107) значительно увеличивают выносливость. Надежная методика определения JTV-519 и S-107 в биопробах уже разработана с помощью

метода ВЭЖХ-МС/МС. Предел обнаружения <1 нг/мл в моче человека [2, 8].

Использование факторов роста в качестве допинга

Применяя различные технологии, вводят либо плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), либо аутогенную кровь для инъекции (ABI), либо аутогенную «conditioned» плазму (ACS) [2].

Технология PRP – введение плазмы, содержащей около 1 000 000 тромбоцитов на 1 мкл плазмы (при норме 150 000 – 300 000 на 1 мкл цельной крови). В PRP содержится в 3-5 раз больше факторов роста, чем в цельной крови. Обогащенная тромбоцитами плазма содержит факторы роста и биологически активные факторы (вещества).

Факторы роста: трансформирующий фактор роста β (TGF- β); тромбоцитарный фактор роста (PDGF); инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II); фактор роста фибробластов (FGF); эпидермальный фактор роста; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); фактор роста эндотелиальных клеток.

Биологически активные факторы (вещества): серотонин; гистамин; допамин; аденозин; ионы кальция; катехоламины.

Технология ABI – введение нескольких миллилитров крови, отобранной у пациента, на участок раны. Инъекция содержит некоторое количество тромбоцитов, но значительно меньшее по сравнению с PRP.

Технология ACS – цельную кровь (без коагулянта) инкубируют при T=37 °C в течение 24 ч, после чего центрифугируют и отбирают плазму. Этот метод изначально применяли для выделения противовоспалительных цитокинов (IL-4). Содержание тромбоцитов в ACS значительно меньше, чем в PRP.

Биологический паспорт спортсмена The Athlete Biological Passport (ABP)

Основной принцип ABP основан на контроле в течение длительного времени выбранных биомаркеров, отражающих патологию или влияние запрещенных допинговых препаратов на организм спортсмена. ABP имеет три составляющие: гематологический паспорт спортсмена (AHP), эндокринологический паспорт спортсмена (AEP), стероидный паспорт спортсмена (ASP). Спортсмены, чьи биологические паспорта дают повод для сомнений, формируют целевую «красную» группу для тестирований. На основании таких паспортов можно вычислить периоды, когда спортсмены могли применять допинг, а знание таких циклов и временных интервалов обеспечит эффективный контроль [1].

Гематологический паспорт спортсмена используется в рутинной практике допингового контроля. В дополнение к гематологическим параметрам рассчитывается индекс стимуляции OFF-Score и ABPS (Abnormal Blood Profile Score). Санкции выносятся по двум параметрам: гемоглобин и индекс стимуляции. Предлагаемые кри-

терии для правила NO START: гемоглобин/гематокрит 160/47 у женщин, 170/50 у мужчин; ретикулоциты (от 0,2 до 2,0%); индекс стимуляции: не выше 133 для мужчин и 123 для женщин. Другие гематологические маркеры используются независимыми экспертами в качестве дополнительного доказательства для вынесения решения — кровяной допинг или патология. Предусмотрено еще шесть дополнительных факторов: пол (фиксированный фактор), этническое происхождение (фиксированный фактор), возраст (фиксированный фактор), высота над уровнем моря (варьируемый фактор), вид спорта (фиксированный фактор), оборудование (варьируемый фактор).

Эндокринологический паспорт спортсмена основан на результатах определения эндокринологических маркеров, которые чувствительны к соматотропину. Эндокринологические маркеры: инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), проколлаген III типа (P-III-P), белок-2, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-2), белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), перекрестно связывающий С-телопептид коллагена I типа (ICTP). АЕР пока полностью не разработан.

Стероидный паспорт спортсмена основан на результатах определения тестостерона, эпитестостерона, 5 α -андростандиола, 5 β -андростандиола, андростерона, этиохоланолона в образцах мочи, что дает возможность систематического изучения стероидных профилей в пробах мочи с целью обнаружения аномальных изменений, которые могут указывать на использование допинга. Стероидные биомаркеры чувствительны к таким допинговым соединениям, как тестостерон и его прекурсоры, антагонисты эстрогеновых рецепторов и ингибиторы ароматазы.

В настоящее время установлена вариабельность гена UGT2-B17, от которого зависит скорость выработки тестостерона. Особенно часто носителями вариации UGT2-B17, которая приводит к тому, что тестостерон вырабатывается медленнее, чем принято считать, являются жители Юго-Восточной Азии. Обсуждается вопрос о генетической карте (паспорте) каждого спортсмена, участвующего в международных соревнованиях, чтобы корректно проводить допинг-контроль [2, 4, 5].

1. www.rusada.ru.
2. Doping in sports / Eds D. Thieme, P. Hemmershach. — Berlin: Springer, 2009. — 540 p.
3. Poisoning and toxicology handbook / Eds J. Leikin, F. Paloucek. 4th ed. — New York; London: Informa Healthcare, 2008. — 1331 p.
4. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: Учеб. для вузов / Под ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
5. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / Под ред. Н.И. Калетиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1016 с.
6. Thevis M., Thomas A., Kohler M. et al. Emerging drugs: mechanism of action, mass spectrometry and doping control analysis // J. Mass. Spectrom. — 2009. — Vol. 44. — P. 442–460.
7. Аполонова С.А., Дикунец М.А., Родченков Г.М. Патент № 2 390 773 РФ, МПК G01N 33/15, G01N 33/50 (2006.01). Способ определения ксенобиотиков в моче человека при допинговом контроле / ФГУП «Антидопинговый центр» (РФ). Заявлено 10.12.2009. Оpubл. 27.05.2010. Бюл. № 15.
8. Thevis M., Veuck S., Thomas A., Kortner B. et al. Doping control analysis of emerging drugs in human plasma — identification of GW501516, S-107, JTV-519, S-40503 // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2009. — Vol. 23, N 8. — P. 1139–1146.

В.Д. Менделевич

Международный и российский опыт терапии наркологических заболеваний: конфликт методологий и противоречивость научно-доказательной информации

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Актуальность. Эффективность лечения наркологических заболеваний, оцениваемая по критерию длительности годовой ремиссии, остается крайне низкой как в России, так и зарубежом [8, 13–15]. Данный факт в разных регионах мира инициировал появление различных, подчас диаметрально противоположных, тенденций медико-организационного реагирования и приоритетного лекарственного обеспечения. В одних случаях была выбрана тактика паллиативной наркологической помощи с ориентацией на стратегию снижения вреда и решение насущных медицинских и психосоциальных проблем пациента [18], что произошло в первую очередь в странах Европы, Америки и Австралии. В других (в странах Восточной Европы и Центральной Азии) основополагающей осталась стратегия нулевой толерантности в отношении употребления больными ПАВ в процессе лечения с приоритетом репрессивных медико-социальных мер [7, 10]. Каждый из подходов в настоящее время определяет необходимость подбора соответствующих лекарственных средств и методов — от нейрохирургических операций и препаратов для аверсивной терапии до замещающих способов лечения вплоть до использования психоактивных веществ (ПАВ) (наркотиков) в терапевтических целях. Сторонники конкурирующих стратегий для обоснования истинности и эффективности выбранного подхода предоставляют в научной прессе малосопоставимую информацию по причине использования принципиально различных методологических приемов, в частности при оценке результативности лечения. Это привело к тому, что в международной и отечественной наркологии существуют противоречащие друг другу стандарты лечения и модели протоколов ведения больных. Причем если в большинстве стран мира по моделям ВОЗ больному доступны все имеющиеся виды наркологической помощи, то российский пациент и врач ограничены в возможности выбора методов терапии и лекарственных средств.

Кроме вышеперечисленного существует негативная тенденция ограничения доступа русскоязычных специалистов к научной информации о многообразии методов лечения наркологических заболеваний. В монографиях, учебниках и научных статьях, опубликованных в отечественных изданиях, информация преподносится выборочно и односторонне с упором на собственные наркологические традиции. Точка зрения оппонентов представлена реферативно в сочетании с критическими замечаниями. Особенно отчетливо

данный факт иллюстрируется на примере описания международных стандартов лечения опиоидной зависимости [13, 18].

Современный уровень развития медицины, ответственность, лежащая на врачах за качество, эффективность и безопасность проводимого лечения, диктуют необходимость соблюдения унифицированных профессионально-ориентированных подходов [16], не зависящих от авторства. Лишь в подобном случае можно гарантировать пациенту получение высококвалифицированной и адекватной помощи, терапию научно обоснованными методами и средствами, апробированными в корректно проведенных исследованиях с использованием принципов доказательной медицины [12].

В РФ организация специализированной медицинской помощи осуществляется в соответствии с видами и стандартами, которые устанавливаются МЗСР. Национальный стандарт РФ ГОСТ 52600-2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения» (утв. 5.12.2006 №288-ст) определяет виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи гражданам при конкретном заболевании, синдроме или клинической ситуации. В нем указаны строгие правила включения тех или иных методов и средств в стандарты. В частности, отмечается, что «для обоснования включения в протокол методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации должны быть использованы результаты научных исследований. При включении в протокол конкретной медицинской технологии в нем должен указываться уровень убедительности доказательств, целесообразности ее применения согласно унифицированной шкале оценки убедительности доказательств и целесообразности применения медицинских технологий».

В приказе МЗ РФ от 06.08.1999 № 311 «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» отмечено, что «понятие медицинского стандарта в области психиатрической помощи, связано с обеспечением качества, [а] качество определяется как степень соответствия стандарту». Иными словами, то, что не соответствует стандарту лечения, не может считаться качественным. Следовательно, применение принципов доказательной медицины для включения разнообразных методик и лекарственных средств в стандарты (модели протоколов) лечения справедливо признается единственно корректной парадигмой.

Научно обоснованные стандарты терапии вошли в такие разделы медицины, как кардиология, пульмонология, хирургия, онкология, гематология и др. Между тем в некоторых отраслях медицины этот процесс существенно отстает от общих тенденций. Одной из таких отраслей является отечественная наркология [6, 13].

С точки зрения большинства исследователей причины этого отставания условно можно разделить на две группы: общие для медицинской практики и частные причины, специфичные для наркологии. К первым относят традиционную консервативность медицины, большую роль авторитетных мнений, опыта, традиций медицинского образования. Частные причины

усматривают в том, что в наркологии значительную роль играют социокультурные факторы, квантифицированная стандартизованная оценка которых весьма затруднена. Кроме того, в отечественной наркологической практике широка распространенность так называемая плацебо-опосредуемая суггестия, которая, по сути, является сциентистски декорированным шаманством [6], эксплуатирующим элемент мистического сознания, популярного среди российских наркологических больных. Такие способы «лечения», как «капсула», «торпедо», «эспераль», «кодирование», «интракраниальная транслокация», «методика 25-й кадры», имеют в своей основе плацебо-опосредованное воздействие, основанное на обмане пациента с помощью эксплуатации устойчиво персистирующих в популяции российских больных алкоголизмом и наркоманией мифов о действии вышеупомянутых методов [9, 14].

В настоящее время в РФ в соответствии с приказом МЗ от 28.04.1998 № 140 действуют «Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных». В преамбуле к Приказу справедливо указано на то, что «применение единых, наиболее прогрессивных и выверенных технологий обследования и лечения наркологических больных послужит... повышению среднего уровня наркологической помощи, распространению положительного опыта, накопленного в разных наркологических и психиатрических учреждениях нашей страны, повсеместному внедрению достижений науки».

На значимость доказательных клинических исследований в разработке стандартов диагностики и лечения наркологических заболеваний указывают ведущие российские специалисты [7, 8, 14, 15]. Однако в реальности утверждения о необходимости широкого внедрения принципов доказательной медицины в отечественную наркологию при выработке стандартов лечения, как правило, опровергаются уровнем организации большинства проводимых исследований и качеством научных публикаций. Специальное исследование этого вопроса [1], включавшее контент-анализ статей об эффективности методов лечения наркологических заболеваний в ведущем специализированном российском журнале «Вопросы наркологии» за 2003–2006 гг., издаваемом Национальным научным центром наркологии, показало, что только 1 работа из 22 (4,5% публикаций!) отвечала современным критериям научной публикации. Остальные игнорировали принципы доказательной медицины. Оказалось, что «в подавляющем большинстве опубликованных статей обнаруживаются этические и/или методологические нарушения, ставящие под сомнение их научную обоснованность, корректность выводов и рекомендаций». Часто в работах применялись авторские клинические шкалы, не прошедшие апробации и верификации, результаты исследований носили тенденциозный характер с демонстрацией положительных результатов, игнорированием негативных последствий и рекомендацией использования испытываемого конкретного препарата в клинической практике. Многие

исследования проводились без формирования контрольной группы. В большинстве случаев имела место коинтервенция, при которой невозможно было дифференцировать, что именно из применявшегося авторами оказало положительный эффект — сам препарат или иные неучтенные факторы. Кроме того, в 78,8% статей об эффективности применения тех или иных лекарственных препаратов с нарушением принятых в международном медицинском сообществе правил проведения исследований и публикаций результатов использовалось фирменное название препарата взамен международного непатентованного. Вывод автора статьи [1] по результатам контент-анализа оказался неутешительным: абсолютное большинство работ не являются квалифицированными научными исследованиями по причине некорректной организации экспериментов. Следует признать тот факт, что анализирование статей в международных рецензируемых журналах было бы невозможно в силу нарушения авторами принципов доказательной медицины при проведении и планировании соответствующих исследований и наличия конфликта интересов.

Учитывая тот факт, что перечисленные работы, как правило, являлись базовыми для включения тех или иных лекарств в стандарты лечения, имеются веские основания утверждать, что разработка стандартов (моделей протоколов) лечения наркологических заболеваний в РФ часто игнорирует принципы доказательной медицины.

Следование стандартам лечения психических и поведенческих расстройств, отраженным в документах ВОЗ и профессиональных ассоциаций, считается рутинной нормой и признаком причастности к мировому научно-медицинскому сообществу. Традиционно стандарты лечения вырабатываются на основании консенсуса в среде специалистов по вопросам этиопатогенеза расстройств и заболеваний, их терапии. В таком случае приписывание стандартов в качестве эталонных и нормативных обусловлено фактом их неопровержимой доказанности (а в случае с лечебными мероприятиями — эффективности и безопасности) с использованием универсальных принципов доказательной медицины. В связи с этим вызывает недоумение тот факт, что в тексте преамбулы к приказу МЗ РФ «Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных» имеется указание на то, что в первую очередь при разработке стандартов следует учитывать опыт, накопленный отечественными учеными. Тогда как ссылка на необходимость учета используемых принципов доказательной медицины вне зависимости от того, в каком государстве проведены исследования, в преамбуле отсутствует. Это тем более удивительно, поскольку в других медицинских дисциплинах ничего подобного при разработке стандартов терапии не происходит.

Отечественные стандарты терапии психических расстройств (шизофрении и др.) идентичны общемировым и демонстрируют сходство понимания этиопатогенетических механизмов и единство теоретических позиций ученых. Ни у одного российского психиатра не вызывает сомнений обоснованность и

необходимость назначения нейролептиков при лечении психозов, транквилизаторов для купирования невротической симптоматики или антиконвульсантов при обнаружении эпилепсии.

В отличие от психиатрии, стандарты лечения в отечественной наркологии по кардинальным характеристикам противоречат общемировым. При терапии алкоголизма это заметно в меньшей степени, при терапии опиоидной зависимости — особенно, что отличает практику лечения данного заболевания в других странах и отраженную в рекомендациях ВОЗ. Этот факт позволяет утверждать, что позиция официальной российской наркологической науки в области анализа этиопатогенетических механизмов опиоидной зависимости специфична и уникальна. По непонятным причинам наркология в стране продолжает оставаться областью ненаучных дискуссий и антинаучных практик. Отмечается также ее изоляция от мировой науки.

В отечественные стандарты лечения опиоидной наркомании в отличие от ВОЗовских, включено преимущественное использование нейролептиков, антидепрессантов и антиконвульсантов. Эти психотропные средства названы в стандартах «специфическими средствами подавления влечения к наркотику». В документах ВОЗ те же препараты относятся к группе вспомогательных. Их назначение считается оправданным исключительно в случае коморбидной психической патологии, терапевтической мишенью которых они и являются. По данным Ю.П. Сиволапа, В.А. Савченкова [14] и других исследователей, нет никаких научных и практических оснований утверждать, что нейролептики, антидепрессанты или антиконвульсанты способны купировать аддиктивное влечение, тем более включать их в модели протоколов лечения. Вывод однозначен — эти препараты должны быть исключены из отечественных стандартов лечения опиоидной зависимости по причине отсутствия научных доказательств их эффективности и безопасности.

Следует отметить, что научно обоснованными в мировой наркологии для купирования аддиктивного влечения признаются лишь агонисты и частично антагонисты опиоидов, первые из которых включены ВОЗ в список «основных (незаменимых) лекарственных средств» (бупренорфин, метадон) [2, 4, 18]. Их эффективность и безопасность неоднократно доказана в корректно построенных экспериментах. По данной проблематике опубликованы десятки тысяч научных статей в ведущих и авторитетнейших медицинских журналах. По поводу эффективности и обоснованности применения антагонистов опиоидов (к примеру, налтрексона), которые предполагается включить в новые российские стандарты терапии, для купирования аддиктивного влечения к наркотикам опиоидной группы существуют противоречивые точки зрения. Подавляющее большинство результатов исследований демонстрирует низкую приверженность пациентов данному виду терапии (в частности, применению налтрексона) и низкий процент достижения годовой ремиссии. По мнению зарубежных исследователей [17], «налтрексон оказался неэффективным в терапевтичес-

ких условиях, хотя отдельные авторы, по-видимому, рассматривали его как альтернативу метадону, а не как средство, которое позволит добиться полного воздержания от наркотиков». Отечественные авторы также отмечали, что «для большинства лиц с опиоидной зависимостью характерно негативное отношение к лечению налтрексоном» [7]. Наиболее ярко позицию наркологов о результативности применении антагонистов опиоидов выразили G. Bigelow, K. Preston (2000) (цит. по [14]): «Налтрексон представляет поучительный пример того, насколько огромным может быть несоответствие между фармакологической и клинической эффективностью».

Применение агонистов опиоидов в российской наркологии не только запрещено законодательно, но и не поддерживается официальной наркологией, которая до настоящего времени не имела юридической возможности на практике изучить данный вопрос в плоскости научной доказательности. Наблюдается парадоксальная для современной науки ситуация. Отечественные наркологи не имеют права использовать эталонные для лечения опиоидной наркомании препараты, а пациенты не обладают возможностью получить в России весь объем современной медицинской помощи, доступной больным в других странах мира и входящей в международные стандарты терапии заболевания. Кроме того, русскоязычные ученые не имеют возможности получить объективную научную информацию по причине негласного запрета на нее.

Если отказ от использования агонистов опиоидов и невключения их в стандарты лечения еще можно объяснить (но не понять), то доминирование в российской наркологии разнообразных психотерапевтических методик, неприменяемых в других странах, интерпретировать сложнее. Стандарты отечественной наркологии в части применения психотерапии при данной патологии крайне специфичны. В стандартах ВОЗ указывается на когнитивно-поведенческую психотерапию как основополагающую для лечения опиоидной зависимости, в российских — на суггестивную (эмоционально-стрессовую) и рациональную. Под эмоционально-стрессовой психотерапией, в первую очередь, понимается так называемое «кодирование», использование которого не признается обоснованным мировым наркологическим сообществом по причине того, что эта методика не является научной и выходит за рамки деонтологии и медицинской этики [13]. В России же к «кодированию» врачи прибегают почти в 80% случаев [10, 13].

Таким образом, можно констатировать, что стандарты лечения опиоидной зависимости в отечественной наркологии кардинально отличаются от общемировых, что отражает различия в понимании этиопатогенеза заболевания, в частности сущности феномена аддиктивного влечения. По данным большинства официальных российских исследователей, этот феномен рассматривается исключительно как психопатологический [3, 5, 7]. Однако феноменологический анализ позволяет утверждать, что никаких научных доказательств этому нет [11].

Исходя из вышеприведенного анализа можно констатировать, что обнаруживаемые существенные разли-

чия в стандартах терапии наркологических заболеваний (в частности опиоидной зависимости) в мировой и отечественной наркологии во многом обусловлены некорректным информированием российских врачей со стороны руководителей здравоохранения и науки. Блокирование предоставления объективной научной информации русскоязычному сообществу врачей-наркологов коренится не только в идеологической и законодательной плоскостях, но и в теоретико-методологической. Доминирование в современных отечественных стандартах лечения наркологических заболеваний многих так называемых методик, которые следует признать сциентистки декорированным шаманством [6], не прошедших и не способных пройти апробацию в соответствии с принципами доказательной медицины, выводит действующие стандарты (модели протоколов) не только за рамки науки, но и за рамки здравого смысла.

Разработка новых стандартов (моделей протоколов) лечения наркологических заболеваний требует неукоснительного следования принципам доказательной медицины и доступа к корректной научной информации. Внедрение современных, прошедших апробацию в рамках контролируемых клинических исследований методов и средств позволит существенно улучшить качество наркологической помощи и гарантировать пациенту получение высококвалифицированной и эффективной ВОЗ методов терапии наркологических заболеваний позволит отечественной наркологии интегрироваться в международное научно-медицинское сообщество, без чего невозможен истинный прогресс науки и практики.

