

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ»
КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ –
ФИЛИАЛ ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ



Сборник тезисов
III Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ:
NOLI NOCERE!

Посвящается
85-летию со дня рождения Ирины Евгеньевны Зимаковой
125-летию со дня рождения Бориса Евгеньевича Вотчала

(г. Казань, 21 мая 2020 г.)

Казань – 2020

УДК 615.03 (082)
ББК 52.81я431
Б 400

Редакторы:

заведующий кафедрой клинической фармакологии
и фармакотерапии работе КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., доцент **М.Л. Максимов**,
заместитель директора по учебной работе КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., доцент **Н.З. Юсупова**,
председатель Совета обучающихся и молодых ученых работе КГМА – филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России **А.А. Шикалева**

**III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
«Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!»: сборник тезисов (Казань, 21 мая,
2020 г.). – Казань: ИД «МеДДоК», 2020. – 246 с.**

ISBN 978-5-6044637-9-6

© КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020
ISBN 978-5-6044637-9-6 © ООО «Издательский дом «МеДДоК», 2020



7 июня исполняется 85 лет со дня рождения ученого с мировым именем, основателя кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанского ГИДУВа, ныне Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО, Ирины Евгеньевны Зимаковой. Ирина Евгеньевна родилась 7 июня 1935 г. в семье научных работников в г. Казани. В 1959 г. с отличием закончила Казанский мединститут, прошла стажировку и начала работать врачом-психиатром в Республиканской психиатрической больнице. Ее кандидатская диссертация (1967) была посвящена биологической активности некоторых нитрокетонов и нитродиолов.

В 1978 г. И.Е. Зимакова защитила докторскую диссертацию на тему «Экспериментальное обоснование внедрения в клиническую медицину нового биологически активного класса веществ — производных бициклических бисмочевин». Ирина Евгеньевна является автором лекарственного средства Мебикар, «дневного» транквилизатора, рекомендованного в 1978 г. Фармакологическим комитетом МЗ СССР для широкого клинического применения. С 1982 года она заведовала курсом клинической фармакологии, а далее, с 1985 по 2001 год — вновь созданной кафедрой клинической фармакологии. Под руководством И.Е. Зимаковой проводились клинические исследования новых отечественных оригинальных психотропных средств, изучалась клиническая эффективность мебикара в новых областях медицины. Ирина Евгеньевна создала школу клинической фармакологии, была одним из первых специалистов клинических фармакологов нашей страны, основоположником психофармакологии. Под ее руководством активно изучались побочные эффекты и вопросы комплексного применения психотропных средств. И.Е. Зимакова — автор более 200 научных публикаций, 5 патентов в 4 странах мира и 14 авторских свидетельств, ею подготовлены 3 доктора и 4 кандидата медицинских наук.

За значительные достижения в области медицины Ирине Евгеньевне присвоено звание Почетного профессора Казанской государственной медицинской академии. По воспоминаниям коллег, Ирина Евгеньевна всегда была требовательным, принципиальным руководителем, высоким профессионалом своего дела, при этом она всегда оставалась интеллигентным, широко эрудированным, жизнерадостным, доброжелательным, чутким и отзывчивым человеком. Мы с благодарностью будем помнить то, что было сделано Ириной Евгеньевной Зимаковой для развития клинической фармакологии.



ВОТЧАЛ БОРИС ЕВГЕНЬЕВИЧ

(9 июня 1895, Киев —

19 сентября 1971, г. Москва)

**Выдающийся отечественный
терапевт и ученый**

**Создатель клинической фармакологии в России,
впервые выявивший психологические эффекты
приема лекарств**

Академик АМН СССР

Заслуженный деятель науки РСФСР.

Автор 250 работ и 7 изобретений.

**Награжден орденами Отечественной войны 2-й
степени,**

Красной Звезды, «Знак Почета».

9 июня 2020 года исполняется 125 лет со дня
рождения выдающегося выдающегося
отечественного ученого, блестящего терапевта,

клинициста и клинического фармаколога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Бориса Евгеньевича Вотчала, создавшего первый курс повышения квалификации для врачей по клинической фармакологии в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. Ректор РМАНПО – член-корр. РАН, д.м.н., проф. Д.А. Сычев).

Б.Е. Вотчал с молодых лет всегда стремился к расширению и повышению уровня своих знаний. В 1922—1924 гг. он обучался в ординатуре на кафедре проф. Ф.Г. Яновского в Киеве, а в 1924—1927 гг. работал в клиниках профессоров Л. Брауэра и Г. Шоттмюллера в Германии. С 30-х годов, исключая военное время, трудовая и научная деятельность Б.Е. Вотчала связана с Центральным ордена Ленина институтом усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ; ныне Российская медицинская академия последипломного образования — РМАПО), где он прошел путь от ассистента кафедры терапии до заместителя начальника кафедры военно-полевой терапии (1945—1958) и заведующего 2-й кафедрой терапии ЦОЛИУВ.

Во время Великой Отечественной войны Б.Е. Вотчал был на фронте, сначала в качестве главного терапевта армии, а затем и фронта. Научная, педагогическая и практическая врачебная деятельность в ЦОЛИУВ оставалась для Б.Е. Вотчала главной до последних дней его жизни, несмотря на то, что он занимал еще ряд важных и ответственных постов, включая работу в редакциях нескольких ведущих медицинских журналов, комиссии по клинко-диагностической аппаратуре МЗ СССР, в Фармакологическом комитете МЗ СССР, в бюро отделения клинической медицины АМН СССР, членом которой он был избран в 1969 г. Его всегда интересовали трудные, неясные вопросы и новейшие животрепещущие проблемы. Он был одним из первых, кто занялся клиническим изучением в СССР венозного тонуса. Этой теме была посвящена его докторская диссертация (1941).

Основное внимание в своей научной деятельности Б.Е. Вотчал уделял проблемам клинической фармакологии, регионарного кровообращения и биомеханики дыхания. Трудями Б.Е. Вотчала, его учеников и последователей у нас в стране была создана и получила свое дальнейшее развитие клиническая фармакология как самостоятельная научная дисциплина, тесно связанная с практической медициной. Именно Б.Е. Вотчал указывал на то, что клиническая фармакология должна научить врача фармакологическому мышлению у постели больного. В 1958 году, была выделена 2-я кафедра терапии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ, ныне Российская медицинская академия последипломного образования — РМАПО), которую возглавил профессор Борис

Евгеньевич Вотчал. (в настоящее время – кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО – заведующий кафедрой, Ректор Академии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Дмитрий Алексеевич Сычев).

Именно Б.Е. Вотчалом на базе кафедры был организован и проводился первый в СССР цикл тематического усовершенствования для врачей «Клиническая фармакология», слушателями которого были впоследствии выдающиеся клинические фармакологи СССР и России. Среди них был молодой профессор Владимир Григорьевич Кукес, которого настолько захватили идеи Б.Е. Вотчала что он в начале 70-ч г.г. XX века организуем в 1-ММИ им. И.М. Сеченова отдел клинической фармакологии - первое клинико-фармакологическое подразделение в СССР, преобразованный в лабораторию, а затем и в кафедру. При этом, Б.Е. Вотчал отчетливо показал различие экспериментальной и клинической фармакологии: клиническая фармакология, основываясь на данных эксперимента, изучает действие тех или иных новых лекарственных средств на организм больного. "При этом должно учитываться не только основное терапевтическое действие лекарства, но и его побочные действия", — говорил Борис Евгеньевич, имея в виду индивидуальную чувствительность больных и ряд других определенных факторов, которые можно учесть только при клиническом наблюдении и индивидуальной оценке эффективности лечения.

Б.Е. Вотчал определил конкретные задачи клинической фармакологии. Особое внимание он обращал на необходимость не только подбора, но и создания новых методов выявления и исследования полезного эффекта; на определение спектра действия изучаемого препарата на различные органы и системы больного человека с учетом его возраста, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других индивидуальных особенностей. Для решения сформулированных задач Б.Е. Вотчал разработал ряд оригинальных функционально - диагностических методик с использованием таких аппаратов собственной конструкции как, например, первый отечественный плетизмограф, пневмотахограф.

Внедрив клиническую фармакологию в практику врача, Б.Е. Вотчал постоянно подчеркивал уникальность методологической сути клинической фармакологии, с «использованием которой выявляются индивидуальные различия в действии лекарств в зависимости от состояния больного и деталей патогенеза заболевания. Это создает основания для борьбы с самым большим недостатком фармакотерапии — шаблоном», — говорил ученый. При этом он всегда стремился к рациональному использованию лекарств. Его девиз был: «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному».