1. Айзберг О.Р. Этическая обоснованность научных исследований в области наркологии — идеал, процедура и реальность // На пути к профессиональной наркологии (аналитические очерки и статьи). — М., 2008. — С. 100–110.
2. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / Под ред. С.Н. Мосолова. — М.: Бином, 2006. — 416 с.
3. Благов Л.Н. Опиоидная зависимость: клинико-психопатологические аспекты. — М.: Гениус, 2005. — 316 с.
4. www.euro.who.int/document/csr/cdnews38_r.pdf.
5. Гофман А.Г. Клиническая наркология. — М.: Миклош, 2003. — 215 с.
6. Доказательная медицина в наркологии / Под ред. Е.М. Крупицкого, Э.Э. Звартау // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. — 2003. — Т. X, № 2. — С. 1–68.
7. Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний // Руководство по наркологии. — М.: Медпрактика-М, 2002. — Т. 2. — С. 6–24.
8. Иванец Н.Н. Национальный научный центр наркологии: результаты работы за 20 лет // Психиатрия и психофармакотер. — 2007. — № 1.
9. Крупицкий Е.М., Борцов А.В. Принципы доказательной медицины в наркологии // На пути к профессиональной наркологии (аналитические очерки и статьи). — М., 2008. — С. 84–95.
10. Менделевич В.Д. Проблема наркомании в России в зеркале общественного мнения и профессионального анализа. — Казань: Медицина, 2004. — 262 с.
11. Менделевич В.Д. Аддиктивное влечение: теоретико-феноменологическая оценка // Наркология. — 2010. — № 5. — С. 94–100.
12. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.В. Белоусова. — М.: Изд-во общества клинических исследователей, 2000. — 579 с.
13. Руководство по аддиктологии / Под ред. В.Д. Менделевича. — СПб.: Речь, 2007. — 768 с.
14. Сиволоп Ю.Л., Савченко В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
15. Софронов А.Г. Актуальные проблемы развития отечественной наркологии // Наркология. — 2003. — № 3.
16. Флетчер Р., Флетчер С., Вазнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. — М.: Медиа-Сфера, 2004. — 347 с.
17. Kirchmayer U., Davoli M., Verster A. et al. A systematic review on the efficacy of naltrexoni maintenance treatment in opioid dependence // Addiction. — 2002. — N 10. — P. 1241–1249.
18. WHO. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. — 2009. — 134 p.



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ВО ВЗАИМООТНОШЕНИИ С ОБЩЕСТВОМ: ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Т.Р. Абакумова, Л.Е. Зиганшина, В.Н. Хазиахметова

Клинический случай. Этические аспекты клинических исследований лекарственных средств у больных с рассеянным склерозом

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

Клинические исследования служат для оценки эффективности, безопасности и переносимости лекарственных средств. Однако сегодня встают острые вопросы по качеству проводимых исследований и правдивости публикуемой информации о результатах клинических исследований [14]. Проблема этики проведения клинических исследований лекарственных средств, в том числе для лечения рассеянного склероза (РС), привлекает пристальное внимание. В настоящее время на различных стадиях клинических исследований находятся десятки новых методов лечения рассеянного склероза. Многие российские центры включены во многие международные исследовательские программы [8, 13].

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, возникает в молодом и среднем возрасте (15–40 лет). Особенностью болезни является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразной неврологической симптоматики. Еще одна особенность заболевания — ремиттирующее течение (чередование периодов ухудшения (обострения) и улучшения (ремиссии)). Морфологическая основа болезни — образование очагов разрушения миелина (демиелинизация) белого вещества головного и спинного мозга. Лечение РС остается одной из актуальнейших проблем современной практической неврологии. Поскольку не выявлен возбудитель заболевания, этиотропного лечения рассеянного склероза нет, невозможна и профилактика заболевания. Поэтому основу лечения составляет патогенетическая и симптоматическая терапия. Волнообразное течение заболевания, многообразие его клинических проявлений усложняют объективную оценку результатов лечения рассеянного склероза. Хотя единый подход к терапии РС не выработан,

современные терапевтические достижения позволяют убрать РС из списка «некурабельных» неврологических заболеваний.

Среди всего комплекса средств патогенетического лечения при РС можно выделить следующие группы препаратов:

1) лекарственные средства, способствующие более быстрому выходу из обострения при ремиттирующем и ремиттирующе-прогредиентном течении РС. К этой группе относятся кортикостероиды [2];

2) лекарственные средства, уменьшающие частоту обострений [7]. В настоящее время для патогенетического лечения рассеянного склероза в мире зарегистрированы шесть препаратов изменяющих течение заболевания (ПИТРС). Три из них относятся к группе интерферонов: интерфероны-β-1a и интерферон-β-1b. Кроме того, для лечения РС применяется синтетический полимер четырех аминокислот — глатирамера ацетат, цитостатик митоксантрон и препарат моноклональных антител к молекулам интегринов — натализумаб (в России в настоящее время не зарегистрирован). Все препараты в контролируемых клинических исследованиях показали эффективность в плане уменьшения частоты обострений при ремиттирующем РС, кроме того, для бетаферона и митоксантрона показана возможность замедлять нарастание инвалидизации при вторично прогрессирующем РС. Ни один из препаратов не оказывает значимого влияния на больных с первично прогрессирующим типом течения;

3) новые методы лечения — в основном это новые иммуномодулирующие лекарственные средства. К ним, в частности, относится BAF312 (NOVARTIS) — лекарственное средство из описываемого клинического случая, находящееся на второй фазе клинических исследований с 8 июня 2009 г. (число участников — 275 пациентов во всем мире). BAF312 — это модулятор рецептора сфингозин-1-фосфат для приема внутрь. Его предшественником является финголигод (пероральный синтетический модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата, находится на третьей стадии клинических исследований). Предположительно BAF312 действует на лимфоциты, предотвращая миграцию эффекторных аутоагрессивных лимфоцитов. Вероятно, BAF312 подобен финголимоду, но более активен по отношению к сфингозин-1-фосфат рецепторам, хотя информация об этом чрезвычайно ограни-

чена [13]. Сфингозин-1-фосфат (S1P) – фосфолипид, выделяемый тромбоцитами, тучными и другими клетками. Показано, что S1P стимулирует, как минимум 5 различных G-белковых парных рецепторов (GPCR): S1P1, 2, 3, 4 и 5. Активация этих рецепторов определяет комплекс различных биологических реакций, таких как миграция лимфоцитов, эндотелиальная клеточная пролиферация, сужение сосудов, изменение частоты сердечных сокращений, ингибирование апоптоза. При рассеянном склерозе действие S1P обусловлено угнетением выхода эффекторных аутоагрессивных лимфоцитов из лимфатической ткани в периферическую кровь, что предотвращает повреждение ЦНС иммунной системой [1].

Больные РС при принятии положительного решения об участии в клиническом исследовании руководствуются следующими основными мотивами [4]: возможность получения бесплатной и долговременной консультативной и лечебной помощи у ведущих специалистов; стремление, в ряде случаев, участвовать в создании новых, высокоэффективных лекарственных средств; недоступность для многих пациентов квалифицированной медицинской помощи несмотря на наличие значительного количества неврологов высокой квалификации.

Клинический случай

Больная А., 27 лет, была госпитализирована в психиатрическую больницу с диагнозом «шизофреноподобный синдром на фоне рассеянного склероза». В психиатрический стационар поступила впервые по направлению психиатра, ранее к психиатрам не обращалась. Состояние изменилось за 14 дней до госпитализации, когда близкие стали замечать изменение настроения: стала угрюмой, жаловалась на «перепады температуры в теле, конечностях», бессонницу. Госпитализирована была в недобровольном порядке согласно решению районного суда в соответствии с пунктом «в» статьи 29 Закона Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантии прав при ее оказании». Находилась на стационарном лечении 13 дней. Получала нейролептики (галоперидол 2,5 мг 3 р/день № 11, хлорпромазин 2,5%–2,0 в/м № 3), на фоне которых развились экстрапирамидные расстройства (тремор верхних конечностей, незначительное повышение мышечного тонуса и элементы дизартрии), которые снизились при уменьшении дозы препаратов. Больная А. была выписана с улучшением состояния на поддерживающей терапии галоперидолом и последующим наблюдением психиатра по месту жительства.

Анамнез: Больной А. диагноз: «Рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующее течение, стадия ремиссии» был выставлен за 3 года до описываемого клинического случая, когда на фоне полного благополучия появилось «покалывание» в левой стопе, голени, затем в правой голени. Наследственность по заболеванию отягощена: родная тетя и двоюродная сестра со стороны матери страдают РС. Больная обра-

щалась за медицинской помощью по месту жительства, получала лечение неспецифическими лекарственными средствами (витамины, ново-пассит), после чего симптомы купировались. Через год произошел следующий эпизод обострения (онемела левая рука, усилились головные боли). При обращении к неврологу по месту жительства было проведено магнитно-резонансная томография головного мозга (где обнаружился очаг демиелинизации), прошла курс лечения в неврологическом отделении без применения гормональной терапии (пираретам в/в, витамины группы В, никотиновая кислота, массаж, физиотерапия, ЛФК). После выписки из стационара отмечала полный регресс симптомов. В течение 1,5 лет после лечения эпизодов обострения не отмечала, получала регулярно плановое лечение (витамины В₁ и В₆ по 1,0 в/м № 10). Следующий эпизод обострения – через 2 года после постановки диагноза: усилилась шаткость при ходьбе, головные боли, слабость в правой руке. Прошла курс лечения по месту жительства с незначительным улучшением (мильгамма 2,0 в/м № 10, актовегин 4,0 в/м № 10, церебролизин 5,0 в/в № 10, винпоцетин 2,0 в/в № 10, циннаризин по 1 табл. 3 р/день, ЛФК) и в виду продолжающегося обострения проведено лечение гормональной терапией (метилпреднизолон). После лечения отмечала улучшение состояния.

Через 3 мес после купирования последнего обострения пациентка была включена в клиническое исследование. В течение 3 мес пациентка принимала участие в клиническом исследовании: Протокол № СВАF312A2201 «Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое с адаптивным подбором доз, плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование II фазы по оценке безопасности, переносимости и эффективности, с оценкой параметров очагов повреждения на МРТ и, определяющее дозозависимую кривую ответа на пероральное применение ВАF 312 один раз в день у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом рассеянного склероза».

Через 2 мес после начала участия в исследовании вновь произошел эпизод обострения РС, который проявлялся слабостью в правой руке, головной болью и покачиванием при ходьбе. В исследовательском центре было проведено лечение: глюкокортикостероидами (метилпреднизолон [пульс-терапия]) с выходом из обострения.

За 3 нед до изменения психического состояния больная А. начала принимать низкодозированный монофазный пероральный контрацептив (дроспиренон 3 мг +этинилэстрадиол 0.03 мг). Через 2 недели регулярного приема возникло кровотечение, в связи с чем больная самостоятельно прекратила прием препарата.

Изменение психического состояния пациентки А. с формированием шизофреноподобного синдрома произошло через 3 мес после начала участия в клиническом испытании и было расценено как тяжелая лекарственная реакция на терапию неизвестным лекарственным средством. В связи с этим врачич-

исследователи направили в исследовательский центр экстренное извещение о возникновении нежелательной лекарственной реакции. Пациентка с момента возникновения психической симптоматики перестала принимать испытуемое лекарственное средство, и в последующем была исключена из исследования. Клиническим фармакологом психиатрической больницы была предпринята попытка зарегистрировать данную тяжелую лекарственную реакцию в Научном центре экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России [16], однако в этой системе не предусмотрена возможность регистрации подобных реакций на еще незарегистрированное лекарственное средство. **Таким образом, регистрация и придание гласности нежелательных реакций, возникающих в процессе клинических испытаний, остается только на ответственности фармацевтической компании, проводящей данное испытание.**

В последние полгода после выписки из психиатрической больницы пациентка А. никакой лекарственной терапии не получала. В настоящее время работает. Сохраняются жалобы на умеренную слабость в правой ноге, чувство «покалывания» в стопах, редко – головные боли.

Заключение. В процессе анализа данного клинического случая следует отметить следующие нарушения этических аспектов проведения клинических исследований у больных с РС.

А. 1) В плацебо-контролируемые исследования следует включать только пациентов с РС, которым доступно лечение существующими препаратами, но они официально отказываются принимать это лечение. При этом исследователи должны продолжать информировать пациентов о других новых эффективных методах лечения, появляющихся в течение проведения этого исследования [15, 11]. В данном случае пациентка была включена в плацебо-контролируемое исследование, при этом ей было доступно лечение существующими лекарственными средствами, и она официально не отказывалась от этого лечения. Таким образом, пациентка в течение исследования рисковала остаться совсем без лечения.

2) Преимущественно предлагать принять участие в плацебо-контролируемом исследовании тем лицам, чье лечение существующими препаратами не увенчалось успехом [11]. Однако в нашем клиническом случае не оценивалась эффективность уже существующих лекарственных средств для лечения РС у данной пациентки.

3) Предлагать принять участие в плацебо-контролируемом исследовании людям, у которых наблюдаются такие формы РС, при которых нет одобренных существующих и доступных им способов лечения [15]. У данной пациентки РС с ремиттирующим течением. При фазах обострения такой формы РС рекомендовано лечение глюкокортикоидами (пульс-терапия) в условиях стационара. Такое лечение больная получала при 2-х последних случаях обострения с положительным эффектом от терапии.

Таким образом, больная А. не должна была быть включена в клиническое исследование, так как ее участие в данном клиническом исследовании прямо противоречит этическим принципам клинических исследований и свидетельствует о необходимости совершенствования регуляторной и правовой базы клинических исследований в нашей стране.

В. Анализ информации для пациента и формы информированного согласия к протоколу № СВАФ312А2201 [5]:

1) описание объективно ожидаемых рисков или неудобств для испытуемого, а также (если применимо) для эмбриона, плода или грудного младенца;

- не описан риск прогрессирования заболевания в связи с отсутствием лечения (плацебо) или неэффективностью испытуемого лекарственного средства (ИЛС). Испытуемые должны понимать естественное течение заболевания и связанные с этим риски;

2) альтернативные процедуры или лечебные курсы, которые могут быть доступны испытуемому, их важные потенциальные риск и польза;

- не описаны альтернативные процедуры или лечебные курсы, которые могут быть доступны испытуемому, польза и риски альтернативных методов лечения;

3) ожидаемая оплата испытуемым, если предполагается;

- не указано о компенсации транспортных расходов;

4) ожидаемая продолжительность участия испытуемого в клиническом исследовании;

- указана нечетко, мало информации о последующем периоде наблюдения;

5) в описании вероятных нежелательных реакций от проводимой исследуемой лекарственной терапии не было указано о возможных изменениях в психической сфере пациента (вероятно, еще не были выявлены при проведении I фазы исследования).

Психические нарушения в данном клиническом случае могли быть следствием нескольких причин:

- само заболевание «Рассеянный склероз» – среди его осложнений могут быть депрессия, психоз или эйфория [3];
- самостоятельное эндогенное психическое расстройство (наследственность по психическим заболеваниям не отягощена). Купирование острого психического состояния произошло достаточно быстро на среднетерапевтических дозах нейролептиков и, возможно, было следствием также прекращения экспериментальной лекарственной терапии;
- осложнение на проведение пульс-терапии глюкокортикоидами [10] (хотя ранее было проведено 2 курса и подобных симптомов не было) и прием гормональных контрацептивных препаратов (среди побочных эффектов – нарушение настроения, депрессия);
- нежелательная побочная реакция на испытуемое лекарственное средство;
- результат взаимодействия всех указанных причин.

При использовании алгоритма (шкалы) Наранжо (оценка причинно-следственной связи «НПР–лекарство») категория степени достоверности побочной реакции (в данном случае психическое расстройство) определяется как **возможная (составляет 3–4 балла)** [9].

С. При изучении материалов по регистрации клинического исследования препарата BAF 312 в России и за рубежом было обнаружено, что в России исследуют BAF312 в дозах 0,25 мг, 1 мг, 4 мг, 5 мг [6], а в базе данных США зарегистрировано исследование препарата BAF 312 при РС в дозах 0,5 мг, 2 мг, 10 мг [13].

Различие протоколов клинического исследования в разных странах, в частности в России, позволяет предположить, что, вероятно, нарушение этических норм происходит именно в нашей стране, что требует изменений в системе контроля клинических исследований в России.

Таким образом, представленный клинический случай заслуживает особого внимания в связи с возникновением тяжелой нежелательной лекарственной реакции (НЛР) (острое психическое расстройство), возникшей в ходе проведения клинического исследования у пациентки с РС. У лечащих врачей, не являющихся участниками клинического испытания, отсутствовала возможность зарегистрировать данную НЛР в государственном центре РФ по регистрации нежелательных лекарственных реакций Росздравнадзора, что создает условия отсутствия прозрачности проведения клинических исследований. Это противоречит не только общемировому движению за полное раскрытие всех деталей клинических исследований и публикацию всех результатов исследований независимо от их совпадения с ожидаемыми результатами, но и прямо противоречит основной миссии здравоохранения и надзорных органов – обеспечение здоровья граждан. Выявлены серьезные нарушения этики проведения клинических исследований у больных с РС.

- Акимов М.Г., Безуглов В. В., Дятловская Э.В. Биоэффторные липиды. Курс лекций 2010 http://www.oxylin.ibch.ru/Files/Lesson2010_5.pdf (Лекции 1-4, 5, 6-8, 9).
- Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – М., 1997. – 464 с.
- Хайер Д. I. Гл. 13. Демиелинизирующие заболевания. Рассеянный склероз <http://www.Max1Gb.ru/eng>
- Иваикова Е.В., Петров А.М., Вотищева М.В., Столяров И.Д. Этические аспекты клинических исследований лекарственных средств у больных с рассеянным склерозом. – Санкт-Петербург http://www.rscleros.ru/files/rscleros_ru_i.pdf
- Информация для пациента и форма информированного согласия. Статус документа: Версия на русском языке 1.2 от 08 апреля 2009 г. На основании: Модели Информации для пациента и Информированного согласия от 12 января 2009 года к Протоколу №СВАFF12A2201 версии 01 от 12 января 2009 года. Спонсор клинического исследования – компания Новартис Фарма АГ (Швейцария) http://www.cra-club.ru/component/option,com_docman/task,doc.../gid.../Itemid,215/
- Клинические исследования лекарственных средств, разрешенные Росздравнадзором к проведению в Российской Федерации в III квартале 2009 года http://cra-club.ru/component/option,com_docman/task,doc.../gid.../Itemid,215/
- Малкова Н.А. Методические рекомендации по современному лечению рассеянного склероза. – Новосибирск www.painstudy.ru/mats/.../sclerosis.htm
- Рассеянный склероз. Информационно-образовательный портал. Институт Мозга Человека РАН © 2009 www.rscleros.ru/159.php
- Лубиева М.Ю., Юргель Е.Н., Лепехин В.К. и др. Методические рекомендации определения степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция- лекарственное средство» (классификация и методы), 2008 <http://70.reg.roszdravnadzor.ru/Data/Sites/1/docs/mrfarmnadz.rtf>.
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 119. – P. 1198–1208

- Considerations // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 49. – P. 677–681. Neurology. – 2008, Mar 25. – Vol. 70 (13 Pt 2). – P. 1134–qq40. Ethics of placebo-controlled clinical trials in multiple sclerosis: a reassessment. Polman C.H., Reingold S.C., Barkhof F., Calabresi P.A., Clanet M., Cohen J.A., Cutter G.R., Freedman M.S., Kappos L., Lublin F.D., McFarland H.F., Metz L.M., Miller A.E., Montalban X., O'Connor P.W., Panitch H., Richert J.R., Petkau J., Schwid S.R., Sormani M.P., Thompson A.J., Weinschenker B.G., Wolinsky J.S. Department of Neurology, Free University Medical Center in Amsterdam, PO Box 4075, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands.
- [http://www.wikinvest.com/stock/Novartis_AG_\(NVS\)/Baf312](http://www.wikinvest.com/stock/Novartis_AG_(NVS)/Baf312)
- <http://cra-club.ru/> портал о клинических исследованиях CRA-club Clinical Trial Database
- http://www.haiweb.org/01_about_europe_c.htm
- Lublin NeuroLublin F.D. et al. Placebo-Controlled Clinical Trials in Multiple Sclerosis: Ethical Considerations // Ann. Neurol. – 2001. – Vol. 49. – P. 677–681.
- pharmcenter@mtu net.ru
- Filippini G., Brusafferri F., Sibley W.A. et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Is. 4. Art. No.: CD001331. DOI: 10.1002/14651858.CD001331. Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

В.В. Власов

GCP против Хельсинкской декларации

Межрегиональная общественная организация
«Общество специалистов доказательной медицины»,
Москва (Россия)

Актуальность. Прогресс регулирования исследований на человеке, в том числе фармакологических, связан с развитием Хельсинкской декларации ВМА (ХД). Последние десятилетия ХД подвергается критике и в клинических исследованиях (КИ) подменяется ICH GCP.

Цель – проанализировать процесс и последствия замены требований ХД на GCP в этическом контроле исследований и в российском национальном регулировании.

Материал и методы. Проанализированы публикации, содержащие критику ХД за 1990–2010 гг. и процесс пенетрации GCP в российское регулирование.

Результаты. Развитие ХД, в том числе в период с конца XX в. выражалось в лучшей защите интересов участников исследования, в том числе в менее развитых странах. Одновременно, с создания ICH (1990) регуляторные органы-участники, пользуясь своим влиянием, и большие производители лекарств, пользуясь своим лидирующим положением, разработали альтернативные требования к КИ, которые не включают полной защиты участников из бедных стран и не защищают больных от расширенного использования плацебо. В России GCP в полном переводе принят как национальный стандарт. Новое законодательство о лекарствах и проект закона об основах здравоохранения усугубляют отход от принципов возможно полной защиты участников клинических исследований.

Выводы. Врачи должны знать отличия требований GCP от ХД, и в случае несоответствия протокола испытания ХД отказываться от участия в таких испытаниях. Граждане, дающие согласие на участие в испытании, должны быть осведомлены о справедливых требованиях международного медицинского сообщества к справедливому и безопасному исследованию лекарств и других вмешательств.

Д.Б. Менкес

Освобождение психиатрии от пут фармацевтической промышленности

Университет Окленда, клинический факультет Вайкато, Гамильтон (Новая Зеландия)

Актуальность. Психиатрия в Австралии и Новой Зеландии, как и в других западных странах, на протяжении многих лет находилась под сильным влиянием фармацевтической промышленности, в частности из-за спонсорства фармкомпаний, участвующих в психиатрических конференциях. Понятно, что такое влияние повышает риск возникновения ряда серьезных побочных эффектов, в том числе в результате нарушения качества и увеличения стоимости лекарства. В глазах общественности положительный образ психиатрии и медицины в целом находится под угрозой из-за сильного влияния фармацевтических компаний на клиницистов.

Цель – небольшая группа австралийских психиатров попыталась бросить вызов современной модели «бизнеса как обычно» в отношении финансовых и иных связей с промышленностью.

Методы. Были разработаны планы о проведении испытания альтернативных моделей на национальной психиатрической конференции Новой Зеландии в 2009 г. Эта конференция предоставляла уникальную возможность, поскольку была приурочена к совещанию международной рабочей группы по МКБ-11 (Глобальное научное партнерство – www.who.int/classifications/icd/TagMH-GSPN/en/index.html). Руководитель партнерства профессор Норман Сарториус согласился возглавить симпозиум конференции, обсуждавший коммерческое спонсорство образования психиатров.

Другим аспектом нашего плана было создание «Переулка доказательств» – коллекции некоммерческих экспонатов, специально разработанных для выставочного зала этой конференции. По сути это должно было выдвинуть на первый план доступность доказательных данных и инструментов в целях поддержки принятия решений в клинических условиях. «Переулк доказательств» был сознательно разработан, чтобы уравновесить коммерческие выставки, типичные для таких конференций, которые с помощью рекламных объявлений и других материалов продвигают определенные товары. Мы поощряли участие тем, что заранее, за месяц, связывались с потенциальными участниками, гарантируя им минимальные затраты. В отличие от коммерческих экспонатов, участники «Переулка доказательств» оплачивали только затраты на регистрацию и буфет.

Результаты. Симпозиум по коммерческому субсидированию образования психиатров был главным в программе (www.ranzcp.org/media/psychiatry-conference-14-to-16-october-2009-rotorua.html), но отличался, в частности, из-за политической чувстви-

тельности темы. Симпозиум привлек к себе внимание и вызвал много обсуждений и дебатов. Один из тех, кто долгое время сам принимал спонсорство, сделал яркую презентацию, как потакание психиатрам на спонсируемых встречах, обедах и другой «халяве» отражается на отношениях к пациентам и их семьям. Как у организатора у меня была возможность испытать новый метод, измеряющий реакцию аудитории на представленный материал. Используя сотовые телефоны и выведения на экран, мы конфиденциально измеряли отношение аудитории к коммерческому субсидированию образования до и после презентации. Ответы были получены от более половины участников. Предварительный анализ выявил, что симпозиум действительно вызвал интерес аудитории к теме, сместил отношение в направлении скептицизма тех, кто рассматривал текущее состояние как «примерно правильное» или был «не уверен» в сторону понижения от 40/73 (55%) к 23/78 (29%) и одновременно увеличил число высказавшихся в пользу «ограничения или полной отмены субсидирования» с 27/73 (37%) до 49/78 (63%). Этот результат является высоко достоверным (точный тест Фишера, $p=0,0012$).

Политическая чувствительность «Переулка доказательств» была продемонстрирована решением вышестоящей инстанции (Колледж психиатров), которая за неделю до проведения конференции потренировала изменить ее название. Я сопротивлялся этой идее и вел активную дискуссию по электронной почте и телефону с президентом колледжа в Австралии. Он уведомил меня, что руководство колледжа смущают оба слова в названии: слово «доказательства» – будто бы коммерческие показы предлагали что-то меньшее, чем доказательства, а слово «переулк» вызывало обеспокоенность, ассоциируясь с темными и окольными сделками. Я утверждал, что риск для колледжа еще увеличится, если мы поменяем название, а не будем придерживаться названия «Переулк доказательств», который уже был заявлен в печатной программе и известен зарегистрировавшимся и участникам выставки. Однако решение руководителя колледжа было непреклонным, и мы были вынуждены официально изменить название, взяв в качестве альтернативы слоган на языке племени маори «Те Ара Мэторэнга» (путь к пониманию). Мы были рады, что на нашей выставке было представлено 7 живых (участвовавших) экспонатов выставки, в частности Здоровый скептицизм (www.healthyskepticism.org/), Новозеландская группа разработчиков рекомендаций (www.nzgg.org.nz/) и Министерство здравоохранения Новой Зеландии (www.moh.govt.nz/). Кроме того, шесть организаций обеспечили материалы для выставки без очного участия, включая Сотрудничество Кокрейна (www.cochrane.org.nz/), Международное общество лекарственных бюллетеней (www.isdbweb.org/) и 4 его члена – от Новой Зеландии, Австралии и Франции. Обратная связь от конференции была в целом положительна (93% делегатов оценили его как «хорошее», «очень хорошее»

или «превосходное» мероприятие). Обратная связь от выставки была также положительна: ее оценили как полезное взаимодействие, и было высказано желание повторить такой формат на будущих встречах. В то же время обратная связь от коммерческих участников была более разнообразной. Позже были получены и положительные комментарии об организации и интересном формате, и очевидное негодование от относительно «свободной позиции», которую получили участники «Переулка доказательств», и дистанции (отдаленности) «Переулка доказательств» от коммерческих участников. Кроме того, коммерческим участникам не понравилось, что представляемое ими воспринималось как менее ценное, которое определялось одним комментарием: «Если они – «Переулок доказательств» то, что делаем мы – Бульвар Д***ма?»

Заключение. И симпозиум, и выставка привлекли большой интерес, в частности, симпозиум существенно повлиял на отношение аудитории к коммерческому субсидированию. Одно из заключений симпозиума состояло в том, что спонсорство имеет свою цену, но сильно влияет на качество образования и остается актуальной темой для обсуждения на заседании Колледжа психиатрии и предметом опроса членов общества в декабре 2009 г., а также запланированного обсуждения на высоком уровне с руководством колледжа в конце 2010 г. Результат этого обсуждения затронет отношения колледжа с фармацевтическими компаниями и повлияет на то, как будут организованы и финансированы будущие конференции. Что касается симпозиума по субсидированию, создание «Переулка доказательств» продемонстрировало политическую чувствительность темы и важность влияния субсидирования на содержание информации для психиатров. Мы надеемся, что это сообщение будет взято на вооружение организаторами будущих встреч, чтобы они смогли оптимизировать образовательную ценность для психиатров в рамках доказательной базы и общественное восприятие того, как мы соприкасаемся друг с другом, с обществом и коммерческим сектором.

Перевод на русский язык: А.Т. Валиахметов, А.У. Зиганшин

Д.Б. Менкес

Доступ пациентов с психическими заболеваниями к истории болезни

Университет Окленда, Клинический факультет Вайкато, Гамильтон (Новая Зеландия)

Введение. У людей с тяжелыми психическими заболеваниями часто возникают большие проблемы, в том числе стигматизация, ограниченные возможности, финансовые затруднения, побочные действия

лекарственных средств и снижение физического здоровья. Многие из них стремятся узнать о собственном заболевании и его лечении, но доступ к достоверной, персонализированной и своевременной информации у них затруднен. Поиск информации о лекарственных средствах заканчивается по-разному: аптеки ограничиваются краткими «ориентированными на потребителя» буклетами или перегруженными информацией инструкциями, легко воспринимаемой и понятной информации для таких лиц недостаточно.

Цель. Наша цель заключалась в оценке, способен ли прямой доступ через Интернет к историям болезни решить некоторые вышеописанные проблемы. Настоящий проект основан на принципе, что ИТ-системы способствуют коммуникации между лицами, вовлеченными в оказание помощи таким больным, включая самих больных.

Методы. Мы отобрали программный продукт для данного проекта (SmartMed), который способствует доступу потребителей к информации о назначенном лечении, результатам лабораторных исследований, перечню назначений и прочей релевантной информации путем соединения через безопасный сервер. Потребителям будет дана возможность комментировать (но не изменять) информацию о своем состоянии здоровья, а также дана возможность предоставлять доступ к этой информации врачам, членам семьи и друзьям. SmartMed позволяет интерпретировать, управлять (в том числе сопоставлять, сводить в таблицы, строить графики), хранить и повторно использовать информацию. Для изучения влияния такой системы мы определили несколько конечных точек, включая пользу, приносимую системой, удовлетворение потребителя, использование стационарных и аптечных услуг, а также изменение тяжести заболевания, измеренное по шкале результатов состояния здоровья населения (Health of the Nation Outcome Scale (HoNOS)). Результаты исследования были дополнены интервью, чтобы выявить ожидания и опыт лиц, которым был предоставлен такой доступ, а также лиц, оказывающих помощь больным с психическими заболеваниями.

Вовлечение народности маори (туземцы полинезийского происхождения, населяющие Новую Зеландию) в качестве участников исследования оказалось затруднительно, но мы были мотивированы найти пути вовлечения их в исследование. Пути решения проблемы основывались на налаживании отношений с туземными поставщиками услуг, которые могли передать информацию маори, и тесном сотрудничестве со служащими Маорийского центра психического здоровья и лечения зависимостей, чтобы оповестить аборигенов о проводимом исследовании.

После получения информированного согласия участники включались в демографическое исследование на основе опросников Mayers Lifestyle и Brief Medication. Мы собирали информацию о каждом участнике из их истории болезни и заносили ее в Medifile, обучение работе с которым впоследствии проводи-

лось с участниками исследования. Каждый Medifile имеет безопасный код доступа, требующий введения секретного числа, PIN-кода и пароля для доступа к пользовательскому portalу. После обучения у участников появлялся доступ интернет и их файлу Medifile через одну из трех точек доступа или через домашний доступ к Интернету.

Результаты. Набор участников оказался затруднительным. После 8 мес усиленной рекламной кампании среди 600 потенциальных испытуемых 19 дали согласие участвовать, и лишь 4 завершили исследование. Более половины (8 из 15) отказавшихся участников поступили так, ссылаясь на ухудшение психического здоровья. Затруднения в работе с программным обеспечением вызывали задержки и стали причиной выхода из исследования еще 4 участников. Участники посещали ограниченное число страниц Medifile'a, наиболее часто запрашивали сведения о назначенных лекарствах. Один из участников посетил страницу с назначениями 24 раза за месяц. Задержки из-за проблемы с программным обеспечением и доступом к окружному архиву медицинских записей замедлил проведение исследования, что иногда приводило к отказу участников продолжать исследование.

Обзор качественных данных выявил, что участников интересовали два ключевых вопроса, которые не были доступны через Medifile: 1) сведения об остром возникновении заболевания, регулируемом Законом о психическом здоровье, и о принудительной госпитализации, 2) доступ к информации о течении заболевания. В некоторых случаях потенциальные участники особо интересовались наличием такой информации и, узнавая, что такие сведения отсутствуют, отказывались участвовать в исследовании. Исследуемые проявляли интерес к более интерактивным программам, в том числе к возможности напрямую связываться с медицинским персоналом.

Мы проинтервьюировали 19 ключевых членов команды оказания медицинской психиатрической помощи (преимущественно медсестер), которые в целом были настроены против проекта. Они были обеспокоены рисками, которые грозили пациентам, получившим больший доступ к медицинским записям и последствиями такого доступа в отношении взаимоотношений с медицинским персоналом и нарастающую рабочую нагрузку.

Выводы. Доступ к историям болезни является признанным приоритетом среди организаторов здравоохранения, медицинского персонала и пациентов. Несмотря на заявленный всеми сторонами интерес, набор участников исследования проходил трудно, с препятствиями на организационном, клиническом и потребительском уровнях. Несмотря на легкость в обращении и визуальную привлекательность программы Medifile для пациентов с тяжелыми психическими нарушениями в данном исполнении система представляет ограниченную ценность.

Перевод на русский язык: Р.Р. Ниязов.

Р.Р. Ниязов, Л.Е. Зиганшина

Реклама лекарств в отечественных медицинских журналах в новых западных традициях и перечни лекарственных средств: есть ли связь?

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (Россия)

На сегодняшний день во всем мире [1, 2], а теперь и в России [3] реклама лекарственных средств является инструментом их продвижения, а не информирования [4]. Пытаясь завоевать рынок, фармацевтические компании в первую очередь попирают этические принципы рекламирования лекарственных средств [5]. Так, Gagnon и Lexchin (2008) в своем исследовании [6] показали, что расходы фармацевтических компаний на продвижение собственных продуктов превышают затраты на разработку новых лекарственных средств. Искаженная информация, основывающаяся на неопубликованных или некачественных клинических исследованиях [7, 8], может привести к нерациональному применению лекарственных средств и последующим катастрофическим последствиям [9]. При этом применяемая во многих развитых странах мира модель саморегулирования отрасли в области продвижения лекарственных средств не работает [2]. В нашей стране эта проблема стоит особенно остро, так как качественной и доступной информации о лекарственных средствах не хватает, а фармацевтические компании в погоне за прибылью не считают ни с этическими, ни с законодательными требованиями при рекламировании лекарственных средств [3].

Цель – проверить гипотезу о наличии взаимосвязи между рекламой лекарственных средств в научных медицинских журналах и включением рекламируемых продуктов в перечень лекарственных средств, входящих в программу Дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

Материал и методы. Мы отобрали 7 журналов, выпускавшихся с 2005 по 2009 г. и реферируемых ВАК. Было подсчитано общее количество рекламных врезов, число рекламируемых препаратов по международным непатентованным наименованиям (МНН) и торговым названиям.

Анализ рекламы по признаку включения в перечень (ДЛО и Модельный список основных лекарств ВОЗ) проводили по МНН.

Для проведения анализа мы вычислили предложенный нами условный агрегированный показатель «рекламного давления». Показатель «рекламного давления» рассчитывали как произведение частоты встречаемости рекламы каждого международного непатентованного наименования (МНН, в любой лекарственной форме, по любому показанию) в конкретном журнале в конкретный год на число МНН с такой встречаемостью.

Например, триметазидин был рекламирован в журнале «Кардиология» в 2005 г. как «Предуктал МВ» 3 раза и как «Триметазид» 1 раз. Показатель «рекламного давления» для триметазида (МНН) составил $3+1=4$. Частота встречаемости рекламы лизиноприла в этом же журнале, в этом же году также составила 4. Оба МНН были отнесены к категории включенных в Перечень ДЛО 2006 г. Таким образом, 2 МНН были рекламированы 4 раза в одном журнале за календарный год. Показатель «рекламного давления» составил $2 \times 4 = 8$.

Журналы группировали по годам выпуска и номенклатуре. Для характеристики показателей «рекламного давления» с помощью методов описательной статистики рассчитывали медиану с 25-м и 75-м перцентилями. Сравнивали показатели «рекламного давления» для:

1) лекарственных средств, входящих в перечень ДЛО, но не входящих в список Основных лекарственных средств ВОЗ;

2) лекарственных средств, входящих в перечень ДЛО и одновременно входящих в список Основных лекарственных средств ВОЗ;

Также определяли соответствие рекламных материалов критериям достаточности и точности информации, рекомендованным этическими критериями ВОЗ [10]. Определяли долю рекламируемых препаратов (по номенклатуре), включенных в перечень ДЛО.

Результаты. Результаты нашего исследования являются предварительными. Нами было рассмотрено 1074 рекламных врезов из трех журналов («Акушерство и гинекология», «Кардиология», «Терапевтический архив»), которые представляли собой 239 различных торговых наименований препаратов. Медиана (25–75 перцентили) для средств, входящих в перечень ДЛО, но не входящих в Список основных средств ВОЗ, и средств, входящих в перечень ДЛО и Список основных средств ВОЗ, были следующими:

| Год | ДЛО | ВОЗ |
|---------|-----------------------|----------------------|
| 2005 г. | – Ме 8,5 [6 и 12] | и Ме 3 [2,25 и 5,5]; |
| 2006 г. | – Ме 8,5 [6,3 и 11,5] | и Ме 5 [4 и 6]; |
| 2007 г. | – Ме 7 [3,8 и 12,8] | и Ме 4 [2 и 7,5]; |
| 2008 г. | – Ме 6 [5 и 10,5] | и Ме 4 [2 и 6]; |
| 2009 г. | – Ме 8 [5,5 и 10,5] | и Ме 3 [1,75 и 4]. |

Более 50% из всех 239 рекламируемых лекарственных препаратов были включены в перечень ДЛО, при этом для препаратов, применяемых в кардиологии, данный показатель составил почти 75%.

Доля рекламируемых лекарственных средств, включенных в Список основных лекарственных средств ВОЗ, варьировала в зависимости от области клинической медицины от 0% для препаратов, применяемых в онкологии, до 20% – для кардиологических. При этом количество рекламных материалов, содержание которых удовлетворяет этическим критериям ВОЗ, стремится к нулю. Из всех критериев наиболее часто в рекламе отсутствуют сведения о безопасности лекарственных средств: сведения о взаимодействии с другими лекарственными средствами указываются реже всего, несколько чаще публикуются сведения о побочных эффектах, еще чаще – о противопоказаниях; но в целом эти показатели низкие.

Нередко в рекламе имеется расхождение продвигаемых показаний с зарегистрированными и отраженными в инструкции по медицинскому применению. Данное явление является прямым нарушением Федерального закона «О рекламе». При этом наиболее частой уловкой компаний является сокрытие сведений об особенностях назначения лекарственных средств (не указываются возрастные ограничения, необходимость применения в составе комбинированной терапии или при неэффективности других видов лечения). На некоторых рекламных врезках показания даже не упоминаются.

Примерно в 30% случаях на рекламных врезках фигурирует термин «безопасный» или его синонимичные аналоги (например, «хорошая переносимость»). При этом в подавляющем большинстве случаев данный термин никак не расшифровывается и остается лишь голословным утверждением.

Обсуждение. Наши предварительные результаты показывают, что лекарственные средства, включенные в перечень ДЛО, продвигаются наиболее агрессивно. При этом практически полное несоответствие рекламных материалов этическим критериям ВОЗ для обеих групп лекарственных средств свидетельствует о низкой культуре продвижения лекарственных средств в специализированных медицинских журналах. Несмотря на наличие у крупных зарубежных фармацевтических компаний внутреннего кодекса по рекламе собственных продуктов [11–14], а также Кодекса фармацевтического маркетинга Международной ассоциации фармацевтических производителей (IFPMA) [15], неисполнение декларируемых принципов, а также игнорирование этических критериев ВОЗ, говорит о жесткой маркетинговой стратегии компаний в России, направленной в первую очередь на извлечение прибыли, а не информирование врачебного сообщества и обучение его рациональному применению лекарственных средств. Во многих развитых странах реклама лекарственных средств регулируется государством или ассоциациями фармацевтических компаний [16]. Отсутствие в нашей стране налаженного контроля и надзора в сфере рекламы лекарственных средств приводит к хроническому нарушению законодательства о рекламе и мировых этических критериев продвижения лекарственных средств.

Выводы. Для предотвращения нарушений установленных требований при рекламировании лекарственных средств требуется срочное вмешательство государства. Необходимо ввести предварительный контроль рекламных материалов перед их публикацией, а также систематизированный выборочный контроль рекламы лекарственных средств. Этому контролю должны подлежать периодические специализированные и общие издания, реклама на радио и телевидении, в сети интернет, по меньшей мере, на официальных сайтах фармацевтических компаний, профессиональных обществ, а также различных организаций, занимающихся представлением информации о лекарственных средствах.