Б.Е. Вотчал с особой взыскательностью относился к своим публикациям. Его книга «Очерки клинической фармакологии» (1965) вызвала огромный интерес среди самого широкого круга врачей, до сих пор является «библией» всех российских клинических фармакологов. Б.Е. Вотчал видел многогранность клинической фармакологии как науки. Он ясно представлял роль психотерапевтического фактора в лечении больных и полагал, что до 60% эффективности лекарственных препаратов обусловлены именно их психотерапевтическим воздействием. Пытаясь подойти объективно к решению вопроса об эффективности того или иного лекарственного препарата, ученый использовал плацебо. В определенной степени с этим связано внимание Б.Е. Вотчала к вопросам медицинской этики, в первую очередь отношению врача и больного. Уже своим внешним видом, элегантностью, изысканной простотой в обращении Б.Е. Вотчал формировал у больного отношение безусловного доверия к врачу. Личное обаяние, искренность и доброжелательность наряду с высоким профессионализмом были неотъемлемыми качествами Б.Е. Вотчала, которые привлекали к нему как пациентов, так и врачей.

Данью памяти ученому стал VI Конгресс «Вотчаловские чтения», прошедший 28 мая 2020 года, а также настоящий сборник материалов Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli posere!», традиционно проводимой кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России при поддержке Минздрава РФ.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	3
1. ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН Абашина К.В.	16
2. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ Абдуразакова Ш.А., Касымова Ш.Ш. Хабирова Ж.Б.	17
3. АНАЛИЗ ОХВАТА ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЙ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ГОРОДЕ КИРОВЕ Агалакова Д.С., Черемисинова Е.Н.	18
4. СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ Агзамова Н.В., к.м.н., Маматова Н.М., д.м.н., Рахимова Н.Ф.	20
5. ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Александрова Е.Б., Кропова О.Е., Максимов М.Л., Шиндина Т.С.	21
6. ОЦЕНКА ПОЖИЛЫМИ БОЛЬНЫМИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИМИ НА ДОНБАССЕ, ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ, РУКОВОДИМОЙ ПРОВИЗОРОМ Алесинский М.М., Налётова Е.Н., Налётов С.В., Твердохлеб Т.А., Налётова О.С., Галаева Я.Ю.	23
7. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ: АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПИИ Бабаев Р.И., Соколов А.С., Максимов М.Л., Романов Б.К.	25
8. ОЦЕНКА ЗНАНИЙ ВОПРОСОВ ПАТОГЕНЕЗА ХОБЛ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Черенкова О.В., Кетова Г.Г., Барышева В.О., Мироненко Е.В., Лучинина Е.В.	30
9. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСНОВЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ – УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А., Прозорова Г.Г., Кириченко А.А., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Мироненко Е.В.	31

- 10. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ – УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ**
Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А., Прозорова Г.Г.,
Эбзеева Е.Ю., Компаниец О.Г., Барышева В.О.,
Шабанов Е.А., Мироненко Е.В. 32
- 11. СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ВОПРОСАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**
Бонцевич Р.А., Вовк Я.Р., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Гончарова Н.Ю., Елизарова И.О.,
к.м.н. Барышева В.О., Кетова Г.Г., Биккина Г.М., Мироненко Е.В. 34
- 12. АНАЛИЗ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ**
Булычева М.М., Коньшкина Т.М., Радаева Т.М., Борисов В.И. 35
- 13. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНОЙ ИРРИГАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ФИБРОЗНЫМ ПУЛЬПИТОМ**
Булычева М.М., Рузина К.А., Коньшкина Т.М.,
Радаева Т.М., Борисов В.И. 36
- 14. АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОГО КАРИЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕЧЕБНЫХ ПРОКЛАДОК НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИДА КАЛЬЦИЯ**
Булычева М.М., Коньшкина Т.М., Радаева Т.М., Борисов В.И. 37
- 15. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН В 2019 ГОДУ**
Бурашникова И.С., Миннекеева К.А., Яркаяева Ф.Ф. 37
- 16. МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**
Бурашникова И.С., Миннекеева К.А., Яркаяева Ф.Ф. 39
- 17. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P- 450 CYP2C19 И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 В ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**
Васильева М.А., Бурашникова И.С., Шикалева А.А., Максимов М.Л., Мирзаев К.Б.,
Абдуллаев С.П., Качанова А.А., Абдуллаев С.П.,
Акмалова К.А., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Рыткин Э.И.,
Сычев Д.А. 41
- 18. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P- 450 CYP2C19 И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 В ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**
Васильева М.А., Бурашникова И.С., Максимов М.Л., Мирзаев К.Б. 42
- 19. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНО-ПАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ**
Усманова Д.Д., Вафоева Г.Р. 44

20. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА Усманова Д.Д., Вафоева Г.Р.	45
21. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ Гайнетдинова А.Н., Залялютдинова Л.Н.	45
22. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Гайнуллина Д.К., Абдрашитова А.Б.	47
23. ОМХ-СV – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ Горбунов А.А., Волна К.В.	50
24. БИОСИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ОМХ-СV – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ГИПОКСИЙ Горбунов А.А., Волна К.В.	52
25. АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ: АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ Горшкова Е.А., Соколов А.С., Максимов М.Л.	55
26. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ Давтян Т.А.	59
27. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД: ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ Дударева В.А., Шикалева А.А., Филимонова И.М., Максимов М.Л.	61
28. ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Ермолаева А.С., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Максимов М.Л.	65
29. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТА К ЛЕЧЕНИЮ – КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ Ермолаева А.С., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Максимов М.Л.	68
30. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА И ПСИХИАТРА Т.Ч. Ибрагимов, О.В. Башмакова, Д.Г. Семенихин, М.Л. Максимов	75

- 31. КОРРЕКЦИИ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АПФ И БЛОКАТОРА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**
Ибрагимов Т.Ч., Исмаилова М.А.,
Шикалева А.А., Васильева М.А., Максимов М.Л. 78
- 32. ВИТАМИНА К2: ОТ ТЕОРИИ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ**
Исмаилова М.А., Малыгина А.И., Максимов М.Л. 80
- 33. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К - ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**
Исмаилова М.А., Максимов М.Л. 82
- 34. РОЛЬ ВИТАМИНА К2 В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ЕГО ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И ОСТЕОПОРОЗА**
М.А. Исмаилова, М.Л. Максимов 85
- 35. ИНОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА И ОСТРОГО ПУЛЬПИТА НОВОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАСТЫ «БИОДЕНТ»**
Йулдошев А.А.С., Раимжонов Р.Р.,
Хакимова З.К., Садикова И.Б. 87
- 36. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЛАГОЦИНАТ НА КОЛИЧЕСТВО И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ**
Йулдошев А.А.С., Загрутдинов Ф.Ф., Болтабаева Д.Ф. 88
- 37. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ГАУЗ «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН»**
Кадысева Э.Р., Нигмедзянова А.З.,
Кулагина Л.Ю., Максимов М.Л. 90
- 38. АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ: СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ФЕМИБИОНА**
Кадысева Э.Р., Кулагина Л.Ю., Нигмедзянова А.З.,
Максимов М.Л. 91
- 39. КИШЕЧНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ГУАНИЛИН И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РАБОТЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**
Каннер И.Д., Лапкин Н.М. 92
- 40. ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**
И.Д. Каннер, Н.М.Лапкин, М.Л. Максимов, Б.К. Романов 96
- 41. ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ**
И.Д. Каннер, Н.М.Лапкин, Ермолаева А.С. 103

42. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА CYP3A5 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ Кличова Ф.К.	109
43. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ Кличова Ф.К., Ибрахимов Ш.Ф.	110
44. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ α-ЦИАНОТИОЦЕТАМИДА, В ТЕСТЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ М.В. Корокин, И.В. Бибик	111
45. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ) Кондратьев А.В., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М.	112
46. ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫЕ ПИРИДИНЫ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОЦЕТАМИДА, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ОСТРОМ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.	114
47. РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ: ПРИМЕНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ БИРСА Хазиахметова В.Н., Максимов М.Л., Абакумова Т.Р., Шикалева А.А., Алесandroва Э.Г.	115
48. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА КАРОЛИ Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Александрова Е.Б.	120
49. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП А.И. Кукош, О.Н. Кукош, Т.М.Конышкина, Д.А. Кулагина, В.И. Борисов, Ю.А. Белькин, Т.М. Радаева, П.А. Ширипов, М.А. Косатая	123
50. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: ЧАСТНЫЕ ВОРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ Кучаева А.В., Цебекова Э.А., Максимов М.Л., Шикалева А.А.	124
51. ИЗУЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ ПРИНИМАЮЩИХ АНТИДЕПРЕССАНТЫ Кучаева А.В., Михайлова Е.Б.	126
52. РАННИЙ МАРКЕР ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ – УРОВЕНЬ ТАУРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ Лапкии Н.М., Каннер И.Д., Максимов М.Л.	128

53. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) В ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИИ	
М.Л. Максимов, А.А. Шикалева, Н.М. Киселева, Б.К. Романов	132
54. ДИМЕФОСФОН В КЛИНИКЕ ВНТУРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ	
М.Л. Максимов, А.А. Шикалева, А.И. Малыхина	134
55. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИМЕФОСФОНА	
А.И. Малыхина, М.Л. Максимов, А.А. Шикалева	136
56. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСХОДОВ И ЗАТРАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	
Мокрова А.С.	141
57. ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ	
Морозов А.И., к.м.н. Иванцова Н.Л.	142
58. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА «ГЛИЯТОН» (ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ)	
Мурадимова А.Р., Усманова Д.Д., Муйдинов М.И.	143
59. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ ПРЕПАРАТОМ «ГЛИЯТОН» (ФАРМАК)	
Мурадимова А.Р., Усманова Д.Д., Садиков У.Т.	144
60. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	
Мусаева Д.М., Рахматова М.Р., Жалолова В.З., Клычова Ф.К.	146
61. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛС. РЕСПУБЛИКА УЗБЕКИСТАН - ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ	
Мусаева Д.М., Клычова Ф.К., Рахматова М.Р., Жалолова В.З.	147
62. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ	
Мусаева Д.М., Рахматова М.Р., Клычова Ф.К.	148
63. ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ: ВЛИЯНИЕ ЛС НА ФУНКЦИИ ОРГАНА ИЛИ ТКАНИ	
Мусаева Д.М., Клычова Ф.К., Рахматова М.Р.	150
64. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕМАНТИН В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА	
Иномов Ф.У., Мухтаржанова Х.Н.	154
65. РАЗРАБОТКА ОПРОСНИКОВ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЧИН НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ДОНБАССЕ	
Налётова О.С., Налётов С.В., Титиевский С.В., Налётова Е.Н., Алесинский М.М., Галаева Я.Ю.	155

66. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА ОСТРОЙ ОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-Ь][1,3,5]ТИАДИАЗИНА	
Некраса И.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.	156
67. РОЛЬ WNK-КИНАЗ В РАЗВИТИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРКАЛИЕМИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. АНАЛИЗ ИНГИБИТОРОВ WNK-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ	
Нефесоглы Т.М.	158
68. ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЕНА СУР2С19 НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА	
Очилов А.К.	160
69. ОТЛИЧИТЕЛЬНАЯ ЧЕРТА ГЕНА MDR-1 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ	
Очилова Г.С.	161
70. ВЫЯВЛЕНИЕ И КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	
Пожидаев Е.В., Ханина Е.А., Добрынина И.С., Зуйкова А.А.	162
71. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН	
Рахимова М.Н., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М.	163
72. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНЫХ БЛОКАТОРОВ МИНЕРОЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	
Рахимова Н.Ф., Маматова Н.М.	165
73. ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ	
Рахматова М.Р., Клычова Ф.К., Мусаева Д.М.	173
74. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ТРИОКСИДЕНТ И БИОДЕНТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛУБОКОГО КАРИЕСА И ПРЯМОМ ПОКРЫТИИ ПУЛЬПЫ	
Рузина К.А., Булычева М.М.	177
75. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОЕ (3',4'-МЕТИЛЕНДИОКСИФЕНИЛ)-6,7-МЕТИЛЕНДИОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА	
Саноев З.И., Мирзаев Ю.Р., Журакулов Ш.Н., Виноградова В.И.	178
76. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ДОНАКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И ТРИБЕСТАНА, ОБЛАДАЮЩИХ АФРОДИЗИАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ	
Саноев З.И.	179
77. ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ	
Сапронова Л.Ю. Биккинина Г.М.	180

78. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СНОТВОРНЫХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
Семенихин Д.Г., Васильева М.А., Ибрагимов Т.Ч., Максимов М.Л.	182
79. МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ	
Смолянинова Д.С., Батищева Г.А.	184
80. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НООКЛЕРИНА (ДЕАНОЛААЦЕГЛУМАТА) В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	
Соболев Е.С., Новиков Е.М., Сафаров Д.Г.	185
81. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ	
Соколов А.С., Максимов М.Л., Романов Б.К.	187
82. ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ФАГОЦИТОВ КРОВИ	
Солёнова Е.А., Георгиева К.С., Коновалова О.М., Антонова А.А., д.м.н. Павлова С.И.	189
83. ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ФАГОЦИТОВ КРОВИ	
Солёнова Е.А., Георгиева К.С., Коновалова О.М., Антонова А.А., Павлова С.И.	189
84. ПОЛИМОРФИЗМ LYS198ASN ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВАЗОАКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭНДОТЕЛИЯ	
Стемпичкая Д.О., Попрошалова И.В., Исаев Г.А.	190
85. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ	
Сычёв Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б.	192
86. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2C19 И ABCB1 НА АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ	
Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б.	193
87. ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОТ ФАРМАКОЛОГИИ К ПРАКТИКЕ	
Удагова А.А. Соколов А.С., Максимов М.Л.	195
88. КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛС У ПОЖИЛЫХ	
Хазиахметова В.Н., Титаренко А.Ф., Максимов М.Л., Багданова О.Г., Рахматуллина А.	199

89. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТА: ОБНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ БИРСА В ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ Хазиахметова В.Н., Багданова О.Г., Титаренко А.Ф, Максимов М.Л., Рахматуллина А.	202
90. ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЁННЫЕ БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ – АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКИ Хайрутдинова А.Г., Максимов М.Л., Шикалева А.А., Кулагина Л.Ю.	205
91. ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ ESCAPE В СТАЦИОНАРАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН Хайрутдинова А.Г., Бурашникова И.С., Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Нигмедзянова А.З., Исмаилова М.А.	209
92. БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АНТИБИОТИКОВ А.Г. Хайрутдинова, М.Л. Максимов, Шикалева А.А., Л.Ю. Кулагина	210
93. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ А.Г. Хайрутдинова, А.З. Нигмедзянова, А.А. Шикалева, М.Л. Максимов	214
94. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА: ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ ESCAPE В СТАЦИОНАРАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН Хайрутдинова А.Г., Исмаилова М.А, Кулагина Л.Ю, Нигмедзянова А.З.	216
95. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА Д В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У ВЗРОСЛЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ Хакбердиева Г. Э., Ким Мин Джи	218
96. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИМЕДИЙНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ Хакбердиева Г.Э., Касимова Ш.Ш., Абдуразакова Ш.А.	219
97. АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПРАКТИКЕ Хафизуллина Г.Р., Кучаева А.В., Бурашникова И.С.	220
98. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ Г.Р. Хафизуллина, М.Л. Максимов, И.С. Бурашникова, Шикалева А.А.	221
99. ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН – РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ Хусаинова Д.Р.	225

100. КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРСИЛА ФОРТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ Хужаев Ш.К.	226
101. БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ Цебекова Э.А., Кучаева А.В., Максимов М.Л., Шикалева А.А.	227
102. ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ Швецова С.В., Ханина Е.А., Посметьева О.С., Добрынина И.С.	231
103. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА Шиндина Т.С., Кропова О.Е., Максимов М.Л., Шикалева А.А.	233
104. НЕЙРО- И ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНОГО NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА - 1,2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Яковлева Е.Е., Фокша С.П., Брусина М.А.	236
105. КВЕРЦЕТИН КОРРЕКТОР ГАСТРОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ГКС Рахматова М. Р., Жалолова В.З., Юлдашева Н.М.	237
106. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА УРСОФАЛЬКОМ Жалолова.В.З., Рахматова М.Р.	238
107. КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ Исмагилов И.Р., Гараева Л.А.	239
108. К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЗНАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ОСТЕОАРТРОЗ НА ПРИЁМ ЛЕКРСТВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ Шарафутдинов Н.И., Габидуллина Л.Р.	241
109. КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ФП) В УСЛОВИИ ИССКУСТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ИК) Сунгатуллин М.А., Абдульянов И.В.	242
110. СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ФЕМИБИОНА Кадысева Э.Р., Кулагина Л.Ю., Нигмедзянова А.З., Максимов М.Л.	244

ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ У ПЕРВОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Абашина К.В.