1. *Othman N., Vitry A., Roughead E.E.* Quality of Pharmaceutical Advertisements in Medical Journals: A Systematic Review // *PLoS One* Это так, или *PLoS Med* как было раньше. — 2009. — Vol. 4, N 7: e6350. doi:10.1371/journal.pone.0006350.
2. *Lexchin.* Enforcement of codes governing pharmaceutical promotion: What happens when companies breach advertising guidelines? // *Can. Med. Assoc. J.* — 1997. — Vol. 156, N 3. — P. 351–356.
3. *Vlasov V., Mansfield P., Lexchin J. et al.* Do drug advertisements in Russian medical journals provide essential information for safe prescribing? // *West. J. Med.* — 2001. — Vol. 174. — P. 391–394.
4. *Othman N., Vitry A.L., Roughead E.E.* Medicines information in medical journal advertising in Australia, Malaysia and the United States: A comparative cross-sectional study // *South. Med. Rev.* — 2010. — Vol. 3, N 1. — P. 11–18.
5. *Gitanjali B., Shashindran C., Tripathi K. et al.* Are drug advertisements in Indian edition of *BMJ* unethical? // *BMJ.* — 1997. — Vol. 315. — P. 459 (23 August).
6. *Gagnon M.A., Lexchin J.* The cost of pushing pills: A new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the united states // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5, N 1. e1. doi:10.1371/journal.pmed.0050001.
7. *Othman* нет инициалов et al. // *BMC Public Health.* — 2010. — Vol. 10. — P. 294.
8. *Jureidini J.N., McHenry L.B., Mansfield P.R.* Clinical trials and drug promotion: Selective reporting of study 329 // *Int. J. Risk Saf. Med.* — 2008, May. — Vol. 20, N 1–2. — P. 73–81.
9. *Vitry A., Lexchin J., Mansfield P.R.* Is Australia's National Medicines Policy Failing? The Case of Cox-2 Inhibitors // *Int. J. Health Serv.* — 2007, Oct. — Vol. 37, N 4. — P. 735–744.
10. World Health Organization. Ethical criteria for medical drug promotion. <http://www.who.int/medicinedocs>.
11. The AstraZeneca Code of Marketing and Sales Practices. Available: http://www.ifpma.org/ethicalpromotion/content/pdfs/AstraZeneca_EN_Code.pdf (accessed 09122010).
12. The Merck Code of Conduct. Available: http://www.merck.com/about/code_of_conduct.pdf (accessed 09122010).
13. The Novartis Pharma Promotional Practices Policy. Available: http://www.corporatecitizenship.novartis.com/downloads/managing-cc/e_code_of_conduct.pdf (accessed 09122010).
14. Pfizer. Global Policy on Interactions with Healthcare Professionals. Available: http://media.pfizer.com/files/corporate_citizenship/global_policy_interactions_hcps.pdf (accessed 09122010).
15. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA). Code of Pharmaceutical Marketing. Available: <http://www.ifpma.org/pdf/IFPMA-TheCode-FinalVersion-30May2006-EN.pdf>.
16. Robert Lynch, Raun Kupiec. Worldwide survey on national controls of pharmaceutical advertising and promotion. Available: http://www.topra.org/files/2005N11_Focus_02.pdf (accessed 09122010).

А.С. Созинов, М.Э. Гурылева

Добросовестная фармацевтическая информация как инструмент защиты прав человека

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

«Предупрежден — значит защищен» — это утверждение характеризует положение по обеспечению безопасности пациента путем предоставления ему полной и достоверной информации на основании которой он совершает добровольный осознанный выбор в отношении любого медицинского вмешательства. Необходимость получения информированного согласия пациента прописано в «Основах законодательства об охране здоровья граждан» (ст. 32) как неотъемлемое его право, а поскольку фармакотерапия — основа лечения больного, то все вышесказанное является обязательным условием цивилизованных отношений в сфере предоставления медицинских и фармацевтических услуг.

В Российской Федерации зарегистрировано более 18 тысяч наименований лекарственных средств и удерживать их в памяти доктор, по понятным причинам, не в состоянии. Психологи установили, что практикующий врач при работе с пациентом как правило обращается

к 100–120 наименованиям лекарственных препаратов, выписывает — не более 40. Какие же лекарственные средства окажутся в круге его внимания и от чего это зависит? На список предпочтений врача, безусловно, оказывает влияние авторитет учителей и коллег, личный опыт, данные научных публикаций, на 40% определяют его реклама. На предпочтения покупателями лекарственной продукции, реализуемой без рецепта врача, оказывают влияние советы друзей и знакомых — 23%, врачей в 11%, фармацевтов аптечного учреждения — 24%, различного рода реклама определяет выбор в 63% случаев [2]. Реклама управляет фармацевтическим рынком, определяя ассортимент лекарственных средств, спрос и его динамику. По данным Nielsen Co., расходы фармацевтических компаний в 2009 г. на рекламу только рецептурных препаратов составили 4,51 млрд долларов — и это в период глобальной кризиса [3]!

Фармацевтическая группа Европейского Союза четко разделяет понятия «реклама» и «информация». Основной целью рекламы является стимулирование продаж и развитие рыночных отношений немисливо без нее. В нашей стране реклама — самый используемый инструмент в системе маркетинговых коммуникаций. Конституция РФ определяет право граждан на достоверную информацию, реализуемое посредством закона «О рекламе», регулирующего отношения, возникающие в процессе ее производства, размещения и распространения. Основными целями закона являются защита от недобросовестной конкуренции в области рекламы, предотвращение и пресечение ненадлежащей рекламы [1].

Лекарства — особый товар и реклама лекарственных средств очень специфична: в ней коммерческие интересы фирм-производителей и дистрибьюторов перекрещиваются с информационными потребностями специалистов-медиков и их пациентов и напрямую связаны с процессом самолечения — одной из «болевых» точек медицины. От того насколько правдиво, корректно, адекватно и этично организован процесс информирования потребителей о лекарственных средствах без преувеличения зависит национальная безопасность государства.

Впервые некоторые правила поведения рекламопроизводителей были сформулированы и опубликованы в 1937 г. Они известны под названием «Кодекс норм рекламной практики Международной торговой палаты в Париже» и содержат три главных требования: любое рекламное послание должно быть юридически безупречным, благопристойным, честным и правдивым; оно не должно злоупотреблять доверием покупателя и использовать его неопытность или недостаток знаний; оно не должно играть на чувстве страха и суевериях. С ростом конкуренции на фармацевтическом рынке эта тема получила дальнейшее развитие: современное этическое регулирование рекламы фармацевтической продукции базируется на 3-х основных международных документах: рекомендации Всемирной организации здравоохранения «Этические критерии продвижения лекарственных средств на рынок» (Ethical

criteria for medicinal drug promotion (1968 г. с более поздними уточнениями), кодексе маркетинговой практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM, 1991 г.) «Маркетинговый кодекс мировой федерации национальных ассоциаций фармпроизводителей» и директивах Европейского союза о рекламе лекарственных средств (1992 г.). В нашей стране Общественный совет по рекламе национального этического комитета Российской медицинской ассоциации (НЭК РМА) в 1997 г. принял «Свод обычаев и правил делового оборота рекламы на территории РФ» в котором, используя международный и отечественный опыт, сформулировал требования к рекламе фармацевтических товаров. Согласно ему реклама, направленная на потребителей лекарственной продукции, которая продается без рецепта врача, не должна:

- содержать ссылки на такие терапевтические показания, как туберкулез, болезни, передаваемые половым путем, другие инфекционные заболевания, рак и прочие опухолевые заболевания, хроническая бессонница, диабет и другие метаболические заболевания, состояния, объединенные понятием «острый живот», ВИЧ и СПИД;
- содержать материал, который может создавать впечатление, что нет необходимости в медицинской консультации или хирургическом вмешательстве (например, предлагать диагностирование или лечение по почте), побуждать к самодиагностике и бесконтрольному самолечению;
- создавать впечатление, что эффект от приема лекарства гарантирован, лекарственное средство не имеет побочного действия;
- создавать иллюзии того, что здоровье субъекта улучшится или ухудшится без приема данного лекарства;
- быть направленной исключительно или в основном на детей;
- создавать впечатление, что медицинским товаром является пищевой продукт, косметическое средство или другой вид потребительского товара (например, БАД);
- доказывать безопасность или эффективность медицинского продукта фактом его природного происхождения;
- использовать образ врача в рекламных целях.

Реклама, направленная на профессионалов здравоохранения должна:

- соответствовать фармакологическим данным о лекарственном средстве, полученным при клинических испытаниях, и требованиям государственного информационного стандарта;
- информация о медицинских продуктах должна быть точной, современной, проверенной и достаточно полной для того, чтобы получатель информации мог сформировать свое представление о терапевтической ценности соответствующего медицинского препарата;
- любая документация, относящаяся к медицинскому продукту и передаваемая как часть рекламы

этого товара, должна быть четко воспроизведена с указанием ее источников.

Новой и потому мало задействованной областью, по мнению специалистов-маркетологов, является использование для фармацевтической рекламы web-ресурсов в виде специализированных социальных сетей, тематических групп, где может формироваться общественное мнение в пользу препарата путем донесения информации о лекарственном средстве косвенно, через актуализацию проблемы заболевания и повышение уровня осведомленности потребителей о методах его лечения, а также формирование лояльного отношения к предприятию-производителю. Мало используемой с точки зрения специалистов по коммуникациям в продвижении лекарственных препаратов оказывается организация информационного сопровождения новых лекарственных средств и отдельных инновационных проектов производителей [4]. Четко не сформулированы этические требования к предоставлению информации о лекарственных средствах в сети Интернет (проблема дифференцированного доступа к информации медицинских работников и неспециалистов), к прямым адресным программам (например, рассылкам) и др.

Кодекс – это этический документ. За несоблюдение его положений нарушителя не могут осудить или оштрафовать. Наказание за несоблюдение этических рекомендаций будет выражаться в виде потери доверия потребителей, что порой гораздо более страшно для фармпроизводителя, чем юридическая ответственность. Кодексы не могут заменять действующее законодательство стран, где они приняты, однако являются неким ограничительным фактором, инструментом, с помощью которого можно оценить этичность действий компаний-производителей, формировать общественное мнение. В случае отсутствия законодательного регулирования кодексы определяют политику в этой области, предвзято принимая правовых актов.

Законодательное регулирование рекламы фармацевтической продукции в Российской Федерации определяется двумя обязательными для исполнения актами: федеральными законами «Об обращении лекарственных средств» (ст. 67) и «О рекламе» (ст. 24). В первом определено, где может быть представлено то или иное рекламное послание о лекарственных средствах:

- реклама лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту на лекарственный препарат, должна содержаться только в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских, фармацевтических и ветеринарных работников – в монографиях, справочниках, научных статьях, докладах на конференциях, конгрессах, симпозиумах, научных советах, а также инструкциях по применению лекарственных препаратов;
- информация о лекарственных препаратах, отпускаемых без рецепта на лекарственный препарат, может содержаться в публикациях, объявлениях СМИ, специализированных и общих печатных

изданиях, инструкциях по применению лекарственных препаратов и др. Рекламные материалы о лекарственном препарате, отпускаемом без рецепта на лекарственный препарат, должны соответствовать инструкции по применению лекарственного препарата.

Второй закон («О рекламе») закрепляет этические рекомендации в виде запретов:

- обращаться к несовершеннолетним;
- содержать ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний, улучшения состояния здоровья человека в результате применения объекта рекламирования;
- содержать выражение благодарности физическими лицами в связи с использованием объекта рекламирования;
- создавать представление о преимуществах объекта рекламирования путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации объекта рекламирования;
- содержать утверждения или предположения о наличии у потребителей рекламы тех или иных заболеваний либо расстройств здоровья;
- способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования;
- создавать впечатление ненужности обращения к врачу;
- гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий;
- представлять объект рекламирования в качестве биологически активной добавки и пищевой добавки или иного не являющегося лекарственным средством товара;
- содержать утверждения о том, что безопасность и эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением.

Запрещена реклама и проведение рекламных акций, сопровождающихся раздачей образцов лекарственных средств, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, ненадлежащая и скрытая, неэтичная и недостоверная реклама.

Для рекламы лекарственной продукции закон допускает использование любых материальных носителей, позволяющих хранить, передавать и исполь-

зовать информацию о лекарственных средствах без искажения. Во всех случаях реклама должна сопровождаться предупреждением о наличии противопоказаний к их применению, необходимостью ознакомления с инструкцией по применению или получения консультации специалистов. Оговариваются условия предоставления этой информации: сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, способах применения и использования допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях, в рекламе, распространяемой в радиопрограммах, продолжительность предупреждения должна составлять не менее трех секунд, в телевизионной, кино и видеорекламе – не менее 5 с и занимать не менее 7% площади кадра, а в печатной рекламе – не менее 5% рекламного пространства.

За нарушение закона недобросовестный рекламодатель может быть подвергнут административной ответственности. Например, в прошедшем году Федеральная антимонопольная служба РФ вынесла более 300 определений ненадлежащей рекламы (ЗАО «Эвалар» оштрафовано на 500 тыс. руб. за представление БАД «Транзит» лекарственным средством, ООО «Квадрига» на 40 тыс. рублей за рекламу аппарата «Тотал Хэлс», незарегистрированного на территории РФ и многие др.), благодаря ее деятельности сегодня в метро отсутствуют щиты с рекламой «Я выбираю viag. ru», с экранов телевизоров пропала фармацевт Мария. За рубежом штрафы за неадекватную неэтичную и незаконную рекламу более существенны. Так, в 2009 г. компания «Pfizer» была оштрафована на 2,3 млрд долларов за распространение недостоверной информации об обезболивающем препарате Vextra, стимулирование применения его по показаниям, не одобренным органами надзора [3].

Наша страна активно развивается как правовое государство и установление цивилизованных отношений в сфере рекламирования и продвижения лекарственной продукции – шаг в этом направлении.

1. *Гурьева М.Э.* Этика рекламы в фармации // Материалы международной научно-практической конференции «Проблемы биоэтики и здравоохранения 21 в.». – Алматы, 2005. – С. 52–55.
2. *Уразманов А.Р.* Медико-социальное исследование качества жизни работников аптек негосударственной формы собственности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2009. – 30 с.
3. Фармацевтический вестник medportal.ru (sdn@lipetsk.ru)
4. *Пименова А.Е., Бакланова Ю.О.* Современное состояние и перспективы развития российского фармацевтического рынка // Эффективное управление региональной экономикой: Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. / Под ред. В.М. Разумовского. – Киров: МЦНИП, ВятГУ, 2006.

Резолюция

Республиканской научно-практической конференции с международным участием

«Качественное использование лекарственных средств и фармаконадзор»

12–14 октября 2005 г. Министерством здравоохранения Республики Татарстан и Казанской государственной медицинской академией последипломного образования была проведена в г. Казани Первая Российская конференция «Качественное использование лекарственных средств и фармаконадзор» с международным участием. В работе конференции приняли участие 350 человек из 20 регионов России, стран СНГ, дальнего зарубежья, представители Всемирной организации здравоохранения и ведущие специалисты России и международного сообщества.

На конференции впервые был представлен современный срез научно-практических проблем службы фармаконадзора и клинической фармакологии:

1. Качественное (рациональное) использование лекарственных средств (ЛС) имеет первостепенное значение для развития системы здравоохранения.
2. Выделены основные проблемы нерационального использования ЛС: избыточное, чрезмерное применение лекарств (полипрагмазия), злоупотребление антибиотиками, психотропными средствами, устаревшими средствами с одной стороны, и неоправданно дорогостоящими лекарствами с другой стороны.
3. Фармакоэкономика определена как основа качественного использования лекарств.
4. Вопросы мониторинга безопасности лекарств и фармаконадзора недостаточно разработаны.
5. Информационные технологии и доказательная медицина получают развитие в современной клинической фармакологии.

Определены достигнутые успехи: создана служба фармаконадзора, достигнуто снижение полипрагмазии, начато внедрение международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств в практику врачебных назначений.

Конференция считает, что приоритетными направлениями развития службы фармаконадзора и клинической фармакологии должны стать:

1. Дальнейшее внедрение системы формулярного регулирования и использования концепции основных ЛС для принятия решений как наиболее эффективных стратегий, содействующих улучшению рациональности использования ЛС.
2. Дальнейшее развитие эффективной службы фармаконадзора.
3. Повсеместная организация центров по регистрации нежелательных лекарственных реакций.
4. Организация мониторинга эффективности и безопасности лекарств в учреждениях здравоохранения с целью повышения качества оказания медицинской помощи населению (фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования).
5. Борьба с курением.
6. Увеличение роли клинической фармакологии как клинической специальности с целью обеспечения необходимого влияния на качество работы врачей и фармацевтов.
7. Обязательное привлечение врачей клинических фармакологов к разработке различного рода ограничительных перечней (ДЛО, ПЖНВЛС) и клинических рекомендаций всех уровней.
8. Дальнейшее развитие службы клинической фармакологии и необходимость полной укомплектованности стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждений врачами этой специальности.
9. Создание вертикали управления службы клинической фармакологии.
10. Последипломное обучение врачей и фармацевтов навыкам рационального использования ЛС, принципам доказательной медицины и современным информационным технологиям.

Конференция считает необходимым:

1. Обратиться в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ об ограничении числа регистрируемых воспроизведенных лекарственных средств по одному МНН.
2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации ввести должность главного специалиста по клинической фармакологии (внештатно): а. Организовать учебно-методические комиссии по клинической фармакологии в области последипломного образования. Включить обучение клинической фармакологии врачей всех клинических специальностей, провизоров и фармацевтов; б. Упорядочить работу в учреждениях здравоохранения медицинских представителей фармацевтических компаний с учетом этических норм деятельности на фармацевтическом рынке; в. Продолжить совершенствование лабораторного обеспечения клиничко-фармакологической службы с развитием фармакокинетического и фармакогенетического мониторинга. д. Проводить конференцию «Качественное использование лекарств и фармаконадзор» в г. Казани регулярно – не реже 1 раза в 3 года и придать ей статус Всероссийской конференции.

Одобрена заместителем министра здравоохранения Республики Татарстан, профессором Р.С. Сафиуллиным.



СИНТЕЗ И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ФОРМ

А.К. Бердгалева

Экспериментальное исследование гиполипидемических свойств фитопрепарата масло солодки

РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова» МЗ РК, кафедра фармакологии, Актобе (Казахстан)

Актуальность. Атеросклероз — одно из самых распространенных заболеваний во всем мире, от которого погибает огромное количество людей, причем больше, чем от других форм патологий. Однако для понимания молекулярных механизмов развития атеросклероза необходимо правильно представлять взаимосвязь эндокринных изменений в условиях стресса и нарушений в обмене липопротеинов, которые являются главной транспортной формой холестерина в организме. Поэтому к обмену липопротеинов в настоящее время приковано внимание всех исследователей, занимающихся проблемой атеросклероза. Для коррекции нарушений обмена липопротеинов существует огромный арсенал синтетических гиполипидемических и антиатеросклеротических средств. Однако сегодня весьма перспективным для профилактики и лечения атеросклероза считается применение фитопрепаратов. В этой связи остаются актуальными вопросы поиска и изучения новых гиполипидемических и антиатеросклеротических средств растительного происхождения

Цель — изучить антиатеросклеротическую активность фитопрепарата масляного экстракта из корня солодки при экспериментальном атеросклерозе.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 32 кроликах обоего пола породы шиншилла с исходной массой 2,8–3,0 кг. Антиатеросклеротическую активность нового фитопрепарата определяли согласно методическим указаниям Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (В.Е. Рыженков и соавт., 2000). Для установления фармакологической активности нового фитопрепарата у животных, путем применения диеты, содержащей 2% холестерин, индуцировали модель гиперлипидемии. Животные были разделены на 4 экспериментальные группы: 1-я группа животных — контрольная, 2-я группа, получавшая подсолнечное масло (растворитель фитопрепарата)

в течение 2 мес, 3-я группа — в течение 2 мес находилась на холестериновой диете, 4-я группа, получавшая масляный экстракт из корня солодки на фоне холестериновой диеты. Масляный экстракт вводили внутривенно с помощью атравматического зонда в дозе 2,5 г/ кг массы тела. Через 12 ч после последнего введения, животных забивали и сыворотке крови определяли содержание холестерина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением стандартизированных наборов. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия достоверности Стьюдента.

Результаты. Установлено, что применение холестериновой диеты интактной группе приводило к достоверному увеличению атерогенных липопротеинов — холестерина ($9,836 \pm 0,327$ ммоль/л), триглицеридов ($3,846 \pm 0,212$ ммоль/л), ЛПНП ($7,014 \pm 0,228$ ммоль/л), относительно показателей в контрольной группе: $5,140 \pm 0,226$, $1,331 \pm 0,072$ и $1,286 \pm 0,084$ ммоль/л, соответственно и к снижению антиатерогенных липопротеинов высокой плотности ($1,075 \pm 0,015$ ммоль/л), в контрольной группе — $3,095 \pm 0,030$ ммоль/л. У животных, получавших подсолнечное масло, показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП не отличались от контрольной группы. Введение масляного экстракта из корня солодки на фоне холестериновой диеты приводило к достоверному снижению в крови холестерина, триглицеридов, ЛПНП и повышению ЛПВП: $4,948 \pm 0,099$, $1,331 \pm 0,031$, $1,222 \pm 0,0084$ и $3,121 \pm 0,010$ ммоль/л, соответственно до контрольных величин.

Выводы. Масляный фитопрепарат из корня солодки оказывает антиатеросклеротическое действие.

А.К. Бердгалева

Влияние фитомасел на содержание некоторых гормонов у крыс при алиментарной гиперхолестеринемии

РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова МЗ РК», кафедра фармакологии, Актобе (Казахстан)

Актуальность. В настоящее время многие исследователи признают атеросклероз полиэтиологическим

заболеванием, отмечая при этом, что в его возникновении повинны алиментарные, гормональные, нейрогенные, генетические и различные другие факторы. Согласно одному из таких факторов атеросклероз – болезнь, вызываемая постепенно складывающимися нарушениями нервной и нервно-эндокринной регуляции липидного обмена, а также состоянием самих сосудистых стенок. Ее вызывают условия современного человека, именно те, которые отрицательно действуют на нервную систему и приводят к неадекватным реакциям той ее функции, имеющей отношение к липидному метаболизму и трофике сосудистых стенок. Как известно, при метаболических нарушениях издавна применяются лекарственные средства растительного происхождения. Поскольку фитопрепараты, содержащие биологические активные вещества природного происхождения, улучшают показатели ПОЛ, оказывают противовоспалительное действие, а главное мобилизуют нервно-эндокринные защитные механизмы организма. Особое значение при этом приобретают фитопрепараты из местного растительного сырья.

Цель – изучить влияние фитомасел из местного растительного сырья на содержание инсулина, тироксина и некоторые показатели липидного обмена при экспериментальной гиперлипидемии.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 30 белых нелинейных крысах весом 180–250 г. Изучаемые масляные экстракты разработаны на кафедре фармакологии ЗКГМУ им. М. Оспанова. Для установления гиполлипидемической активности нового фитопрепарата у животных воспроизвели модель гиперлипидемии путем применения диеты, содержащей 2% холестерин, согласно методическим указаниям Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Москва, 2000). Животные были разделены на 5 экспериментальные группы: 1-я группа животных – контрольная, 2-я группа, получавшая подсолнечное масло (растворитель фитопрепаратов) в течение 2 мес, 3-я группа – в течение 2 мес находилась на холестеринной диете, 4-я группа, получавшая масляный экстракт из корня солодки на фоне холестеринной диеты, 5-я группа, получавшая масляный экстракт из корня лопуха на фоне холестеринной диеты. Масляные экстракты вводили внутривентрикулярно с помощью атравматического зонда в дозе 2,5 г/кг массы тела. Через 8 ч после последнего введения, животных забивали и сыворотке крови определяли содержание холестерина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), инсулина и тироксина с применением стандартизированных наборов. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия достоверности Стьюдента.

Результаты. Установлено, что применение холестеринной диеты у крыс приводило к достоверному увеличению атерогенных липопротеинов – холестерина ($2,776 \pm 0,059$ ммоль/л), триглицеридов ($1,087 \pm 0,031$ ммоль/л), ЛПНП ($2,006 \pm 0,050$ ммоль/л), отно-

сительно показателей в контрольной группе: $1,438 \pm 0,030$, $0,368 \pm 0,017$ и $0,429 \pm 0,020$ ммоль/л соответственно и к снижению антиатерогенных липопротеинов высокой плотности ($0,277 \pm 0,01$ ммоль/л), в контрольной группе – $0,842 \pm 0,011$ ммоль/л. Наряду с этим холестеринная диета вызывала у животных достоверное повышение в сыворотке крови инсулина ($22,56 \pm 0,41$ м/МЕ/л), относительно контрольной группы – $16,56 \pm 0,27$ м/МЕ/л и достоверное снижение тироксина ($88,51 \pm 0,53$ н/гр/л), в контрольной группе – $117,6 \pm 0,99$ н/гр/л. У животных, получавших подсолнечное масло все исследуемые показатели не отличались от контрольной группы. Введение масляного экстракта из корня солодки на фоне холестеринной диеты приводило к достоверному снижению в крови холестерина, триглицеридов, ЛПНП, инсулина и повышению ЛПВП, гормона тироксина: $1,410 \pm 0,044$, $0,393 \pm 0,019$, $0,422 \pm 0,004$ ммоль/л, $16,24 \pm 0,09$ м/МЕ/л и $0,842 \pm 0,011$ ммоль/л, $117,8 \pm 0,19$ н/гр/л, соответственно до контрольных величин. Однако введение масляного экстракта из корня лопуха на фоне холестеринной диеты имело однотипные достоверные изменения исследуемых показателей, что и при введении масляного экстракта из корня солодки, но не приводило эти значения до показателей контрольной группы. При этом полученные результаты при введении масляного экстракта из корня лопуха на фоне холестеринной диеты имели достоверные различия от контрольной группы и содержание в сыворотке крови холестерина соответствовало $2,036 \pm 0,075$ ммоль/л, триглицеридов – $0,603 \pm 0,013$ ммоль/л, ЛПНП – $1,378 \pm 0,054$ ммоль/л, инсулина – $19,92 \pm 0,23$ м/МЕ/л, ЛПВП – $0,329 \pm 0,002$ ммоль/л, гормона тироксина – $101,6 \pm 0,53$ н/гр/л.

Выводы. Масляный фитоэкстракт из корня солодки по сравнению с масляным экстрактом из корня лопуха обладает более выраженным действием на гормональный статус и метаболизм липидов в сыворотке крови крыс при алиментарной гиперхолестеринемии.

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

Изучение гепатопротекторных свойств энтомологических препаратов*

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Кишинев (Республика Молдова)

* В рамках проекта Государственной программы.

Актуальность. Вирусные и токсические гепатиты составляют актуальную проблему гепатологии как в плане диагностики, так и лечения. В последние десятилетия существенно возрастает частота токсических поражений печени, вызванные ксенобиотиками, в том числе промышленными ядами (четырёххлористым углеродом и др.) и лекарствами (ненаркотическими анальгетиками, цитостатиками, антибиотиками, гор-

монами, противотуберкулезными, антигипертензивными и противоаритмическими средствами и др.). Особое внимание обращает увеличение частоты токсических гепатитов, вызванных четыреххлористым углеродом (используемый в различных областях промышленности) и парацетамолом в США, Японии, Англии, Германии, России и др. странах [Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991; Куценко С.А., 2002; Prescott L.F., 2000; Sztajnkrycer M.I. et al., 2001; Marino G. et al., 2001; Grigorescu T., 2004].

В настоящее время арсенал гепатотропных средств существенно пополняется препаратами растительного, животного и синтетического происхождения. Всестороннее и углубленное изучение препаратов данной группы на основе доказательной медицины проводится в соответствии с методическими рекомендациями, позволяющими обосновать их эффективность при поражениях печени токсической и вирусной этиологии. В последние годы представляют интерес препараты энтомологического происхождения, полученные из насекомых на различных этапах развития (кукол, личинки и др.).

Цель — изучение влияния энтомологических препаратов (энтогептина, имугептина и имупурина) на развитие и течение экспериментальных токсических гепатитов.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 240 белых крысах, распределенные на 2 серии. Животным первой серии вводили внутрь в течение недели энтомологические препараты из расчета 500 мг/кг, а на 7 день всем животным внутрибрюшинно вводили однократно четыреххлористый углерод (0,4 мл/кг) и парацетамол (500 мг/кг). На 8 день животным всех групп внутрибрюшинно вводили гексобарбитал в дозе 60 мг/кг и оценивали продолжительность барбитурового сна, а в крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание средних молекул (СРМ) и некротических веществ (НВ). Во второй серии опытов крысам внутрибрюшинно однократно вводили парацетамол (500 мг/кг), а в желудок через зонд энтогептин, имугептин и имупурин в дозе 500 мг/кг в течение 7 и 14 дней. На 8-й и 15-й день в крови определяли активность вышеуказанных ферментов. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Одним из общепринятых тестов исследования гепатотропных средств, согласно методическим рекомендациям, является изучение их влияния на антитоксическую функцию печени путем определения продолжительности гексеналового сна. Сравнительное изучение влияния индукторов или супрессоров микросомальных ферментов печени показали, что 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 3A4, проявляется через 24–48 ч, достигает максимума через неделю и сохраняется в течение нескольких дней или недель после отмены. В то же время проведенные нами исследования показали, 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 бергамотином и дигидробергамотином. Энтогептин, имугептин и имупурин при ежедневном введении в течение 5 и 7 дней проявляли тенденцию к повышению (на 7–8 мин) продолжительности гексеналового сна. Четыреххлористый углерод увеличивал на 6–7 мин продолжительность сна, вызванного барбитуратом короткого действия. Согласно литературным данным данный эффект обусловлен ингибированием цитохрома P-450 изоформы 3A4. В то же время фенобарбитал способен увеличивать гепатотоксичность четыреххлористого углерода за счет активации цитохрома P-450 изоформы 3A4. При введении гепатотоксического яда на фоне предварительного недельного применения энтогептина, имугептина и имупурина длительность гексеналового сна возрастала на 15 и 14 мин соответственно. При внутрибрюшном введении парацетамола продолжительность гексобарбиталового сна незначительно снижалась. Изученные энтомологические препараты не оказывали существенного влияния на данный параметр, вызванный ненаркотическим анальгетиком.

Полученные данные позволяют предположить, что энтомологические препараты энтогептин, имугептин и имупурин способны в некоторой степени снижать активность цитохрома P-450 (изоформы 3A4) 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, имугептина и имупурина. В пользу данного предположения свидетельствуют и факты, что фенобарбитал, известный как типичный индуктор микросомальных ферментов печени, усиливал гепатоксичность четыреххлористого углерода и инактивацию гексенала. Парацетамол практически не изменял продолжительность гексеналового сна, что свидетельствует об отсутствии влияния на систему цитохрома P-450 изоформы 3A4. Энтомологические препараты, при использовании в течение 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 цитохрома P-450 2E1 и в меньшей степени 3A4. Таким образом, энтогептин, имугептин и имупурин могут быть использованы с профилактичес-

кой целью при возможном поражении четыреххлористым углеродом, предупреждая образование активных форм гепатотоксика за счет ингибирования цитохрома P-450 3A4.

При исследовании влияния энтомологических препаратов на развитие экспериментального токсического гепатита, вызванного гепатотропными ядами, при введении четыреххлористого углерода и парацетамола установили, что через 24 ч отмечалось достоверное увеличение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ и содержания НВ, а также незначительное возрастание активности ЛДГ и ЩФ и уровня СРМ. У крыс, получавших в течение недели энтомологические препараты, после введения четыреххлористого углерода, активность АлАТ уменьшалась по сравнению с контрольной группой с $159,09 \pm 23,22$ ед/л до $123,96 \pm 10,86$ (энтогептин), $101,37 \pm 5,83$ (имугептин) и $95,78 \pm 18,08$ ед/л (имупирин) ($p > 0,05$) соответственно. В то же время активность АсАТ уменьшалась незначительно по сравнению с контрольной группой. Исследуемые препараты предотвращали повышение активности ЛДГ и ГГТ. При исследовании содержания СРМ и НВ отметили, что энтомологические препараты не оказывали существенного влияния на уровень СРМ, но снижали концентрацию НВ с $2,66 \pm 0,32$ ед/мл до $2,63 \pm 0,28$ (энтогептин), $2,05 \pm 0,21$ (имугептин) и $2,53 \pm 0,24$ (имупурин) ($p < 0,05$) соответственно.

Предварительное введение в течение недели энтомологических препаратов до воспроизведения токсического гепатита парацетамолом, способствовало снижению активности АлАТ с $179,01 \pm 29,76$ в контрольной группе до $61,7 \pm 8,75$ (энтогептин), $79,33 \pm 9,48$ (имугептин) и $63,8 \pm 7,27$ (имупурин) ед/л соответственно ($p < 0,05$). В то же время активность АсАТ, ГГТ, ЛДГ и ЩФ имела тенденцию к снижению и даже нормализации. Содержание НВ уменьшалась с $2,98 \pm 0,19$ ед/мл в контрольной группе до $2,24 \pm 0,26$ (энтогептин, $p > 0,05$), $2,05 \pm 0,14$ (имугептин, $p < 0,05$) и $2,44 \pm 0,27$ ед/мл (имупурин, $p > 0,05$) соответственно.

Во второй серии опытов изучали влияние энтомологических препаратов на течение экспериментального поражения печени, вызванного парацетамолом. Экспериментальные исследования показали, что на 7-й день после введения токсической дозы ненаркотического анальгетика повышалась активность АлАТ, АсАТ, а также отмечалась тенденция к возрастанию ЛДГ, ГГТ и ЩФ. Через 2 недели после воспроизведения токсического гепатита парацетамолом выявили некоторое снижение активности исследуемых ферментов. Аналогичные данные были отмечены Венгеровским А.И. и соавт. (1991), Lee K.J. et al. (2001), Shankar K. et al. (2003). В то же время содержание указанных ферментов в печени существенно снижалось, что отмечают и ряд других авторов (Wei H.L., Liu G.T., 1997, Najimehdipoor H.I. et al., 2006).

Таким образом, энтомологические препараты оказывали положительное влияние на течение токсического поражения печени, которое выражалось в снижении активности трансaminaз, особенно после двух недельного применения с нормализацией уров-

ня ГГТ, ЛДГ и ЩФ. В то же время исследуемые вещества нормализовали содержание ферментов в печени.

По данным литературы (Куценко С.А., 2002), парацетамол и четыреххлористый углерод вызывают центролобулярное поражение печени с развитием острого некроза и усилением апоптоза. Некроз гепатоцитов может быть обусловлен гепатотропным ядом или его высокореактивным метаболитом; связыванием метаболитов с алкилирующим и ацетилирующим действием с молекулами гепатоцитов; снижением детоксицирующих механизмов; развитием дисбаланса между ферментами участвующие в процессах метаболизма и нарушением иммунной системы

Гепатотоксичность четыреххлористого углерода может быть обусловлена прямым и косвенным действием. Прямое или специфическое действие опосредованно действием самого яда или образованными свободными радикалами ($CCl_3 \cdot$ и $Cl \cdot$) на фосфолипиды мембран гепатоцитов с нарушением их целостности и функций (Куценко С.А., 2002). Образование активных радикалов происходит при участии цитохрома P-450, который может окислять или восстановить четыреххлористый углерод. Данное предположение обосновано тем, что фенобарбитал, индуктор микросомальных ферментов (изоформ 3A4, 2C9, 2E1), усиливает токсичность гепатотропного яда.

Косвенное или вторичное действие четыреххлористого углерода может быть обусловлено активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое повышает проницаемость мембран гепатоцитов с выходом гидролитических и лизосомальных ферментов, нарушением течения метаболических и энергетических процессов.

Токсическое действие парацетамола на печень может быть обусловлено самим препаратом или его промежуточным метаболитом (N-ацетил-п-бензокинонина — НАБК). Механизм гепатотоксичности ненаркотического анальгетика опосредован связыванием препарата или его метаболита с активными группами молекул гепатоцитов (SH-групп и др.), а также способностью активировать ПОЛ (Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991). Данные механизмы реализуются в условиях снижения уровня глутатиона из-за уменьшения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, что приводит к повышенному образованию гепатотоксического метаболита и снижению его связывания с остатками глюкокуроновой и серной кислот.

Энтомологические препараты проявляли положительное действие на токсическое действие парацетамола и в меньшей степени четыреххлористого углерода. В реализации данного эффекта имеют значение несколько механизмов. Особое место, по-видимому, принадлежит аминокислотному составу и пептидам. Среди аминокислот следует отметить роль цистеина, участвующего в синтезе глутатиона, а также в связывании токсического метаболита парацетамола. Аналогичное действие может оказывать и метионин, который превращается в цистеин, а также стимули-

рует процессы сульфатирования путем отдачи сульфат иона (Венгеровский А.И., Саратиков А.С., 1991). Энтогептин, имугептин и имупурин в этом отношении содержат значительные количества указанных аминокислот (Ghicavli et al., 2006). Несомненно и роль таких аминокислот, как триптофан, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая кислота, фенилаланин, серин и др., которые могут быть субстратами для АлАТ, АсАТ, ЛДГ.

Значительную роль в гепатотоксичности парацетамола принадлежит формированию активных радикалов с активацией ПОЛ и снижением активности антиоксидантной системы (Kikkawa R. et al., 2005; Bhattacharjee H., Sil P.C., 2006; Kupeli E. et al., 2006). В этом отношении энтомологические препараты содержат значимые количества водорастворимых антиоксидантов (Ghicavli V. et al., 2006).

Выводы. Проведенные исследования показали, что энтомологические препараты способны оказывать влияние на активность цитохрома Р-450 (изоформы 3А4) печени, замедляя превращение четыреххлористого углерода в активные метаболиты, ответственные за поражение мембран гепатоцитов. Исследуемые препараты в большей степени предупреждают развитие токсического гепатита, вызванного парацетамолом, чем четыреххлористым углеродом. Это, по-видимому, обусловлено их способностью повышать содержание глутатиона в печени и антиоксидантных свойств гепатоцитов, тогда как при воздействии четыреххлористого углерода препараты не предотвращают прямое повреждающее действие яда на гепатоциты. По-видимому, положительный эффект энтогептина, имугептина и имупурина обусловлен входящими в их состав аминокислотами (метионина, цистеина, аргинина, фенилаланина и др.) и водорастворимых антиоксидантов. Они, возможно, предупреждают образование активных радикалов четыреххлористого углерода и парацетамола, а также уменьшают процессы перекисного окисления липидов и повреждение мембран гепатоцитов.

1. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. // Фармакол. и токсикол. – 1991. – Т. 54, № 1. – С. 76–80.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: ВМедА, 2002. – Электрон. опт. диск (CD-ROM)
3. Саратиков А.С. и др. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – Т. 53, № 5. – С. 43–45.
4. Bhattacharjee R., Sil P.C. // Photother. Rer. – 2006, Jul. – Vol. 20, N 7. – P. 595–601.
5. Ghicavli V. et al. // Revista farmaceutica a Moldovei. – 2006, editie speciala. – P. 26–34.
6. Grigorescu T. Tratat de hepatologie. – 2004.
7. Hajimehdipoor H. et al. // J. Pharm. Pharmacol. – 2006, Feb. – Vol. 58, N 2. – P. 277–280.
8. Kikkawa R. et al. // J. Toxicol. Sci. – 2005, Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 61–72.
9. Kupeli E. et al. // J. Ethnopharmacol. – 2006, Feb. 20. – Vol. 106, N 3.
10. Lee K. J. et al. // Cancer Lett. – 2001, Dec 10. – Vol. 174, N 1. – P. 73–81.
11. Marino G. et al. // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2001, Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 38–48.
12. Prescott L.F. // Am. J. Ther. – 2000, Mar. – Vol. 7, N 2. – P. 99–114.
13. Sztajnkrzyer M.I. et al. // Curr. Opin. Pediatr. – 2001, Apr. – Vol. 13, N 2. – P. 177–182.
14. Shvamal S. et al. // J. Ethnopharmacol. – 2006, Apr. – Vol. 16.
15. Shankar K. et al. // Toxicol Sci. – 2003, Jun. – Vol. 73, N 2. – P. 220–234. Epub 2003 Apr. 15.
16. Tran A. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2001, Feb. 1. – Vol. 170, N 3. – P. 145–152.
17. Wei H.L., Liu G.T. // Yaa Hue Xue Bao. – 1997, May. – Vol. 32, N 5. – P. 331–336.

В.И. Гикавый, В.В. Гаврилуца, Н.Г. Бачинский, А.Н. Бачинский

Производное нафтохинона с сочетанным противобактериальным и противогрибковым действием*

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Кишинев (Республика Молдова)

* В рамках проекта Государственной программы.

Актуальность. Создание и внедрение в практику новых эффективных и безопасных противомикробных препаратов связано с синтезом аналогов природных веществ. Одним из таких соединений является юглон, производное 5-гидрокси-1,4-нафтохинона, содержащийся в различных частях грецкого ореха (*Juglans regia L.*) и родственных видов *Juglans nigra* и *Juglans mandshurica maxim* в виде своего предшественника 1,4,5-тригидрокси-нафталена. В последствии было показано, что из производных юглона наиболее активными являются метоксильные, этаноламинные и галогенпроизводные.

Цель – изучение противобактериальной и противогрибковой активности юглона *in vitro*.

Материал и методы. В исследованиях *in vitro* методом последовательных разведений на питательных средах агар определяли антибактериальную активность 0,2% водно-спиртового и бензил-спиртового раствора юглона в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, а также противогрибковое действие в отношении *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*.

Результаты и обсуждение. Юглон в исследуемых формах проявлял высокую антибактериальную активность (в 2–4 раза превосходил стандартный раствор) против грамположительной и грамотрицательной флоры, а также фтеимикотический эффект в отношении изученных грибов. При этом наблюдались незначительные различия между минимальными бактериостатическими и бактерицидными концентрациями. Проявление антибактериальных и антимикотических свойств юглона и других природных нафтохинонов связывают с наличием карбонильных групп. Возможно в его основе лежит взаимодействие с сульфгидрильными группами ферментов, приводящее в частности к торможению активности сукцинатдегидрогеназы и нарушению процессов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Высказывается предположение об антагонистическом действии производных 1,4-нафтохинона в отношении витамина К, участвующего в образовании АТФ в клетках ряда плесневых грибов. Производные нафтохинона могут служить акцепторами электронов и кофакторами окисления НАДФ(Н) в дыхательной цепи, выступая в этих процессах как кондукторы убихинонов. Следствием подавления синтеза АТФ и окисления НАД(Н) и НАДФ(Н)

является в конечном итоге нарушение процесса дыхания микробной клетки. У дрожжевых клеток нафтохиноны подавляют анаэробную фазу дыхания, особенно в присутствии кислорода воздуха.

Выводы. Полученные данные позволяют утверждать, что противомикробная и противогрибковая активность юглона определяется содержащимся в нем производным 5-гидрокси 1,4-нафтохинона.

И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов

Математическое моделирование процесса диспергирования фармацевтических субстанций методом быстрого расширения сверхкритических растворов

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» (Россия)

Сверхкритические флюидные технологии открывают большие возможности для создания новых материалов медицинского назначения и лекарственных форм нового поколения, причем наиболее интенсивно исследуется возможность их использования для микронизации фармацевтических субстанций. Технологии микронизации лекарственных препаратов на основе сверхкритических флюидов обладают рядом преимуществ перед традиционными методами измельчения, в частности, позволяют получать однородные частицы с определенными физико-химическими свойствами. Одним из самых перспективных методов для производства микро и наночастиц является процесс быстрого расширения сверхкритических растворов (RESS метод). В данном методе исходное сырье в начале растворяется в сверхкритическом растворе, а затем расширяется в канале постоянного сечения в атмосферные условия. Где сверхкритических растворитель превращается в газ, а растворенное вещество – фармацевтическая субстанция осаждается в виде микронных, субмикронных и наночастиц. Меняя режимные параметры процессы, можно управлять средним размером частиц. Данный факт дает возможность выполнения энерготехнологической оптимизации RESS процесса, которая требует сопряженного теоретического и экспериментального исследования.