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Кафедра акушерства и гинекологии

Научный руководитель — ассистент кафедры, Асташкина М.В.

Актуальность. Преэклампсия - одна из основных причин материнской смертности в Российской Федерации и заслуживает пристального внимания акушерского сообщества. Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10% беременностей; частота преэклампсии составляет 2-8%, тяжелой - 1-2%. Частота артериальной гипертензии среди беременных составляет 5-30% [1,2]. Тяжелая преэклампсия занимает стабильное третье место среди причин материнской смертности, является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, плацентарной недостаточности, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера [3,4,5].

Цель исследования: изучить особенности медико-социального портрета, течения беременности, родов и перинатальных исходов у первобеременных женщин с тяжелой преэклампсией.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ 46 историй родов у первобеременных с тяжелой преэклампсией за период 2018-2019 гг. на базе ГБУЗ «Областной перинатальный центр» города Челябинск. Были изучены клинико-анамнестические данные, соматический статус пациенток, особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы. За период 2018-2019 гг. было проведено 10065 родов, среди них: с умеренной преэклампсией — 10,7%, тяжелой — 7,4%. У первобеременных женщин диагноз «тяжелая преэклампсия» был выставлен в 12,4% случаев. Согласно протоколу «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», сочетание одного (первая беременность) и более факторов риска преэклампсии выявлены у 76,9% первобеременных женщин, которые относились к низкой группе риска. Средний возраст женщин составил $28 \pm 0,25$ лет. В зарегистрированном браке состояли 71,7% (n=33) женщин, в незарегистрированном браке — 26% (n=12), одинокие — 2,17% (n=1). По социальному статусу большинство женщин имели средне-специальное (n=21) образование и являлись служащими (n=17). В 10,9% (n=5) настоящая беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. При анализе соматической патологии наиболее часто встречались: заболевания сердечно-сосудистой системы — 36,9% (n=17), заболевания мочевыделительной системы — 23,9% (n=11), заболевания желудочно-кишечного тракта — 19,6% (n=9), патология органов зрения — 19,6% (n=9), ожирение — 19,6% (n=9). Течение настоящей беременности осложнилось: плацентарной недостаточностью — 71,7% (n=33), анемией — 69,6% (n=32), угрозой прерывания беременности — 56,5% (n=26), гестационный сахарный диабет — 34,8% (n=16), маловодием — 10,9% (n=5), многоводием — 2,1% (n=1). На сроке гестации 24-26 недель у 41% женщин выявлены нарушения в системе гемостаза, это послужило поводом для назначения низкомолекулярных гепаринов. Всем женщинам не проводилась профилактика преэклампсии (назначение ацетилсалициловой кислоты после 12 недель гестации). Своевременные роды произошли в 23,9% (n=11), преждевременные роды — 76,1% (n=35). Структура преждевременных родов представлена: очень ранние — 2,9% (n=1), ранние — 28,6% (n=10), преждевременные — 17,1% (n=6), поздние — 51,4% (n=18). В 54,3% (n=25) новорожденные родились в умеренной асфиксии, в тяжелой асфиксии — 8,7% (n=4). Основными осложнениями раннего неонатального периода стали: церебральная ишемия — 56,5% (n=26), респираторный дистресс синдром — 39,1% (n=18), задержка внутриутробного развития — 21,7% (n=10).

Выводы. Среди всех случаев тяжелой преэклампсии 12,4% были первобеременные женщины. Первобеременные пациентки с тяжелой преэклампсией относились к низкой группе риска. В большинстве случаев женщины имели в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания мочевыделительной системы. Основными осложнениями беременности явились плацентарная недостаточность и анемия. Всем женщинам не проводилась профилактика преэклампсии (назначение ацетилсалициловой кислоты после 12 недель беременности). Среди патологии новорожденных первое место занимала церебральная ишемия – 56,5% (n=26), второе - респираторный дистресс синдром – 39,1% (n=18), на третьем - задержка внутриутробного развития плода – 21,7% (n=10).

Список используемой литературы

1. Письмо Минздрава России от 07.06.2016 N 15-4/10/2-3483 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) “Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.”
2. Акушерство. Национальное руководство/под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Суших, В.Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
3. Преэклампсия: особенности патогенеза, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование, профилактика : автореферат дис. доктора медицинских наук : 14.01.01 / Сяндюкова Елена Геннадьевна; Челябинск, 2017. - 43 с.
4. Сяндюкова, Е.Г. Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков, И.Ю. Мельников, Е.В. Кулавской, М.А. Иваночкина, Ю.В. Фартунина // Человек. Спорт. Медицина. - 2017. - Т. 17, № 1. - С. 57-66.
5. Ших Е.В., Жукова О.В., Остроумова О.Д., Шаронова С.С., Карноух И.К. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций Европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):105-115. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115>

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Абдуразакова Ш.А., Касымова Ш.Ш. Хабилова Ж.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г.Ташкент

Актуальность. Установлено что, хронические инфекционные заболевания верхних дыхательных путей отрицательно влияют на нормальное физическое развитие детей разных возрастов. Это имеет важное значение в дальнейшем психологической, физической и социальной адаптации ребенка в обществе.

Цель исследования. Изучить особенности физического развития у часто болеющих детей разных возрастов, страдающих с хроническими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей.

Материалы и методы. В амбулаторных условиях было обследовано 50 детей, с хроническими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, из них мальчиков - 27, а девочек – 23. У каждого обследованного ребенка проводился общий осмотр, измерялись масса, длина тела и окружность груди. Возраст больных был в пределах от 3 до 12 лет, в том числе в возрасте 3-4 года-16 (32,0%), 5-6 года -11 (22,0%), 7-8 лет – 14 (28,0%), 9-14 лет – 9 (18,0%).

Результаты. Анализ клинических проявлений показал, что у детей преобладающими симптомами болезни были кашель, повышение температуры тела, снижение аппетита. Часто

отмечалась эозинофилия и незначительный лимфоцитоз в общем анализе крови. Длительность болезни до 2-х лет была у 24 (48,0%) пациентов, от 3 до 5 лет – у 16 (32,0%), свыше 5 лет – у 10(20,0%). У обследуемых детей заболевание часто сочеталось с пищевой и лекарственной аллергией – у 10 (20,0%), атопическим дерматитом – у 4 (8,0%) и анемией – у 8 (16,0%). Показатели роста были ниже нормальных показателей у мальчиков на 6,1(9,5%), а у девочек – на 2,6 (6,2%). Показатели массы тела оказались ниже нормальных показателей у мальчиков на – на 3,4 (6,6%), а у девочек – на 7,4 (18,1%), а показатели окружности груди были ниже нормальных показателей у мальчиков на 2,6 (4,2%), а у девочек – на 2,1(3,6%). По результатам исследований показателей физического развития можно получить объективные и достоверные сведения о снижении весо - ростового индекса. Проведенные наблюдения в динамике дают основание научно обосновать прогноз состояния здоровья детей в будущем отрицательно влияющем на психо – эмоциональное состояние детей в обществе.

Выводы. У детей, страдающих хроническими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей отмечается отставание физического развития, наличия дефицита длины и массы тела, а также окружности груди, которое отрицательно влияет на психо – эмоциональное состояние детей.

Контактные данные:

Зав. кафедрой ВОП терапии, клинической фармакологии, доцент Агзамова Назифа Валиевна +998911906500, agzamovanazifa@mail.ru

Ассистент кафедры ВОП терапии, клинической фармакологии

Касымова Шахло Шавкатовна +998946451498, shahlo.kasimova62@gmail.com

Ассистент кафедры Амбулаторной медицины, физического воспитания

Абдуразакова Ширин Аббаровна +998901136726, shahlo.kasimova62@gmail.com

Студент 615 группа, 2-педиатрический факультет Хабирова Ж.Б.