В настоящей работе поток сверхкритического раствора в расширительном устройстве постоянного сечения рассматривается одномерным и установившимся. Так как расширение происходит очень быстро ($\tau < 10^{-5}$ с), а для теплообмена требуется гораздо больше времени, процесс истечения рассматривается как адиабатический.

Динамика процесса расширения из резервуара большого диаметра через микроканал с постоянным сечением, с учетом трения описывается в виде системы уравнений: сохранения массы (1), импульса (2) и энергии (3):

$$U \frac{d\rho}{dx} + \rho \frac{dU}{dx} = 0, \quad (1)$$

$$\rho U \frac{dU}{dx} + \frac{dP}{dx} = \frac{-2fU^2\rho}{D}, \quad (2)$$

$$\frac{\rho U}{\mu} \frac{dh}{dx} - U \frac{dP}{dx} = \frac{2fU^2\rho}{D}, \quad (3)$$

где U – скорость, ρ – плотность, P – давление, f – фактор трения, D – диаметр сопла, μ – молекулярная масса растворителя, h – молярная энтальпия, x – расстояние вдоль устройства расширения.

Термодинамические свойства бинарного раствора CO_2 – растворенное вещество можно описать уравнением состояния Пенга–Робинсона [1]:

$$P = \frac{RT}{v} - \frac{a_m}{v^2 + 2vb_m - b_m^2}, \quad (4)$$

где T – температура, R – универсальная газовая постоянная, v – молярный объем, a_m и b_m константы, которые находятся по правилу смешения Ван-дер-Ваальса [2]:

$$a_m = \sum_i^n \sum_j^n y_i y_j a_{ij}, \quad (5)$$

$$b_m = \sum_i^n y_i b_i, \quad (6)$$

$$a_{ij} = (1 - k_{ij}) \sqrt{a_i a_j}, \quad (7)$$

где y_i – мольная доля i -го компонента, k_{ij} – параметр бинарного взаимодействия, который определяется как функция от температуры:

$$k_{ij} = A_0 + B_0 T. \quad (8)$$

Параметры A_0 и B_0 находятся минимизацией отклонений экспериментальных данных от расчетных.

Константы a_i и b_i находятся следующим образом:

$$b_i = 0,0778 \frac{RT_{ci}}{P_{ci}}, \quad (9)$$

$$a_i = a(T_{ci}) a(T_{ci}, \omega_i), \quad (10)$$

$$a(T_{ci}) = 0,45724 \frac{R^2 T_{ci}^2}{P_{ci}}, \quad (11)$$

$$a(T_r, \omega_i) = [1 + \beta_i (1 - T_{ri}^{0,5})]^2, \quad (12)$$

где T_{ci} , P_{ci} – критическая температура и давление i -го компонента; T_{ri} – приведенная температура (T/T_{ci}); $\beta_i = 0,3446 + 1,54226 \omega_i - 0,26992 \omega_i^2$, здесь ω_i – фактор ацентричности i -го компонента.

Мольная доля растворенного твердого вещества в сверхкритическом CO_2 находится по уравнению [2]:

$$y_i = \frac{P_i^S}{P \Phi_i} \exp \left(V_i^S \frac{P}{TR} \right), \quad (13)$$

где P_i^S – давление насыщенного пара растворенного вещества при данной температуре, V_i^S – молярный объем растворенного вещества, Φ_i – летучесть.

Уравнение (4) может быть записано в дифференциальной форме:

$$dP = \left(\frac{\partial P}{\partial T} \right)_r dT + \left(\frac{\partial P}{\partial T} \right)_T dr. \quad (14)$$

Уравнения (1)-(3), (13) приводятся к виду обыкновенных дифференциальных уравнений [1]:

$$\frac{dY}{dx} = F\{Y\}, \quad (15)$$

где Y является множеством переменных $\{P, T, U, \rho\}$.

Система из четырех связанных дифференциальных уравнений (15) с известными начальными (P_0, T_0, U_0, ρ_0) и геометрическими (D, L) условиями решается вдоль оси расширения методом Рунге-Кутты четвертого порядка. Из начальных условий известны P_0, T_0 , длина L и диаметр D капиллярного канала. Плотность перед входом в капиллярный канал находится путем решения уравнения состояния Пенга-Робинсона методом Ньютона-Рафсона. В нашем случае поток флюида расширяется в канале с постоянным сечением. Такое течение является дозвуковым. В канале с постоянным сечением максимальная скорость потока достигается в выходном сечении расширительного устройства, где согласно газодинамике число Маха (отношение скорости потока к скорости звука в данных условиях) равняется единице. Поэтому подбирается соответствующее значение начальной скорости U_0 , чтобы в конце канала число Маха равнялась единице. Скорость звука вычисляется следующим образом:

$$C = \sqrt{\left(\frac{\partial P}{\partial r} \right)_S}. \quad (16)$$

Для тестирования гидродинамики нашей модели проведено сравнение расчетной температуры на выходе из микроканала с экспериментальными значениями, представленными в работе [1]. Как показали результаты моделирования, данная модель достаточно хорошо описывает гидродинамику процесса расширения.

Моделирование образования и роста частиц в пределах устройства расширения в результате пересыщения сверхкритического раствора происходит за счет двух явлений: образования критических зародышей, способных к дальнейшему росту и конденсации одиночных молекул на поверхности критических зародышей и на поверхности растущих частиц. Предполагается, что зародышеобразование и конденсация частиц сферической формы протекает равномерно в каждой точке расширяющегося флюида.

Для определения скорости образования критических зародышей используем уравнение [3]:

$$I = 2N_2 \frac{P y_2}{\sqrt{2} \rho m_2 L^{-1} k T} \sqrt{\frac{S(n_i^S)^2}{k T}} \exp \left\{ -\frac{16\rho}{3} \left(\frac{S(n_i^S)^{2/3}}{k T} \right)^3 \left[\frac{1}{\text{Ln} S - y_2 K_2^q} \right]_T \right\}, \quad (17)$$

где m_2 – молекулярная масса фармацевтической субстанции; V_2^s – молекулярный объем в твердой фазе ($V_2^s = m_2 / \rho' \cdot 3L$; L – число Авогадро; ρ' – плотность фармацевтической субстанции в конденсированном состоянии); N_2 – концентрация растворенного вещества во флюидной фазе; y_2 – фактическая мольная доля растворенного вещества во флюидной фазе; y_2^{eq} – равновесная мольная доля растворенного вещества во флюидной фазе; S – величина пересыщения ($S = y_2 / y_2^e$); K – коэффициент кристаллизации; σ – поверхностное натяжение на границе флюид – твердое вещество; k – константа Больцмана.

Размер критических ядер g^* рассчитывается по уравнению [3]:

$$g^* = \frac{32\rho}{3} \left[\frac{S(n_2^S)^{2/3}}{k T} \right]^3 \left[\frac{1}{\text{Ln} S - y_2 K_2^q} \right]^2 \quad (18)$$

Радиус критических ядер находится по уравнению [3]:

$$r^* = 2 \left[\frac{S n_2^S}{k T} \right] \left[\frac{1}{\text{Ln} S - y_2 K_2^q} \right] \quad (19)$$

Конденсация одиночной молекулы на g – мерной сферической частице определяется уравнением:

$$g_{i(i+1)} = g^*(T_j, P_j), \quad (25)$$

$$F(g) = (48\rho^2vg_2^S)^{1/3}D(N_2 - N_2^q(g)) \left(\frac{I + Kn}{I + 1,7Kn + 1,333Kn} \right), \quad (20)$$

где, N_{ij} – количество частиц, T_j – температура в секции j , P_j – давление в секции j , τ_j^{sec} – время прохождения секции j , v_j^{sec} – объем секции j .

Рост частиц в пределах секции за счет конденсации запишется в виде:

где g – количество молекул в частице, $N_2^{eq}(g)$ – равновесная концентрация на поверхности сферической g размерной частицы.

Коэффициент диффузии D растворенного вещества в сверхкритическом растворителе находится по уравнению:

$$g_{ij} = F(g_{(j-1)i}). \quad (26)$$

Из уравнений (24) и (25) можно получить зависимость диаметра частицы от количества молекул:

$$D = 7,4 \times 10^{-15} \frac{TM^{1/2}}{\mu\nu^{0,6}}, \quad (21)$$

$$D_i(g_i) = 2 \times \sqrt[3]{\frac{3g_i v_2^S}{4\pi}}. \quad (27)$$

где D измеряется в $m^2 \text{сек}^{-1}$, M (г моль⁻¹) молекулярный вес растворителя; μ (кг м⁻¹ сек⁻¹) – вязкость чистого растворителя; ν (см⁻³ моль⁻¹) – молярный объем твердого растворенного вещества.

Число Кнудсена находится по уравнению:

Из последней секции, когда j принимает максимальное значение, рассчитывается итоговый фракционный состав частиц:

$$Kn = \frac{\lambda}{d\rho}, \quad (22)$$

$$D_i = D_i(g_{ji}) \text{ и } N_i = N_{ji}, \quad (28)$$

где λ – средний путь свободного пробега молекул, который определяется по уравнению:

Средний размер частиц рассчитывается следующим образом:

$$\lambda = \frac{\mu}{\rho} \left(\frac{\pi m_1}{2kT} \right)^{1/2}, \quad (23)$$

$$D_p = \frac{\sum_{i=1}^n D_i N_i}{\sum_{i=1}^n N_i}. \quad (29)$$

где ρ – плотность растворителя; m_1 – молекулярная масса растворителя;

При расчете динамики роста частиц путь расширения сверхкритического раствора разбивается на элементарные объемы (секции), в пределах которых остаются постоянными температура, давление, плотность и скорость. В каждой секции в связи с пересыщением параллельно происходит образование новых частиц и рост существующих частиц за счет конденсации. Переход к следующей секции приводит к образованию новой фракции частиц. Если, i – порядковый номер фракции частиц, j – порядковый номер секции, тогда уравнение динамики образования новых частиц запишется следующим образом:

Оптимизация расчетной модели сводится к нахождению подгоночных параметров A_0 и B_0 в уравнении (8). Для этого проводится минимизация функции ошибок по размеру частиц:

$$N_{i(i+1)} = N^*(T_j, P_j)\tau_j^{sec} v_j^{sec}, \quad (24)$$

$$F = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (D_p^{расч} - D_p^{экс})^2}{N^{экс}}}. \quad (30)$$

где $N^{экс}$ – количество экспериментальных точек.

При численном исследовании влияния режимных параметров на размер частиц неизвестным является

коэффициенты A_0 и B_0 в уравнении (8). Так же в литературе отсутствуют данные о поверхностном натяжении на границе сверхкритический флюид – фармацевтическая субстанция. Поэтому при моделировании мы фиксировали при расчетах несколько значений поверхностного натяжения.

Результаты показали, адекватность математической модели при описании влияния температуры устройства расширения на размер частиц. Увеличение температуры насытителем приводит к уменьшению размера частиц, а увеличение значения поверхностного натяжения к увеличению размера частиц. Влияние значения поверхностного натяжения с увеличением температуры уменьшается.

Также математическая модель позволяет описывать фракционный состав полученной фармацевтической субстанции, пики распределения частиц по размерам совпали, а во второй фракции имеется небольшое смещение расчетных значений в правую сторону.

1. Tom J.W., Debenedetti P.G., Jerome R.J. Supercritical fluids // J. Supercritical Fluids. – 1994. – N 7. – P. 9–29.
2. Гильмутдинов И.М., Сабирзянов А.Н., Гумеров Ф.М. Влияние плотности растворителя и геометрии канала на морфологию и размер получаемых микрочастиц в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2008. – № 1. – С. 43–49.
3. Kwauk X., Debenedetti P.G. Mathematical modeling of aerosol formation by rapid expansion of supercritical solutions in a converging nozzle // J. Aerosol Sci. – 1993. – Vol. 24, N 4. – P. 445–469.

**Т.В. Кабанова, Р.И. Мустафин, А.В. Буховец,
И.И. Семина, В.Р. Гарипова, Ш.Ф. Насибуллин**

Новые системы контролируемой доставки диклофенака натрия в область толстого кишечника на основе поликомплексных матричных систем с использованием Carbopol® и Eudragit® EPO

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Актуальность. На сегодняшний день в современной фармакотерапии возникла явная потребность в лекарственных препаратах с контролируемой системой доставки, которые обеспечивают селективное высвобождение активных веществ в определенной части желудочно-кишечного тракта. Стратегически наиболее важным, с этой точки зрения, является нижние отделы желудочно-кишечного тракта, особенно толстый кишечник, где происходит всасывание большей части известных сегодня лекарственных веществ.

Цель. Ранее нами были синтезированы и изучены поликомплексы, образованные редкосшитой полиакриловой кислотой, выпускаемой под торговой маркой Carbopol® и сополимером катионного типа Eudragit® EPO. Целью настоящего исследования явилась биофармацевтическая оценка поликомплексной матричной системы, содержащей диклофенак натрия (ДН).

Материал и методы. В качестве объектов исследования использовали синтезированный нами интерпо-

лиэлектролитный комплекс Carbopol®/Eudragit® EPO; модельного лекарственного вещества с оптимальной зоной всасывания в толстом кишечнике – ДН «Sigma» (Бельгия); референтный лекарственный препарат – «Вольтарен® ретард» (ВР), производства компании «Novartis» (Швейцария).

Изучение кинетики высвобождения ДН проводили на приборе «Вращающаяся корзинка» в средах, имитирующих продвижение матриц по желудочно-кишечному тракту – 0,1 М раствор соляной кислоты (рН=1,2) и фосфатные буферные растворы (рН=5,8, 6,8 и 7,4); объем среды растворения – 900 мл; скорость вращения корзинки – 100 об/мин; температура среды – $37 \pm 0,5$ °С. Количественно ДН определяли УФ-спектрофотометрически при длине волны 276 нм на приборе «Lambda 25» (Perkin Elmer, Германия).

Исследования всасывания ДН *in vivo* проводили в экспериментах на животных (кролики). Утром натощак кроликам давали таблетку, после чего осуществляли забор крови с интервалом 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа. Образцы сыворотки реэкстрагировали и после центрифугирования щелочной реэкстракт использовали для определения концентрации ДН методом ВЭЖХ. Измерения проводились на хроматографе «Perkin Elmer 200 series» с УФ-детектором.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том кинетика высвобождения ДН в случае таблеток «Вольтарена® ретард» существенно отличается от анализируемого полимерного комплекса, демонстрируя постоянное и монотонное повышение концентрации лекарственного вещества по мере роста значений рН сред растворения вплоть до окончания эксперимента. Согласно известной классификации профилей модифицированного высвобождения (9 типов), такой профиль характеризуется понятием «замедленный» (delayed/sustained) и используется при создании систем с пролонгированным высвобождением (lag-time ≈ 1 ч). В то же время профиль высвобождения из комплекса Carbopol®/Eudragit® EPO, обеспечивающий отсутствие высвобождения в первые 3 ± 1 часа, позиционируется как кишечный (intestinal) тип. Таким образом, выявленные различия в профилях высвобождения ДН из синтезированного нами носителя и «Вольтарена® ретард» *in vitro*, позволяют предположить и различное поведение обеих систем при тестировании их в экспериментах на животных *in vivo*.

Как показали результаты экспериментов на животных, профиль изучаемой поликомплексной системы характеризуется значительно большей площадью под фармакокинетической кривой (AUC), причем максимальная концентрация в крови наблюдается через 8 ч, что обеспечивает бимодальное высвобождение – выход второй, большей дозы ДН из системы непосредственно в толстый отдел кишечника и предполагает создание желаемой хронофармакологической системы с постепенным нарастанием концентрации лекарственного вещества в крови через определенный интервал времени от начала приема.

Выводы. Таким образом, сравнительная биофармацевтическая оценка между «Вольтареном® ретард» и поликомплексной матричной системы показала, что разработанная конструкция пероральной система доставки не уступает Вольтарену® ретард по основным фармакокинетическим параметрам, характеризуется высоким показателем относительной биодоступности и обеспечивает требуемую, локализованную в толстый отдел кишечника, доставку, что подтверждает перспективность синтезированного нами нового полимерного носителя.

**И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов,
А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов**

Диспергирование фармпрепаратов до микро- и наноразмеров методом быстрого расширения сверхкритических растворов

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет»

Актуальность. Получение фармацевтических субстанций в виде частиц с микронными и субмикронными размерами является одним из перспективных направлений создания новых высокоэффективных лекарственных форм. Размер частиц определяет размеры поверхности, которые в свою очередь контролируют скорость растворения и действие лекарства. Микро- и наноформы фармпрепаратов обладают уникальными свойствами и преимуществами, открывающими новые перспективные подходы к терапии самых различных заболеваний. Прежде всего, микронизация позволяет существенно повысить скорость растворения гидрофобных фармпрепаратов в водных средах. Часто этот эффект неточно определяют как повышение растворимости. Очевидно, что для достижения терапевтического эффекта малорастворимые в водной среде лекарственные препараты должны применяться в высоких дозах, что обуславливает их нежелательное побочное действие, представляющее серьезную проблему в случае сильнодействующих противоопухолевых, гормональных, противовоспалительных, противогрибковых препаратов и антибиотиков. Тонкое измельчение до частиц, размеры которых не превышают нескольких микрон, позволяет значительно повысить скорость растворения в водных средах, всасывание и биодоступность. Разработка новых технологий микронизации фармацевтических субстанций представляет чрезвычайный интерес также для создания специальных высокоэффективных лекарственных форм, контролирующих концентрации фармпрепаратов в организме и обеспечивающих постепенное высвобождение действующего начала. Кроме того, микронизация является важнейшим условием создания лекарственных форм, пригодных для аэрозольного применения. Привлекательность ингаляционной терапии обусловлена быстрой абсорбцией препарата, минимизацией системных побочных эффектов.

Размер частиц ингаляционной лекарственной формы определяется целями терапии. Например, для респираторного введения требуется размер частиц более 4–6 мкм при предпочтительном трахеобронхиальном введении – 6–8 мкм, а для достижения альвеолярной сорбции размер частиц должен составлять 2–4 мкм. Таким образом, разработка технологий получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций представляет важную и актуальную задачу современной фарминдустрии.

Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии открывают большие возможности для создания новых материалов медицинского назначения и лекарственных форм нового поколения, причем наиболее интенсивно исследуется возможность их использования для микронизации фармацевтических субстанций. Технологии микронизации лекарственных препаратов на основе сверхкритических (СК) флюидов обладают рядом преимуществ перед традиционными методами измельчения, в частности позволяют получать однородные частицы с определенными физико-химическими свойствами. Одним из самых перспективных методов для производства микро и наночастиц является процесс быстрого расширения сверхкритических растворов. В процессе RESS, чтобы получить вещество, сначала необходимо растворить его в сверхкритическом растворителе, обычно CO₂, затем сверхкритический раствор расширяется через сопло или капилляр с малым диаметром. Отличительная черта процесса RESS это высокая степень пресыщения (отношение мольной фракции растворенного вещества при температуре и давлении экстракции к равновесной мольной фракции и при данной температуре и давлении) и гомогенизации, полученного из-за быстрого расширения сильносжатой сверхкритической смеси. Высокое пресыщение введет к образованию маленьких частиц, а гомогенизация, обеспечивает узкий диапазон распределения размера частиц. В данной статье было рассмотрено диспергирование фарм. препаратов методом RESS, а именно ацетилсалициловой кислоты, метилпарабен (метилпарагидроксibenзоата), доксазозин мезилата до микро и наноразмеров. Выбор обуславливается растворимостью препаратов в диоксиде углерода, что является основным ограничением использования метода RESS, а также интересом крупных фармацевтической компании «Татхимфармпрепараты» к измельчению до микро- и наноразмеров.

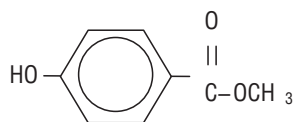
Материал и методы. Для проведения опытов в настоящей работе использована модернизированная установка RESS-100 фирмы Thar Technologies Inc. Установка RESS100 включает в себя: насос высокого давления, теплообменник охлаждения, электронагреватель, насытитель со смотровым окном и мешалкой, устройство расширения, сборник частиц, систему контроля и защиты. Установка обладает следующими техническими характеристиками: рабочее давление 60–600 бар (с мешалкой до 400 бар); номинальный расход сверхкритического растворителя 50 г/мин (пиковое значение расхода может достигать

100 г/мин); рабочая температура от комнатной до 120 °С. Для получения наночастиц расширение проводилось в водную среду. Что позволяет с одной стороны уменьшить средний размер получаемых частиц, так как уменьшается процесс агломерации. С другой стороны водная среда применяется в качестве уловителя наночастиц.

В настоящей работе в качестве осаждаемого вещества для пробных опытов используется фармацевтический препарат ацетилсалициловая кислота с чистотой 99% хорошо растворяющийся в сверхкритическом диоксиде углерода.

В основной серии опытов в качестве осаждаемого материала использовался Метилпарабен (метилпарагидроксibenзоат). Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в спирте 95%, эфире, ацетоне, очень мало растворим в воде. Химическое название: метиловый эфир 4-гидроксibenзойной кислоты. Эмпирическая формула: $C_8H_8O_3$. Температура плавления от 126 до 130 °С. Температура вспышки 174 °С, температура воспламенения 175 °С, температура самовоспламенения 559 °С, аэрозоль взрывоопасна: нижний предел воспламенения 40 г/м³ (дисперсность менее 100 мкм).

Структурная формула:



Доказозин мезилат 4-амино-2-[4-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиазепин-2-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксиназолина метансульфонат

Эмпирическая формула: $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3H$. Молекулярная масса: 547,6.

В качестве растворителя в процессе RESS используется диоксид углерода с чистотой 99% (ГОСТ 8050-85).

Методика исследования размеров и морфологии частиц

Микронные частицы проанализированы на оптическом микроскопе МИНИМЕД-501 и обработаны в пакете программ AxioVision Rel. 4.8. Полученные субмикронные и наночастицы проанализированы по аттестованной методике на СЭМ модели Multi Mode V фирмы Veeco. И методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) при помощи микроскопа-микроанализатора ЭММА-4

Результаты. В настоящей работе на установке RESS-100 была проведена серия экспериментов по получению частиц ацетилсалициловой кислоты. В опытах изменялся один из параметров, а остальные оставались постоянными, что позволило определить влияния конкретного параметра на размер и дисперсность частиц. Получены частицы размером до 3, 2 мкм. Размер частиц ацетилсалициловой кислоты меняется значительно при изменении температуры

устройства расширения. При этом увеличении температуры сопла приводит к уменьшению размера частиц, при увеличении температуры насытителя размер частиц уменьшается, но изменения более плавные.

Опыты с метилпарабеном были проведены в широком интервале температур и давлений (температура насытителя от 40 до 90 °С, температура сопла от 60 до 110 °С, давление от 15-35 МПа) с соплами различной геометрии, с отношением длины сопла к диаметру отверстия сопла (L/D): 200/150; 300/80; 300/50; 800/80 мкм. Получены частицы метилпарабена размером от 30 нм до 3 мкм. Результаты диспергирования метилпарабена показали, что с увеличением температуры сопла, насытителя, а также при увеличении давления в системе размеры получаемых частиц уменьшаются.

Эксперименты по получению частиц доказозина мезилата проводились в водную среду. Средний размер полученных частиц находится в пределах от 20 до 360 нм. Результаты показали, что не прослеживается четкой зависимости изменения размеров частиц доказозина мезилата с изменением параметров процесса, все размеры находятся в пределах 360 нм. Самые маленькие размеры частиц получены при небольших значениях температуры реактора, давления в системе, температуры.

Выводы

Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии открывают большие возможности для создания новых материалов медицинского назначения и лекарственных форм нового поколения, причем наиболее интенсивно исследуется возможность их использования для микронизации фармацевтических субстанций.

Осуществлена экспериментальная реализация метода RESS применительно к задаче диспергирования фармацевтических препаратов. Установлена возможность управлять размером частиц, варьируя давление в системе и температуру в насытителе, устройстве расширения.

1. Kayrak D., Akman U., Hortac O. Micronization of Ibuprofen by RESS // J. Supercritical Fluids. – 2003. – Vol. 26. – С. 17–31.
2. Кузнецова И.В., Гильмутдинов И.М., Хайрутдинов В.Ф. и др. Диспергирование фармацевтических, полимерных материалов с использованием сверхкритических флюидных сред // Вестн. КГТУ. – 2010. – № 2. – С. 321–328.

Р.И. Мустафин, Т.В. Кабанова, А.В. Буховец, И.И. Семина, В.Р. Гарипова, Ш.Ф. Насибуллин

Уникальные системы контролируемой доставки лекарственной субстанции на основе интерполимерных комплексов

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава» (Россия)

Исследованиями в области создания пероральных носителей, обеспечивающих направленный транспорт

лекарственных веществ к месту, соответствующему оптимальной зоне их всасывания на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), занимаются многочисленные научные группы по всему миру. Однако введение новых синтетических полимерных соединений сопряжено с риском непредсказуемой токсичности их в организме, что обусловлено, как правило, остаточным содержанием мономеров, органических растворителей и образующихся в процессе метаболических превращений олигомерных фрагментов полимерных цепей чуждой для организма природы.

Решением проблемы является поиск полимерных носителей, регулирующих длительность и локализацию действия лекарственных веществ и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям. В этой связи последние достижения химии высокомолекулярных соединений в комплексе с современной фармацевтической наукой позволили выявить новый класс носителей – интерполимерные комплексы (ИПК), уникальные физико-химические свойства которых предоставляют широкие возможности для их использования при создании новейших лекарственных форм. ИПК представляют продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул: доноров и акцепторов протонов (ИПК, стабилизированные кооперативной системой водородных связей) и противоположно заряженных полиионов (интерполиэктролитные комплексы – ИПЭК).

Основным научным направлением нашей группы является разработка и синтез ИПК на основе полимеров, широко используемых в фармацевтической технологии, с целью создания уникальных систем с контролируемой доставкой лекарственных веществ.

Объектами исследования являются полимеры, применяемые в технологии пероральных лекарственных форм, как синтетические: (мет)акриловые сополимеры, выпускаемые немецким концерном «Evonik Rexim GmbH» («Degussa», Rexim Pharma) под общим названием эудрагиты (Eudragit®); редкосшитая полиакриловая кислота, под торговым названием Carbopol® различных марок, так и природного происхождения – хитозан, альгинат натрия, пектин.

Для исследования синтезированных нами поликомплексов использовали комплекс физико-химических (турбидиметрия, вискозиметрия, гравиметрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ, ДСК-МТ) и биофармацевтических (изучение диффузионно-транспортных свойств; фармакокинетические исследования) методов.

Синтез осуществлялся смешением растворов полимеров при фиксированном значении pH и при различных мольных соотношениях сополимеров, но неизменной плотности их заряда, т.е. постоянной реакционной способности реагирующих макромолекулярных компонентов. В результате были получены и охарактеризованы поликомплексы, эквимольные по составу в сравнении с индивидуальными сополимерами, их физическими смесями того же состава. Методами ДСК-МТ, ИК-спектроскопии и элементного анализа доказана их химическая однородность,

полная совместимость и индивидуальность, а также установлены характеристические составы. Следует отметить, что все образцы синтезированных ИПЭК характеризуются наличием только одной T_c .

Как известно, предопределить применимость новых полимерных соединений в качестве носителей лекарственных веществ можно по результатам изучения их набухающей способности в средах, имитирующих ЖКТ. По результатам проведенных исследований все полученные поликомплексные системы можно охарактеризовать как pH-чувствительные. Исследование кинетики высвобождения модельного лекарственного вещества (диклофенака натрия) проводили в условиях, моделирующих ЖКТ. В ходе исследований было выявлено, что, изменяя условия синтеза поликомплексных матричных систем, можно получить носители, обеспечивающие различные типы профилей высвобождения лекарственных веществ, что открывает возможности создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами.

В.Г. Никитин, И.Ф. Фаляхов, Р.З. Гильманов, Ф.Г. Хайрудинов

Разработка рационального метода получения 3-хлор-4-морфолино-1,2,5-тиадиазола – ключевого продукта в синтезе эффективного противоглаукомного препарата тимолола

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» (Россия)

Актуальность. 3-Хлор-4-морфолино-1,2,5-тиадиазол является базовым синтоном в технологии получения (-)-1-(трет-бутиламино)-3-(4-морфолино-1,2,5-тиадиазолил-3-окси)-2-пропанола или тимолола.

Тимолол нашел широкое применение в офтальмологии для лечения глаукомы [1–3]. Препарат выпускается фармацевтическими фирмами США, Великобритании, Германии, Франции [1]. В России тимолол не производится. В этой связи создание отечественного производства тимолола является актуальной задачей.

Существуют 2 основных способа получения субстанции, которые представлены схемой на рис. 1 (а, б).

Анализ обеих схем показывает, что при формировании 1,2,5-тиадиазольного цикла в молекуле тимолола обязательным реагентом в обоих вариантах технологии является 3-хлор-4-морфолино-1,2,5-тиадиазол (ХМТ). Поэтому, разработка доступного метода получения ХМТ является первоочередной задачей. Существует способ получения ХМТ [2, 4], основанный на следующих превращениях (рис. 2).

Сущность метода получения ХМТ заключается в первоначальном образовании 1,2,5-тиадиазольного цикла в виде 3,4-дихлор-1,2,5-тиадиазола (ДХТ) и в последующей замене одного атома хлора на морфолиновый фрагмент. По литературным данным [2, 4],

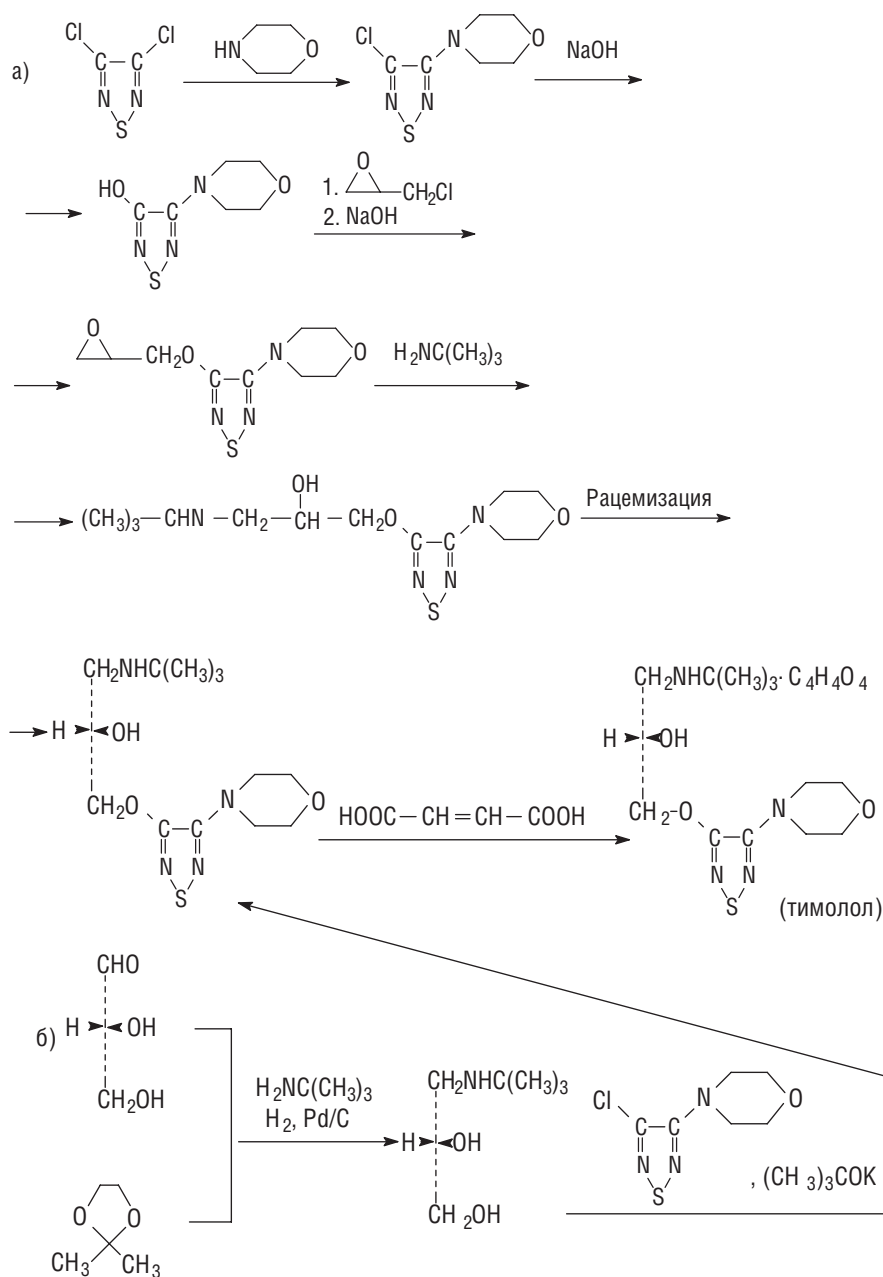


Рис. 1

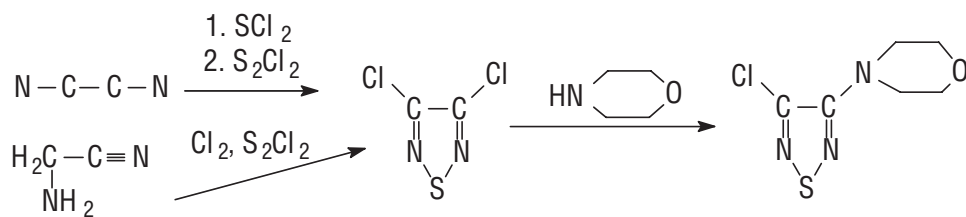


Рис. 2

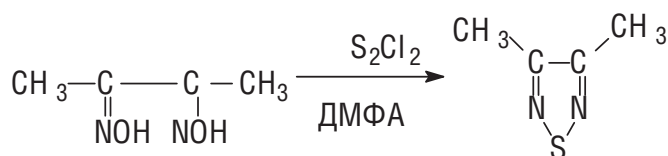


Рис. 3

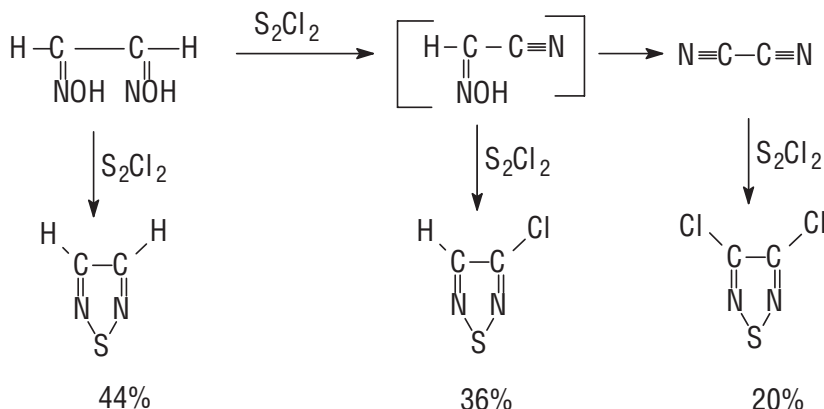


Рис. 4

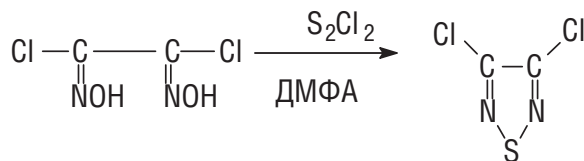


Рис. 5

взаимодействие ДХТ с морфолином протекает гладко. Выход ХМТ составил 95–97%.

При обработке дициана двуххлористой серой в присутствии тетраэтиламмоний хлорида в ДМФА при температуре $-30\text{ }^\circ\text{C}$ ДХТ образуется с выходом 88%. Несмотря на высокий выход ДХТ, данный способ не пригоден для реализации ввиду отсутствия производства дициана и его высокой токсичности.

Второй метод получения ДХТ [5] заключается в обработке бисульфата 2-аминоацетонитрила хлором и однохлористой серой в среде ДМФА. Однако отсутствие производства 2-аминоацетонитрила делает этот способ также малодоступным.

В обзорной статье Вайнштока [5] описано несколько примеров получения 1,2,5-тиадиазолов из вицинальных глиоксимов. Так, при взаимодействии диметилглиоксима с четырехкратным избытком однохлористой серы в ДМФА при $20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч образуется 3,4-диметил-1,2,5-тиадиазол (рис. 3).

Взаимодействие незамещенного глиоксима с однохлористой серой в ДМФА также приводит к образованию 1,2,5-тиадиазольного цикла.

Однако это взаимодействие сопровождается дегидратацией альдоксимных групп до нитрильных и, в связи с этим, наряду с 1,2,5-тиадиазолом, образуются его галоидпроизводные (рис. 4).

Принимая во внимание, что синтез 1,2,5-тиадиазолов взаимодействием вицинальных глиоксимов с монохлористой серой, вполне реальная технология, нами была изучена возможность синтеза ДХТ и ХМТ на основе монохлорглиоксима (МХГ) и дихлорглиоксима (ДХГ).

При обработке ДХГ трехкратным избытком монохлористой серы в среде ДМФА при температуре $50\text{ }^\circ\text{C}$ был получен дихлортиадиазол с выходом 15–20% (рис. 5).

Следует отметить, что 3,4-дихлор-1,2,5-тиадиазол оказался очень летучим соединением, что, несомненно, осложняло работу с этим продуктом. Наиболее результативными оказались исследования по синтезу целевых продуктов на основе монохлорглиоксима (МХГ) (рис. 6).

При обработке МХГ двумя молями морфолина в среде диэтилового эфира при температуре $15\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$ гладко образуется хлорморфолиноглиоксим (ХМФГ). Выход составляет 83–85%.

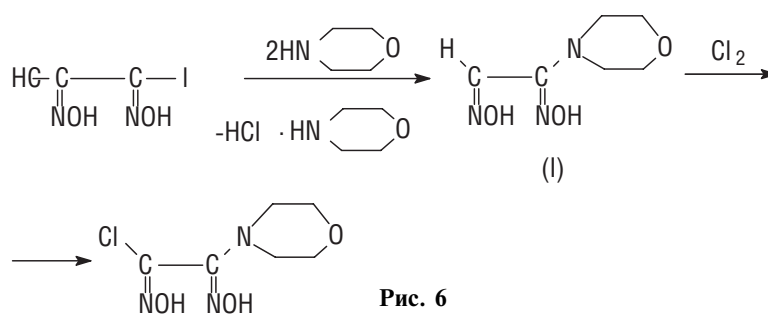


Рис. 6

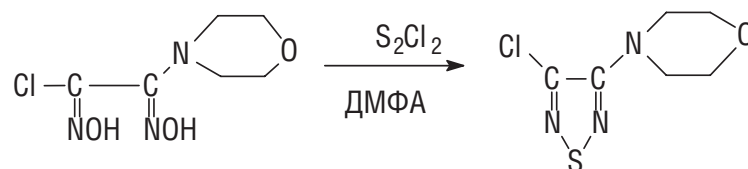


Рис. 7

В дальнейшем была исследована реакция циклизации ХМФГ до ХМТ.

При взаимодействии ХМФГ с трехкратным избытком однохлористой серы образуется ХМТ с выходом 55–60%.

По физико-химическим характеристикам ХМТ полностью идентичен препарату, полученному известным способом [2].

Таким образом, на основе доступного реагента хлорглюксима разработан технологический процесс получения хлорморфолиногиадиазола, что открывает выход на эффективный противоглаукомный препарат «тимолол».

1. Pharmazeutische Wirkstoffe. Sinesen. Patente Anwendungen. Von A. Kleeman und J. Engel. 2, neubear-beileitete und erweiterte Auflage. – Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 1982. – P. 889.
2. Weinstock L.M., Milvey D.M., Tull R. // J. Org. Chem. – 1976. – N 19. – P. 3121–3124.
3. Пат. США, 4521414. РЖХим, (1986), 2099П.
4. Пат. США, 36 19370 (1971). РЖХим, 1972, 19Н256П.
5. Weinstock L.M., Milvey D.M., Handelsman L. // J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32, N 19. – P. 2823–2829.

Р.М. Пронин

Новый эффективный криоконсервант клеток костного мозга и крови на основе тетраоксиалкилзамещенной мочевины

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет», кафедра химической технологии синтетического каучука (Россия)

В настоящее время наибольшее признание и применение в специализированных службах многих стран получил способ длительного хранения биобъектов (клеток крови, костного мозга и др.) в замороженном виде при температуре жидкого азота. Для предотвращения разрушения клеток при замораживании-размораживании используют так называемые клеточные консерванты. Существующие в настоящее время кри-

оконсерванты обладают рядом недостатков, главными из которых являются: высокая токсичность, малая криопротекторная активность и дороговизна.

Целью нашей работы было создание нового клеточного консерванта, обладающего высокими криопротекторными свойствами, малой токсичностью и относительно дешевого по себестоимости.

Ранее на основании разности нуклеофильных свойств гидроксильных и аминных групп аминоспиртов в реакциях с изоцианатами в КГТУ были разработаны способы получения оксиалкилзамещенных мочевины, первичные исследования которых позволили предположить их высокую криопротекторную активность. Однако в связи с тем, что в качестве растворителя использовались токсичные вещества, полученные таким образом оксиалкилзамещенные мочевины требовали дополнительных стадий по их очистке. В отличие от известного способа в настоящем исследовании разработан способ, заключающийся в проведении реакции в микроэмульсии на границе раздела фаз в присутствии эмульгатора между реагентом, растворенным в органическом растворителе и другим реагентом, растворенном в воде. Проведенные нами квантово-химические расчеты этих реакций на примере взаимодействия диэтанолamina с 1,6-гексаметилендиизоцианатом подтверждают более высокую нуклеофильность аминной группы по сравнению с гидроксильной, что позволяет проводить реакцию непосредственно в воде (бидисилляте) с образованием целевого продукта заданной концентрации.

Медико-биологические исследования, проведенные в специализированных лабораториях, позволили установить высокую криопротекторную активность препарата на основе тетраоксиалкилзамещенной мочевины при малой токсичности в случае криоконсервирования клеток костного мозга и крови. При этом расчеты ЛД50 и ЛД100, проведенные по методике Рида, оказались соответственно равными $15,5 \pm 0,6$ и $17,5 \pm 0,8$ г/кг. На примере донорского костного мозга, криоконсервированного с применением препарата и

трехэтапной программы замораживания в жидком азоте в течение года (срок наблюдения), показано, что после оттаивания сохраняется $83,7 \pm 6,0\%$ жизнеспособных миелокарицитов. Все медико-биологические исследования, проведенные в специализированных лабораториях Кировского НИИ переливания крови и гематологии и в Институте криобиологии и криомедицины АН Украины, свидетельствуют о том, что разработанный криопротектор является самым малотоксичным из всех известных криопротекторов, используемых в современной криобиологии и трансфузиологии.