+998974499123 jahona1994@gmail.com

АНАЛИЗ ОХВАТА ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЙ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ГОРОДЕ КИРОВЕ

Агалакова Д.С., Черемисинова Е.Н

*ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Научный руководитель – к.м.н., доцент И.Г. Суетина*

Вакцинация против гемофильной и пневмококковой инфекций введена в Национальный календарь профилактических прививок в России сравнительно недавно, в 2011 и 2014 годах соответственно, но уже заметно их положительное влияние на уровень заболеваемости данными инфекциями в стране.

Целью нашего исследования являлось оценить охват вакцинацией против гемофильной и пневмококковой инфекций детского населения первого года жизни 2016 - 2018 годов рождения в городе Кирове.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Собрать данные о прививках в амбулаторных картах детей первого года жизни города Кирова.

2. Провести сравнительный анализ охвата прививками против гемофильной и пневмококковой инфекций среди детей в первый год жизни с 2016 по 2018 годы рождения.

3. Сделать выводы о проделанной работе и разработать рекомендации о необходимости профилактических прививок.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе семи детских поликлиник города Кирова путем анализа медицинских карт детей 2016-2018 годов рождения. В исследование включены данные прививок первого года жизни. Всего была проанализирована

641 амбулаторная карта. Результаты анализа амбулаторных карт представлены качественными данными в виде относительных величин (%). Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного пакета Microsoft Excel.

Результаты. В результате проведенного исследования было получено, что вакцинация против гемофильной инфекции осуществлялась Хиб-компонентом комбинированной вакцины Пентаксим, а против пневмококка – вакциной Превенар.

По данным анализа амбулаторных карт вакцинация против гемофильной инфекции детей 2017 и 2018 годов рождения достоверно выше по сравнению с вакцинацией детей 2016 года рождения. Значительно снизился возраст первой вакцинации, если в 2016 году первую вакцину в декретированные сроки получили только 3%, то в 2018 - уже 42% детей. К 1 году жизни в 2016 году было привито против Хиб-инфекции лишь 9%, тогда как в 2017 и 2018 - 31% и 88% соответственно. Полный курс вакцинации против гемофильной инфекции прошли в 2016 году - 3%, в 2017 - 11%, в 2018 - 42% детского населения. Такую тенденцию можно связать с введением в практику комбинированных вакцин, таких как Пентаксим, в состав которых входит Хиб-компонент.

Таблица 1. Охват вакцинацией против гемофильной инфекции среди детей в возрасте 4 месяцев, 13 месяцев (*достоверно)

Год рождения	Дети в возрасте 4 месяцев			Дети в возрасте 13 месяцев			
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Получили вакцинацию, %	1	3%	16%*	42%*	9%	31%*	88%*
Получили вакцинацию, %	2	0%	3%*	6%*	3%	24%*	70%*
Получили вакцинацию, %	3	Не проводилась, т.к. вакцинируют в 6 месяцев			3%	11%*	42%*

Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции с 2016 по 2018 годы также заметно вырос. Первую вакцинацию в декретированные сроки в 2016 году получило лишь 27%, а в 2018 - уже 48% детей. Полный курс вакцинации к 1 году прошли 79% детей 2018 года рождения по сравнению с 38% детей 2016 года рождения.

Таблица 2. Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции среди детей в возрасте 4 месяцев, 13 месяцев (*достоверно)

Год рождения	Дети в возрасте 4 месяцев			Дети в возрасте 13 месяцев			
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Получили вакцинацию, %	1	27%	27%	48%*	52%	55%	91%*
Получили вакцинацию, %	2	3%	2%	7%	38%	39%	79%*

Выводы. В период с 2016 по 2018 годы вырос охват вакцинацией против гемофильной и пневмококковой инфекций. Кроме того, увеличилось количество детей, получивших первую прививку в сроки, рекомендуемые Национальным календарем. Полный курс вакцинации против данных инфекций достоверно прошли больше детей 2018 года рождения по сравнению с детьми 2016 года рождения.

Список литературы

1. Приказ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1104 с.

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Агзамова Н.В., к.м.н., Маматова Н.М., д.м.н., Рахимова Н.Ф.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт
Узбекистан, г.Ташкент*

Цель исследования: учитывая, что результаты обзоров, выполненных ведущими мировыми и российскими педиатрами, свидетельствуют о преувеличенной опасности артротоксичности фторхинолонов (ФХ) у детей, мы применили их по жизненным показаниям у детей с тяжелой хирургической госпитальной инфекцией.

Материал и методы исследования. В наше исследование были включены 23 пациента: перенесших абдоминальные операции по поводу кишечной непроходимости, разлитого перитонита, травматического разрыва кишечника и пищевода. Средний возраст детей составил $5,7 \pm 1,3$ лет (n-23). Было проведено проспективное исследование с изучением бактериологического анализа различных сред больного (зев, мокрота, моча, кал, рана, интубационная трубка, кровь, содержимое из дренажей). Микробиологический мониторинг проводился течение 48-72 часов. Из 23 больных 12 пациентов (52,2%) находились на респираторной поддержке на вентиляторах «SAVINA» и «SULLA». Длительность респираторной поддержки у этой категории больных составила в среднем $15,1 \pm 3,5$ дней.

Результаты и их обсуждение. Дети с абдоминальной патологией относились к категории самых тяжелых, неоднократно им были проведены повторные операции по поводу развития интраабдоминальных инфекций (межкишечные абсцессы, продолженный перитонит, несостоятельность кишечного анастомоза). В средах из дренажей брюшной полости высевались полирезистентные Гр- бактерии кишечной группы: E.coli (3), E.faecalis (4), P.aeruginosa (7), Enterobacter (2). Все пациенты получали АБТ согласно данным микробиологического мониторинга - в основном, это ЦФ III-IV поколения в комбинации с АГ III поколения (+ метронидазол).

Пациенты получали несколько курсов АБТ (от 2 до 3-х), но при отсутствии эффекта от предшествующей антимикробной терапии на фоне прогрессирования интоксикации, с развитием гнойных очагов в брюшной полости, развитием хирургического сепсиса с явлениями полиорганной недостаточности, больные данной группы были переведены по жизненным показаниям на фторхинолоны (ФХ). Обоснованием для перевода больных на ФХ были:

1. Прогрессирующее ухудшение состояния.
2. Отсутствие эффекта от предшествующей АБТ.
3. Высокая чувствительность микроорганизмов к ФХ.

В последующих бактериологических посевах из различных дренажей больного высевалась полимикробная резистентная госпитальная флора (Paureginosa – 10, Enterobacteriaceae -4, E.coli - 5), высокочувствительная к ФХ. Рост резистентной синегнойной палочки нарастал. Однако, ФХ сразу в эмпирическую терапию госпитальных инфекций мы не вводили, оставляя их препаратами 2 ряда (или резерва). Ухудшение состояния пациента на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных явилось обоснованным переводом больных на ФХ. В связи с этим левофлоксацин (Левфлоцин, «Юрия-фарм», Украина), как в изолированном применении, так и в комбинации с метронидазолом (возможно сочетание с АГ III поколения) был назначен для лечения интраабдоминальных инфекций у больных в разные сроки заболевания. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. У больных этой группы наиболее часто развивались недостаточности органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и ЖКТ.

Энтеральная недостаточность - одна из основных причин сохраняющейся эндогенной интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), септического шока и полиорганной недостаточности.

На этом фоне происходит снижение барьерных свойств кишечной стенки с развитием восходящего дисбиоза, явлений эндогенной микробной интоксикации за счет повышенного образования биологически активных веществ, цитокинов и транзиторной транслокации микробов в кровь. Поэтому в данной группе в 83,3% случаев проводилась комбинированная антимикробная терапия, направленная на подавление как анаэробной, так и аэробной инфекции.

В процессе исследования и лечения выявлено, что при прогрессирующих хирургических госпитальных инфекционных осложнениях в раннем послеоперационном периоде у детей высевались микробные ассоциации, включающие 2 и более условно-патогенных микроорганизмов в 51,2% случаев. Эффективность терапии лефлочином в чистом виде и в виде комбинаций составила 87%. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. На фоне терапии у пациентов не отмечалось жалоб на боли в области суставов, не выявлено отечности и болезненности в области суставов. У выздоровевших детей по данным клинических и рентгенологических исследований не отмечено нарушений в развитии костной системы, наличия артропатий или увеличения объема суставов.