Использование разработанного препарата позволяет исключить после размораживания трудоемкую и дорогостоящую операцию отмывания криопротектора от биологического объекта. Выявленные высокие криопротекторные свойства разработанного препарата создают перспективу для изучения возможности его применения при криоконсервировании других ядросодержащих клеток как человека и животных, так и бактериальных и растительных.

А.Н. Сабирзянов

Сверхкритические методы для получения микро- и наночастиц фармацевтических субстанций

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» (Россия)

Актуальность. Получение фармацевтических субстанций в виде частиц с микронными и субмикронными размерами является одним из перспективных направлений создания новых высокоэффективных лекарственных форм. Размер частиц определяет размеры поверхности, которые в свою очередь контролируют скорость растворения и действие лекарства. Микро- и наночастицы фармпрепаратов обладают уникальными свойствами и преимуществами, открывающими новые перспективные подходы к терапии самых различных заболеваний. Прежде всего, микронизация позволяет существенно повысить скорость растворения гидрофобных фармпрепаратов в водных средах. А также основными преимуществами использования наночастиц являются:

- биодоступность;
- отсутствие в препарате остаточного растворителя;
- повышенная скорость растворения;
- адресная доставка;
- возможность смешивания лекарственных наночастиц;
- отсутствие побочных эффектов;
- производство отвечает требованиям GMP.

Цель. В настоящее время в КГТУ сверхкритическими методами диспергированы следующие фармацевтические субстанции: ацетилсалициловая кислота, метилпарабен, кетопрофен, доксазозин мезилат, кетопрофен, эналаприл.

Материал и методы. Традиционные методы микронизации, такие как дробление, механическое измельчение, высушивание в потоке, предполагают использование органических растворителей, высокие температуры, механические нагрузки, что часто приводит к разложению фармацевтической субстанции. Кроме того, остаточные примеси токсичных растворителей, от которых чрезвычайно трудно избавиться, являются серьезным препятствием для дальнейшего использования в медицине субстанций, получаемых таким способом. Также измельчения в мельницах отличается небольшим КПД всего 45–58%.

Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии открывают большие возможности для создания новых материалов медицинского назначения и лекарственных форм нового поколения, причем наиболее интенсивно исследуется возможность их использования для микронизации фармацевтических субстанций. Сверхкритическим флюидом (СКФ) называют состояние вещества, в котором его температура и давление превышают критические параметры. В критической точке две фазы, жидкая и газовая, неразличимы. Многие физические свойства СКФ (плотность, вязкость, скорость диффузии) являются промежуточными между свойствами жидкости и газа. Основными преимуществами сверхкритических флюидов как растворителей являются:

- сочетание свойств газов при высоких давлениях (низкая вязкость, высокий коэффициент диффузии) и жидкостей (высокая растворяющая способность);
- высокая чувствительность растворяющей способности СКФ к изменению давления или температуры;
- простота разделения сверхкритических флюидов и растворов в них веществ при сбросе давления.

Технологии микронизации лекарственных препаратов на основе сверхкритических (СК) флюидов обладают рядом преимуществ перед традиционными методами измельчения, в частности, позволяют получать однородные частицы с определенными физико-химическими свойствами. Установка RESS100-реализующая процесс RESS (быстрое расширение сверхкритических растворов) позволяет решить проблему получения наночастиц веществ, чувствительных к температуре. По этой технологии не растворимое в СК CO_2 вещество распыляется из сосуда с высоким давлением через сопло с отверстием заданного диаметра в сборник с атмосферным давлением. Диспергирование может производиться как в различные газовые, так и в водные среды. В сборнике осаждается порошок, частицы которого имеют заданные размеры. Установка RESS100 включает в себя: насос высокого давления, теплообменник охлаждения CO_2 , электроподогреваемый теплообменник, экстрактор со смотровым окошком, сопло, сборник частиц, систему контроля и защиты. Данной технологией возможно измельчать любые фармацевтические субстанции растворимые в диоксид углерода: Противовоспалительные, противовирусные

и антибактериальные, болеутоляющие и успокаивающие средства, сосудорасширяющие и многие другие.

Результаты. В результате реализации данного проекта будет реализована технология по получению микро и наночастиц.

Основными результатами, которой будут:

- готовые изделия;
- производство импортозамещаемой продукции;
- освоение новых рынков сбыта.

Экономические показатели эффективности проекта производства фармацевтических препаратов на основе наноразмерных субстанций:

- требуемые инвестиции для реализации проекта: 200 млн руб.;
- стоимость 1 г. активного фармацевтического нанопрепарата 1000–1500 руб.;
- срок окупаемости 3,5 года;

Получены патенты о защите интеллектуальной собственности на установку для получения микро и наночастиц.

Выводы. Разработка новых технологий микронизации фармацевтических субстанций представляет чрезвычайный интерес для создания специальных высокоэффективных лекарственных форм, контролирующей концентрации фармпрепаратов в организме и обеспечивающих постепенное высвобождение действующего начала. Разработка технологий получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций представляет важную и актуальную задачу современной фарминдустрии

И.Ф. Фаляхов, Р.З. Гильманов, В.Г. Никитин, Б.С. Федоров, Ю.В. Филиппов, Ф.Г. Хайрутдинов

Синтез биологически активных веществ и лекарственных субстанций на основе производных пиридинового ряда

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» (Россия)

Актуальность. Значение класса производных пиридина для создания биологически активных веществ и лекарственных препаратов огромно. Этот класс сам по себе уникален, так как производные пиридина в виде различных модифицированных составляющих присутствуют в живых системах, и в качестве лекарственных средств могут быть использованы для лечения самых разнообразных болезней [1–4].

В этой связи интересны сообщения о применении производных 3-гидроксипроизводных и 3-гидрокси-никотиновой кислоты как препаратов, значительно улучшающих работоспособность организма [1], так и препаратов, способных бороться с ВИЧ [2] и онкологией [4].

Цель – разработка методов получения 3-гидрокси-производных пиридина, выявление их биологической активности и определение практических аспектов их применения в фармации.

Материал и методы. В литературе описан метод получения 3-гидроксипиридина (3-ГОП) сульфированием пиридина 60%-ным олеумом и последующим сплавлением аммониевой соли 3-пиридинсульфокислоты со щелочью с получением 3-ГОП [5]. Данный метод получения 3-ГОП значительно осложнен использованием 60%-ного олеума. Дозирование пиридина в олеум такой концентрации является длительной операцией и сопровождается сильным разогревом и осмолением реакционной массы, что не позволяет надежно регулировать температуру процесса. Кроме того, работа с 60%-ным олеумом сопряжена с большими технологическими трудностями и повышенной опасностью. Указанные особенности исключают возможность использования больших количеств пиридина и позволяют препаративную наработку проводить малыми порциями.

Нами установлено, что более приемлемым является метод сульфирования пиридина с использованием олеума с концентрацией 13,5–15% свободного SO₃. При смешивании компонентов в этом случае не наблюдается такого сильного разогрева, как в случае использования высококонцентрированного олеума, а возможность работы с большими количествами и значительное снижение опасности процесса компенсирует увеличение времени выдержки с 8 до 16 ч. Разработанный нами метод синтеза 3-ГОП сульфированием пиридина в низкопроцентном олеуме и последующим сплавлением 3-пиридинсульфокислоты со щелочью сразу, позволяет получать 3-ГОП и его производные в достаточных количествах. В Китае 3-ГОП получают именно через 3-пиридинсульфокислоту. Аналогично сульфированием 3-метилпиридина низкопроцентным олеумом была получена 3-метилпиридин-5-сульфокислота, на основе которой синтезирована 3-гидрокси-никотиновая кислота, амиды которой являются эффективными препаратами против СПИДА [4].

Результаты. Известно, что нитропроизводные 3-гидроксипиридина обладают высокой биологической активностью [6, 7]. В ходе исследований был разработан метод получения 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина нитрованием 3-гидрокси-2-нитропиридина смесью азотной кислоты с уксусной. В литературе есть сообщения о синтезе 3-гидрокси-2,4,6-тринитропиридина, выход которого не превышает 1% [8]. Разработанный нами способ позволяет получать его с выходом 70%, считая на 3-ГОП. В последние годы интерес к этому соединению и нитропроизводным 3-гидроксипиридина возрос, так как комплексы 3-гидрокси-нитропиридинов с основаниями обладают высокой биологической активностью [7]. Хлорированием 3-гидрокси-2,4,6-ТНП нами впервые синтезирован новый реагент 3-хлор-2,4,6-ТНП на основе которого были синтезированы 2,4,6-тринитропроизводные пиридина с различными заместителями в 3-положении пиридинового кольца.

В Казанской государственной академии ветеринарной медицины была изучена биологическая активность (антимикробная активность – микробная среда

Staph. Aureus) 3-замещенных-2,4,6-тринитропиридинов, а также других изомерных нитропиридинов.

Исследования показали, что 2,4,6-тринитропроизводные пиридина обладают высокой биологической активностью. По антимикробной активности они превосходят широко применяемые «креолин», производные нитробензофуороксанов, а также нитропроизводные пиридина с нитрогруппами в 3-м и 5-м положениях. Проведенные исследования показывают, что синтез 3-замещенных-2,4,6-тринитропиридина дает весьма активные антимикробные и антигрибковые препараты.

В последние годы значительно возрос интерес к 3-гидроксипроизводным пиридина, имеющим алкильные заместители как к соединениям, обладающим антиоксидантной активностью [10]. В этой связи значительный интерес представляет 3-гидрокси-2,4,6-триметилпиридин, синтез которого представляет значительные технологические трудности и включает множество стадий, некоторые из которых требуют использования высоких температур и применения давления. Производство некоторых реагентов в РФ отсутствует. Нами разработан метод получения 3-гидрокси-2,4,6-триметилпиридина из 2,4,6-триметилпиридина, выделяемого из фракции пиридиновых оснований коксохимических производств. На первой стадии 2,4,6-триметилпиридин нитруют серно-азотной смесью, затем полученный 2,4,6-триметил-3-нитропиридин гидрируют до 2,4,6-триметил-3-аминопиридина. Диазотирование 2,4,6-триметил-3-аминопиридина в минеральной кислоте приводит к 3-гидрокси-2,4,6-триметилпиридину. Выхода на всех стадиях количественные.

Значительный интерес как противоишемическое средство представляет нитросукцинат-2,4,6-триметилпиридина [11]. Препарат представляет интерес как перспективное противоишемическое средство с вазодилаторным эффектом, способное проявлять выраженное защитное действие при баротравматических повреждениях и огнестрельных ранениях за счет торможения процессов возникновения и развития вторичного некроза. По данным лаборатории физикохимии биосистем ИПХФ РАН, препарат обладает высокой антиангинальной активностью (отношение зоны некроза к зоне ишемии составляет $11 \pm 3,4\%$) и может быть использован в медицине в качестве физиологически активного соединения, обладающего противоишемической активностью. Предварительное введение препарата перед механическим воздействием на кроликов и крыс позволяет полностью защитить легкие животных от кровоизлияния.

Выводы. Разработаны методы получения 3-гидроксипиридина и его производных. Установлено, что алкилпроизводные 3-гидроксипиридина обладают антиоксидантной активностью. Нитросукцинат 3-гидрокси-2,4,6-триметилпиридина обладает высокой антиангинальной активностью и может быть рекомендован как препарат, обладающий противоишемической активностью. Установлено, что синтезированные

нитропроизводные пиридина, имеющие заместители в третьем положении кольца обладают высокой антимикробной и антигрибковой активностью.

1. Bodor N. Drugs of the future // 1981. – Vol. 6. – P. S165–183.
2. Патент США 4479932; 1982 г.
3. Лукевич Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств // Химия гетероцикл. соедин. – 1995. – № 6. – С. 723–734.
4. Заявка № 2005119520 Российская Федерация, С07Д213/65. Ингибиторы метастазов и средства, повышающие химиотерапевтическую активность противоопухолевых препаратов (Россия); Б.С. Федоров, М.А. Фадеев, Н.П. Коновалова, С.М. Алдошин, А.Е. Сашенкова; опубл. 24.06.2005 г.
5. Препаративная органическая химия. – М.: Химия, 1959. – 275 с. – 446 с.
6. Duden P., Ponndorf J. Ueber ad-Dinitroalkohole // Ber. – 1905. – Vol. 38. – P. 2031.
7. Пат. 3409630 США. С07Д213/65. Водорастворимые соли нитро-3-пиридолов.
8. Czuba W., Plazek E. Untersuchungen über Nitroderivate des Pyriding // Rec. Trav. Chem. – 1958. – Vol. 77. – P. 92.
9. Салахова А.С. Разработка рационального способа получения высокоэффективного лекарственного препарата «нитроксан». Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 1999. – 126 с.
10. Маиковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: Новая волна, 1998. – 319 с.
11. Пат. РФ № 2250210. Нитросукцинат 2,4,6-триметил-3-оксипиридина и способ его получения. Б.С. Федоров, М.А. Фадеев, А.М. Сияшин, Г.Н. Богданов, Д.В. Мищенко, В.Н. Варфоломеев.

**Л.М. Юсупова, Е.В. Гусева, И.Ф. Фаляхов,
Р.З. Гильманов, Е.А. Васютина**

Синтез нового лекарственного средства на основе платинового комплекса 4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксана

ГОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет» (Россия)

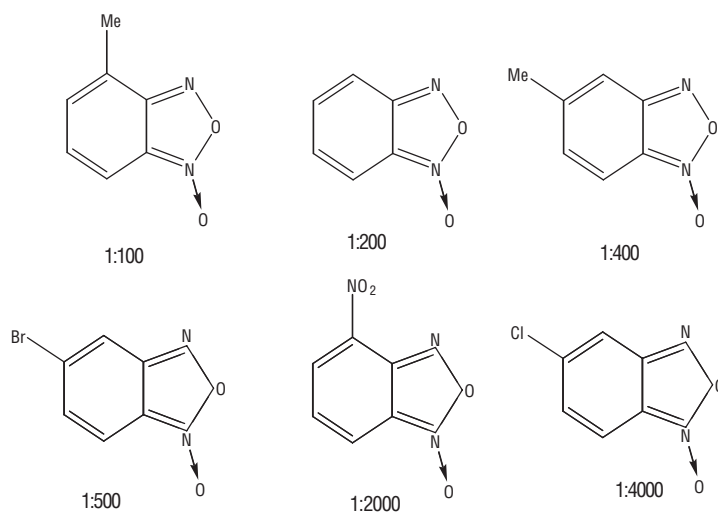
Актуальность. Поиск и создание новых биологически активных соединений в настоящее время является актуальной задачей. Непереносимость, привыкание к лекарственным препаратам, токсичность, недостаточная эффективность, отдаленные нежелательные последствия заставляет искать новые и совершенствовать имеющиеся биологически активные соединения среди различных групп химических соединений. Таким образом, современный фармацевтический рынок нуждается в новых лекарственных препаратах, обладающих широким спектром действия и не вызывающих побочных эффектов. Анализ литературы показал, что поиск новых биологически активных соединений среди представителей ряда бензофуороксанов является перспективным.

Цель – синтез нового комплексного соединения с катионом платины на основе 4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксана.

Материал и методы. Состав и структуру исходных и вновь синтезированных веществ идентифицировали с помощью тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопией и определения температуры плавления.

Результаты. Получено новое соединение с катионом платины на основе 4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксана.

В работах [1–3] описана фунгицидная и бактерицидная активность некоторых функционально замещенных бензофуороксанов. Фунгицидная активность проявляется в следующих отношениях, показанных на рисунке.



Установлено, что введение соответствующих заместителей в различные положения бензофуороксанов сильно сказывается в способности проявлять ту или иную биологическую активность [4–6]. Так, например, наличие нитрогруппы в положении 4 способствует увеличению активности, тогда как, наличие CH₃- или аминогруппы в положении 5 приводит к уменьшению или к отсутствию активности. По мнению авторов это связано с тем, что заместители в положении 5 нарушают компланарность нитрогруппы с кольцом и тем самым затрудняют содействие ее комплексообразованию.

Способность бензофуороксанов ингибировать моноаминоксидазу возрастает при переходе к конденсированным системам [7].

Используя способность ингибировать синтез нуклеиновых кислот в лимфоцитах, нитропроизводные бензофуороксана можно использовать как антилейкемические средства. Соединения типа 7-аминозамещенные-4-нитро-бензофуороксана способны ингибировать протеазу ревматической синовиальной жидкости и могут быть рекомендованы как противоревматические препараты [8].

Большой интерес у фармакологов вызывают производные фуороксана как доноры оксида азота [9]. Данные соединения представляют собой большую ценность с тем, что в организме происходит медленная трансформация химического соединения, которое длительно действуют без развития нитратной толерантности. Предложены составы для лечения коронарных заболеваний сердца у млекопитающих, включая у человека [10], а также для лечения стенокардии [11].

Группой авторов исследована биологическая активность моно- и динитрозамещенных дихлорбензофуороксанов. В зависимости от соотношения 5,7-дихлор-4-нитро- и 5,7-дихлор-6-нитробензофуороксана предложены составы для лечения грибковых и чесоточных заболеваний [12–14]. Авторами обнаружено явление синергизма фунгицидной активности для смеси 4-нитро-5,7-дихлорбензофуороксан.

Получен ряд биологически активных веществ (БАВ) на основе 5,7-дифункциональнозамещенных-4,6-динитробензофуороксанов.

Таким образом, анализ литературы по биологическим свойствам производных бензофуороксанов показал достаточно высокую активность этих соединений.

В данной работе перед нами была поставлена задача – получение платиновой соли 4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксана как аналога лекарственного препарата – цисплатин. Цисплатин – это комплекс платины, широко применяемое в медицине как противораковое средство, но очень токсичное. В то же время большинство производных бензофуороксана почти не являются токсичными, что делает нашу работу очень перспективной.

На примере получения металлокомплексов бензофуороксанов [15] нами была проведена реакция динитриевой соли 4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксана с четыреххлористой платиной.

Мы ожидали получить комплекс типа Pt_n[4,6-динитро-5,7-диоксибензофуороксан]_m. Но возникало опасение раскрытие фуороксанового кольца, так как PtCl₄ является сильной кислотой Льюиса. В результате реакции были выделены темно-зеленые кристаллы.

Выводы. Анализ ИК-спектров полученного соединения показал наличие платины и сохранение фуороксанового кольца.

Дальнейшая работа будет направлена на определение структуры и исследование биологической активности полученного соединения.

1. Tappi G., Forni P.V. The bacteridal activity of heterocyclic derivatives of o-quinone // Ann. Chem. Applicata. – 1948. – Vol. 38. – P. 602–613.
2. Tappi G., Forni P.V. Action of heterocyclic o-quinone derivatives against fungi // Chim. Industria. – 1951. – Vol. 33. – P. 135–137.
3. Tappi G., Forni P.V. Fungistatic and fungicidal action of heterocyclic derivatives of o-benzoquinone. // Farm. Sci. e tec. – 1950. – Vol. 5. – P. 241–250.
4. Kessel P., Belton J.G. Effect of 4-nitrobenzofuroxans and their N-oxides on synthesis of protein and nucleic acid by murine leukemia cells // Cancer Res. – 1975. – Vol. 12. – P. 3735–3740.
5. Belton J.G., Conalty M.L., Sullivan J.F. Anticancer agent. XI. Antitumor activity of 4-amino-7-nitrobenzofuroxans and related compounds // Proc. R. Irish Acad. B. – 1976. – Vol. 76. – P. 113–149.

6. Ghosh P.B., Whiterhouse M.W. Potential antileukemic and immunosuppressive drugs. Preparation and in vitro pharmacological activity of some 2,1,3-benzoxadiazoles (benzofuroxans) and their N-oxides (benzofuroxans) // *J. Med. Chem.* – 1968. – Vol. 11. – P. 305–311.
7. Boulton A.J., Ghosh P.B., Sleich M.J. 2,1,3 – Benzooxadiazoles. Novel class of heterocyclic monoaminoxidase inhibitors // *Biochem. Pharmacol.* – 1974. – Vol. 23. – P. 1963–1968.
8. Maphel D. Fungistatic benzofuroxans // *Chem. Abstr.* – 1978. – Vol. 88. – 58253t.
9. Граник В.Г., Калинин М.Э., Григорьев Н.Б. Фуроксанопиримидины как экзогенные доноры оксида азота // *Хим.-фарм. журн.* – 2002. – № 10. – С. 7–11.
10. Пат. № 2222532 РФ. Соединения ряда бензофуороксанов, способ их получения (варианты, фармацевтическая композиция, способ получения парентерального состава и способ лечения коронарных сердечных заболеваний). А. Сан-каранараянан.11. Пат. № 2209065 РФ. Применение производных бензофуороксана при лечении стенокардии. А. Санкаранараянан.12. Пат. № 2032678 РФ. 4-нитро- и 6-нитро-5,7-дихлорбензофуороксаны, обладающие фунгицидным действием. Л.М. Юсупова, Ж.В. Молодых, Б.И. Бузыкин, И.Ф. Фаляхов и др.
13. Пат. № 2076803 РФ. Фунгицидный состав. Ж.В. Молодых, Б.И. Бузыкин, Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов.
14. Пат. № 2169564 РФ. Состав для лечения сквамозно-гиперкератотической формы рубромикоза стоп и кистей. Л.М. Юсупова, Ж.В. Молодых, Б.И. Бузыкин, И.Ф. Фаляхов и др.
15. Газизова Е.И. Синтез, строение и свойства комплексных соединений с катионами металлов I А, II А, II В и VIII В групп на основе 4,6-динитро-1-оксобенз-[6,5-С]-2,1,3-оксадиазолидола-5,7: Дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 2008.