Заключение. Представленные данные на основании микробиологического анализа, клинико-лабораторных и рентгенологических исследований свидетельствуют о достаточно высокой эффективности Лефлоцина в лечении жизнеугрожающих хирургических госпитальных инфекций у детей в раннем послеоперационном периоде в условиях ОРИТ. Эффективность антимикробной терапии составила 87%. Наши данные по назначению Лефлоцина совпадают со многими мировыми исследованиями в педиатрии.

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

д.м.н. Александрова Е.Б. (ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ),

Кропова О.Е. (ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ)

д.м.н. Максимов М.Л. (кафедра фармакологии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России)

к.м.н. Шиндина Т.С. (ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ).

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сердечная недостаточность - это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

Цель: была оценена распространенность ХСН у больных с АГ и/или ИБС, находящихся на динамическом наблюдении в амбулаторно-поликлинических условиях. Выявлены возрастные и гендерные различия по тяжести и генезу ХСН, по преобладанию систолической ХСН и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состояло из двух этапов: ретроспективный анализ распространенности ХСН у 2048 больных с АГ и/или ИБС, госпитализированных в кардиологические отделения в

течение 12 месяцев с ухудшением ХСН или с неспецифическими жалобами, характерными для субклинических стадий ХСН, проспективное исследование распределения клинко-гемодинамических вариантов ХСН у 285 больных. Исследование проводилось на базе ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ и ФГБУ «Поликлиника №5» УД Президента РФ.

Основные результаты: Выявлены существенные различия в этиологии ХСН у мужчин и женщин, а также у пациентов разных возрастов. ХСН с ФВ ЛЖ < 45% диагностирована у 35,8% пациентов, у мужчин в 5,8 раз чаще, чем у женщин. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ отмечена у 64,2% пациентов, количество женщин с этим вариантом ХСН возрастает до 33,3%. Для своевременного выявления ХСН в амбулаторно-поликлинических условиях требуется целенаправленно обследовать больных с АГ и ИБС.

Стенокардия напряжения имела место у 85% пациентов, что свидетельствовало о возможном ишемическом генезе ХСН. АГ в качестве фактора развития ХСН зарегистрирована у 69 % пациентов, достоверно чаще у женщин, чем у мужчин. У трети пациентов имела мерцательная аритмия (МА), у мужчин вдвое реже, чем у женщин ($P < 0,001$). Сахарный диабет второго типа (СД II типа) отмечен у 20% пациентов (17% мужчин и 24% женщин) ($P < 0,05$). У одного и того же пациента часто было зарегистрировано более 1 фактора (до 3-4), провоцирующего развитие ХСН.

Анализ клинко-демографических данных в группе пациентов с ХСН старше 70 лет. Лица старше 70 лет (средний возраст – 78 лет) составили 36 % ($n=103$) от общего числа пациентов с ХСН. В этой группе преобладали мужчины (67%), однако в группе в целом соотношение мужчин и женщин составляет - 2,8 : 1, а в старшей группе - 2 : 1.

МА в старшей возрастной группе регистрировались чаще: у 46% против 32% в группе в целом. МА, как и в группе в целом, чаще наблюдалась у женщин – у 56%. Однако ее частота в старшей группе мужчин возрастала в 1,8 раза - до 41% против 23% в группе в целом. Отмечен также рост заболеваемости ИМ в старшей группе женщин с частотой 50% против 43% в группе женщин в целом. Частота перенесенного ОИМ не изменилась в группе мужчин и составила 61%. Численность пациентов с ХСН и сопутствующей АГ снизилась в старшей группе до 47% против 69% в группе в целом.

Частота встречаемости систолической ХСН и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. По данным ЭхоКГ у 35,8% (102 больных) зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ менее 45%. У 183 пациентов (64,2%) ХСН была вызвана преимущественно нарушением функции диастолы (ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ). Численность мужчин составляет 85,3% (87 чел.) в группе с ХСН с низкой ФВ ЛЖ и 66,7% (122 чел.) в группе с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Численность женщин с ХСН с низкой ФВ ЛЖ составила 15 человек (14,7%), а с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ - 61 человек (33,3%). В группе мужчин ХСН с ФВ ЛЖ < 45% встречается в 5,8 раз чаще, чем в группе женщин. 88% пациентов в группе с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ относится к возрасту 60 лет и старше (159 человек). Систолическая ХСН формируется у 57% пациентов (58 человек) до 60 лет.

Распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующих развитию двух клинко-функциональных вариантов ХСН существенно различалась. Частота перенесенного ОИМ в подгруппе с сохраненной ФВ ЛЖ составила 35%, у пациентов с систолической ХСН ИМ - достоверно ($P < 0,001$) чаще (92%). У больных с ФВ ЛЖ < 45% реже в анамнезе присутствовали АГ (у 54% больных против 77% в группе с сохраненной ФВ ЛЖ ($P < 0,001$)), МА - у 37% против 28% в группе сравнения ($P < 0,01$). У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ достоверно чаще встречался СД II типа - у 34%, а в группе с систолической ХСН - у 10%.

В группах мужчин и женщин частота сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующих систолической ХСН и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ имеет существенные отличия. В группе женщин с систолической ХСН ИМ встречался несколько реже: у 87% против 93% у мужчин ($P < 0,001$). У больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ частота ИМ в группах мужчин и женщин достоверно не отличалась: 36% мужчин и 33% женщин. При систолической ХСН АГ достоверно чаще присутствует у женщин (73%), чем у мужчин

(51%)($P<0,001$). При сохраненной ФВ ЛЖ регистрируется более высокая частота АГ у женщин, достигая 88%($P<0,01$). Однако в группе мужчин с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ частота встречаемости АГ достоверно выше (71%), чем в группе мужчин с систолической ХСН (51%)($P<0,01$). У женщин МА достоверно чаще сопровождается как систолическую ХСН, так и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (в 53% и в 56% соответственно), у мужчин частота МА составила 24% и 22% соответственно ($P<0,001$). В группе женщин с систолической ХСН СД II типа присутствует у 86%, а среди мужчин - у 25%($P<0,001$). При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ распространенность СД II типа в группах женщин и мужчин практически одинакова и регистрируется у 11% и 10 % соответственно.

Выводы: Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что для повышения эффективности терапии ХСН в амбулаторно-поликлинических условиях требуется целенаправленно обследовать больных с АГ и ИБС для своевременного выявления ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение //Кардиология.2018;58(S6). С.8.
2. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2016.Общество специалистов по сердечной недостаточности Российское кардиологическое общество.
3. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части РФ (данные исследования «ЭПОХА-ХСН») // Сердечная недостаточность. 2006. 7(3). С.112-115.
4. Код Я.И., Столбова М.В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность стационарозамещающих технологий в кардиологии. // Российский кардиологический журнал. 2007. 4(66). С.6-11.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М:Миклош 2004.

ОЦЕНКА ПОЖИЛЫМИ БОЛЬНЫМИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИМИ НА ДОНБАССЕ, ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ, РУКОВОДИМОЙ ПРОВИЗОРОМ

Алесинский М.М., д.м.н. Налётова Е.Н., д.м.н. Налётов С.В.,
Твердохлеб Т.А., к.м.н. Налётова О.С., к.м.н. Галаева Я.Ю.

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», Донецк*

Эффективность лекарственной терапии у больных гипертонической болезнью (ГБ), как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не только в том, какие антигипертензивные лекарственные средства (АГЛС) принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности (compliance).

Особую категорию больных ГБ составляют лица пожилого возраста, это самая многочисленная когорта таких пациентов; их численность превышает 50-60% в популяции. Существенным моментом, который не позволяет достичь комплаентности у таких больных, является ограниченность в финансах. Нельзя исключать и «возрастную забывчивость» пожилых людей.

В настоящее время на Донбассе проживает около 700 тысяч лиц пожилого возраста, это практически 30% населения, которое в настоящее время составляет 2,2 млн. человек. При этом отмечается сложная ситуация с обеспечением региона врачебными кадрами – дефицит врачей составляет около 6000 человек. Количество посещений врачей в 2018 году, включая профилактические осмотры, составило более 20 млн. Такая нагрузка на медицинский персонал может пагубно отразиться на возможности проводить необходимые беседы с пациентами, направленные на повышение их приверженности лечению.

Цель исследования. Для формирования у проживающих на Донбассе пожилых больных ГБ, приверженности лекарственной терапии, назначенной врачом, создать на базе аптеки центр фармацевтической опеки, руководимый провизором, и оценить его работу.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования в аптеке г.Донецка осуществлялся добровольный набор некомплаентных (3,0 и ниже по тесту Мориски-Грина (ТМГ)) пожилых больных ГБ. Для беседы с посетителями аптеки была оборудована специальная комната; на всех этапах исследования в ней давали разъяснения о цели исследования, проводились подписание информированного согласия и необходимые процедуры.

В исследование было включено 114 пожилых больных ГБ, которые были случайным образом распределены в две группы: 1-я группа (n=58; 50,9%) и 2-я группа (n=56; 49,1%). Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в двух группах ни по возрасту (p=0,82), ни по полу (p=0,91).

Больные обеих групп на протяжении всего времени участия в исследовании вели дневник самоконтроля: регистрация уровня систолического и диастолического АД (САД и ДАД) трижды в сутки – утром, днём и вечером с указанием времени измерения, учёт приёма АГЛС. Больным 1-ой группы дополнительно в их собственных телефонах устанавливались сигналы-напоминания, согласующиеся со временем приёма АГЛС. В дальнейшем визиты больных в центр фармацевтической опеки осуществлялась на 4-той и 8-мой неделях.

На завершающем визите среди больных ГБ проводилось анонимное заполнение анкеты оценки результатов участия в исследовании и роли провизора в достижении этих результатов; оценка осуществлялась по 10-ти балльной шкале (от 0 до 10 баллов), при этом они отвечали на вопрос: «В какой степени достигнутые Вами в ходе программы повышения приверженности лечению результаты зависели от усилий провизора-исследователя?».

Для представления результатов приводится значение среднего арифметического (\bar{X}) и ошибки среднего (m) показателей. В случае качественных признаков рассчитывалась частота появления (%) и ее стандартная ошибка (m%).

Результаты исследования. Мероприятия, проводимые с целью повышения приверженности лечению, способствовали её достоверному улучшению. Так, показатели ТМГ к концу 8-ой недели уровень комплаентности у больных 1-ой группы, в сравнении с исходным, повысился на $33,3 \pm 0,02\%$, а 2-ой на $26,1 \pm 0,1\%$. Различия показателей между 1-ой и 2-ой группами статистически достоверны (p<0,05).

Повышение приверженности лечению сопровождалось улучшением показателей уровня АД. Так, средние значения САД и ДАД снизились соответственно у больных 1-ой группы со $168,5 \pm 1,8$ до $145,3 \pm 1,3$ мм рт.ст. (p<0,001) и со $105,4 \pm 2,0$ до $94,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. (p<0,001), а во 2-ой – со $169,7 \pm 1,7$ до $149,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. (p<0,001) и со $103,3 \pm 2,1$ до $97,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. (p<0,05).

Результаты анонимного анкетирования в баллах по группам составили: $8,5 \pm 0,17$ балла – 1-я группа и $8,8 \pm 0,18$ балла – 2-я группа.

Выводы. Ведение дневника самоконтроля, в котором ежедневно регистрируется уровень АД и прием АГЛС, является надежным способом повышения и поддержания приверженности лечению, что диктует необходимость рекомендовать этот способ для всех больных ГБ. При наличии технической возможности (мобильный телефон), больному необходимо устанавливать сигналы-напоминания, согласующиеся с приемом АГЛС.

Результаты, полученные при анонимном анкетировании, свидетельствуют о том, что посетители аптеки, в целом, высоко оценили работу провизора-исследователя.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ: АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПИИ

Бабаев Р.И., Соколов А.С., Максимов М.Л., Романов Б.К.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Антибиотики – лечебные препараты природного или синтетического происхождения, обладающие избирательной способностью подавлять или задерживать рост и размножение микроорганизмов, а именно бактерий. Противомикробное действие антибиотиков имеет избирательный характер: на одни организмы они действуют сильнее, на другие – слабее или вообще не действуют. Избирательное воздействие антибиотиков наблюдается и на животные и человеческие клетки и ткани, вследствие чего они различаются по степени токсичности. Антибиотики представляют значительный интерес для химиотерапии и могут применяться для лечения различных микробных инфекций у человека и животных.

Применение антибактериальных препаратов относят к одному из направлений химиотерапии, наряду с противовирусными, противогрибковыми, антипротозойными, противоглистными и противоопухолевыми препаратами. Химиотерапия – это единое понятие, под которым подразумевают лечение инфекционных, паразитарных и онкологических заболеваний при помощи химических препаратов естественного, полусинтетического или синтетического происхождения, которые оказывают специфический эффект на возбудителей заболевания или опухолевые клетки. Исходя из определения, можно утверждать, что антибиотики могут синтезировать сами бактерии, актиномицеты, грибы, некоторые растения и животные либо их синтезирует сам человек химическим путем.

Чувствительность микроорганизмов к химиотерапии. Устойчивость к антибиотикам возникает тогда, когда микробы, такие как бактерии и грибы, развивают способность побеждать лекарства, предназначенные для их уничтожения. Это означает, что микробы не погибают и продолжают расти. Способность развивается со временем и генетически запрограммирована.

Эмпирическая терапия антибиотиками, которая учитывает природную чувствительность микроорганизмов, может быть назначена больному сразу, без проведения дополнительных исследований, но она не всегда приводит к выздоровлению.

Использование антибиотиков является единственным наиболее важным фактором, ведущим к устойчивости к антибиотикам во всем мире. Нерациональное использование антибиотиков существенно влияет на развитие резистентности. Эти препараты следует использовать только для лечения бактериальных инфекций.

Антибиотики относятся к числу наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Тем не менее, наблюдается тенденция к нерациональному назначению антибиотиков. Часто это наблюдается, когда нет необходимости в приеме антибиотиков, при неправильном дозировании или относительно долгом приеме. Другим важным фактором роста антибиотикорезистентности является распространение резистентных штаммов бактерий от человека к человеку или из нечеловеческих источников в окружающей среде.

Именно поэтому специалисты все чаще назначают этиотропную антибиотикотерапию, которая подбирается индивидуально для каждого человеческого организма. Перед назначением терапии настоятельно рекомендуется выполнить анализ на чувствительность к антибиотикам.

За счет проведения этих мероприятий врач может точно определить вид возбудителя и его уровень концентрации в организме. Цель состоит в выявлении в полученном материале вредных микроорганизмов.

Это в дальнейшем помогает подобрать необходимое лечение, которое сможет быстро подавить активность патогенных организмов.

После применения антибиотиков микроорганизмы могут проявлять разное состояние. По этой причине их разделяют на несколько разновидностей:

- чувствительного типа;
- условно-устойчивого вида;
- устойчивого вида.

Чувствительными микроорганизмами считаются те, активность которых подавляется установленными дозировками антибактериальных препаратов. Для снижения деятельности условно-устойчивых бактерий необходимо повышать дозировки антибиотика. А вот активность устойчивых организмов не прекращается даже после поступления повышенных дозировок антибактериального средства.

При этом у каждого человека уровень чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам индивидуальный. У разных людей микроорганизмы могут реагировать на одни и те же антибактериальные средства по-разному.

По этой причине иногда назначение антибиотиков только лишь на основании состояния больного и клинической картины не всегда может обеспечить положительное воздействие.

Поэтому обязательно нужно сдавать анализы на чувствительность к антибиотикам.

Определение чувствительности к антибиотикам бактерий всегда проходит в несколько этапов:

- Осуществляется забор материала.
- Доставляется в лабораторию.
- Проводится посев на питательные среды.
- Выделяется вид и штамм микроорганизма.
- Изучается восприимчивость к антибиотикам

Существуют следующие методы: диффузионные методы с использованием дисков с антибиотиками или с помощью Е-тестов, методы разведения (разведение в жидкой питательной среде (бульоне), разведение в агаре) Метод дисков относится к качественным и является наиболее используемым. На среду густо высеивают изучаемую культуру. Обычно пользуются рыбным бульоном, агар-агаром, натрий фосфатом двузамещенным. Затем сверху располагают бумажные диски в количестве не более 6 штук, соблюдая между ними дистанцию в 2 см. Инкубация в термостате длится в течение суток, при температуре 37 °С. Оценку для данного определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам дают по зоне подавления роста возле дисков. Ее появление говорит о чувствительности микробов к антибиотикам или же об их умеренной резистентности, что зависит от диаметра зоны. Ее отсутствие указывает на устойчивость возбудителей к изучаемым антибактериальным препаратам. Е-тест проводят с помощью специальной полоски. Выполняется тест по аналогии с предыдущим. На полоске имеются разметки, указывающие на минимальное или высокое содержание антибиотика

Методы разведения основаны на использовании двойных последовательных разведений концентраций антибиотика от максимальной к минимальной. При этом антибиотик в различных концентрациях вносят в жидкую питательную среду (бульон) или в агар. Но у процедуры определения чувствительности имеются и недостатки. В частности, к недостаткам относят:

1. Длительный процесс получения результата;
2. Имеются повышенные требования к забору материала;

3. Персонал лаборатории, который должен проводить анализ, должен обладать высокой квалификацией.

Кроме непосредственного обнаружения возбудителя при анализе крови можно ориентироваться на косвенные показатели. Поскольку при инфекциях есть риск воспалительных процессов в органах, то можно определять уровень медиаторов воспаления (например, уровень С-реактивного белка). По уровню С-реактивного белка можно ориентироваться на то, какая эта инфекция. В отличие от вирусной, при бактериальном заражении уровень СРБ будет выше. Также главным тестом является прокальцитонинный тест - определение уровня прокальцитонина. Он является маркером именно бактериальной инфекции. Его концентрация в таком случае повышается. Но этот тест очень важен в вопросе определения наличия сепсиса у пациента.

Проявляемая микроорганизмами устойчивость к антибактериальной терапии может быть врожденной или приобретенной. При врожденной резистентности бактерия нейтрализует действие препаратов с помощью ферментов либо же имеет непроницаемую бактериальную мембрану. Обычно микроорганизм обретает устойчивость к ранее эффективным антибиотикам в результате мутаций (приобретенная устойчивость).

Антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов вызывает все большую озабоченность в отношении здоровья человека, поэтому появляется интерес к изучению альтернативных методов терапии (например, применение фаготерапии). Интересен тот факт, что относительно недавно ученые предложили методику, по которой можно уничтожать гены, отвечающие за устойчивость к лекарствам, одновременно с этим внедряя гены устойчивости к бактериофагам — «естественным врагам» бактерий. По предположению авторов, такой подход в итоге должен привести к тому, что чувствительные к антибиотикам бактерии получат большую выживаемость в природе, а в случае заболевания человеку с ними будет проще бороться при помощи привычных лекарственных препаратов. Новый подход основывается на использовании CRISPR-Cas системы — механизма, при помощи которого бактерии борются с посторонним генетическим материалом. При помощи фага λ ученые вводили в клетки *Escherichia coli* CRISPR, содержащие спейсеры с фрагментами ДНК, которая отвечает за устойчивость к антибиотику стрептомицину.

Cas-белки, ориентируясь по этим спейсерам уничтожали ДНК, дающую клеткам устойчивость, в результате чего трансформированные колонии погибали в средах, содержащих стрептомицин.

Данный метод имеет свои недостатки, такие как наличие барьеров доставки в ткани и бактериальная устойчивость к фагам. Однако применение системы CRISPR-Cas позволяет программировать литические фаги, чтобы убить только антибиотикоустойчивые бактерии, защищая антибиотик-сенситивизированные бактерии.

Интересен момент насчет назначения антибиотиков спортсменам. Согласно данным РУСАДА (Российского антидопингового агентства), в целом антибактериальные препараты не входят в запрещенный список лекарственных средств, то есть в случае инфекционного заболевания врач может спокойно назначать антибиотики без т.н. ТИ (терапевтического исключения). Единственное, что нельзя назначать - это внутривенное введение антибактериальных препаратов. Поскольку любые манипуляции с кровью запрещены в спорте.

Инфекции, вызванные устойчивыми к антибиотикам микробами, трудно лечить. В большинстве случаев устойчивые к антибиотикам инфекции требуют длительного пребывания в больнице, дополнительных последующих посещений врача и дорогостоящих, и чреватых побочными эффектами альтернатив.

Подытожив выше сказанное, можно выделить главные принципы антибиотикотерапии:

1. При установлении диагноза инфекционного заболевания терапия назначается незамедлительно.

2. Рациональная терапия возможна только после установления возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.
3. В первую очередь нужно использовать препараты узкого спектра действия для снижения риска развития побочных эффектов.
4. Нужно точно определять дозу, кратность и способ введения препарата. И не отступать от назначений.
5. Нужно в обязательном порядке контролировать эффективность антибиотикотерапии.
6. Срок проведения терапии должен быть ограничен. Только в крайних случаях можно проводить более длительное время.
7. При вирусных инфекциях использование антибиотиков не рекомендуется.
8. Нужно учитывать возможные противопоказания и риски развития побочных эффектов.

В связи со сложившейся на сегодня ситуацией по чувствительности и резистентности бактерий основными направлениями по повышению чувствительности являются:

- 1) Предотвращение распространения инфекций, а отсюда и стабилизация уровня чувствительности к антибиотикам.
- 2) Отслеживание распространения чувствительности к одному и тому же антибиотику микроорганизмов по всему миру.
- 3) Улучшение и рационализация методик назначения пациентам антибактериальной терапии (с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам).
- 4) Разработка новых лекарственных средств и диагностических тестов.

Антимикробный спектр

Антимикробный спектр - область, диапазон микростатического или микробицидного действия антимикробных средств. Каждое антимикробное вещество имеет характерный перечень повреждаемых видов микроорганизмов. Антимикробный спектр – это одно из положений, по которым классифицируют антибиотики.

Классификация антибиотиков по спектру действия

- 1) Ингибиторы синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, гликопептиды, фосфомицин)
- 2) Нарушающие целостность цитоплазматической мембраны (полимиксины, липопропейды)
- 3) Ингибиторы синтеза белка (тетрациклины, глицилциклины, хлорамфеникол, линкозамиды, макролиды, аминогликозиды, оксазолидиноны)
- 4) Ингибиторы метаболизма нуклеиновых кислот (рифампицин)

Антибиотики – ингибиторы метаболизма нуклеиновых кислот

Рифампицин - оказывает бактерицидное действие, ингибирует ДНК-зависимую РНК полимеразу и нарушает синтез РНК.

Кроме того, существует еще одна классификация антибактериальных препаратов по спектру действия: по действию на грамположительные или грамотрицательные бактерии.

Грамположительные бактерии (Грам (+)) — бактерии, которые при использовании окраски микроорганизмов по методу Грама, оказываются окрашенными в синий цвет, не обесцвечиваются.

Большинство Грам (+) бактерий имеют однослойную клеточную мембрану, без внешней мембраны, присущей грамотрицательным бактериям.

Грамотрицательные бактерии (Грам (-)) — бактерии, которые не окрашиваются при использовании окраски микроорганизмов по Граму. Грамотрицательные бактерии полностью обесцвечиваются. После промывания растворителем при окрашивании по Граму добавляется контрастный краситель, который окрашивает все грамотрицательные бактерии в красный или розовый цвет. Это происходит из-за наличия внешней мембраны, препятствующей проникновению красителя внутрь клетки. Сам по себе тест полезен при классификации бактерий и разделении их на две группы относительно строения их клеточной стенки.

Обычно патогенность грамотрицательных бактерий связывают с определёнными компонентами их клеточных стенок, а именно, с липополисахаридным слоем (ЛПС).

Антибиотики узкого спектра действия – препараты, действующие преимущественно на Гр (+) или преимущественно на Гр (-) бактерии. К препаратам узкого, Гр(+) действия относят биосинтетические пенициллины, оксациллин, цефалоспорины 1 поколения, гликопептиды, липопептиды, макролиды, линкозамиды, оксазолидиноны.

К препаратам узкого, Гр(-) действия относят полимиксины, фосфомицин.

Антибиотики широкого спектра действия – препараты, действующие на Гр (+) и Гр (-) флору. К ним относят аминопенициллины, антисинегнойные пенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины 2-5 поколений, карбапенемы, тетрациклины, хлорамфеникол, глицилциклины, аминогликозиды.

Заключение

В настоящий момент применение антибактериальных препаратов является одной из важных проблем современной медицины. Данная проблема сочетает в себе много подпроблем: нерациональное назначение и применение препаратов, наличие чувствительности и резистентности к препаратам, действие препаратов на определенные органоиды бактериальной клетки. Данные лекарственные средства должны применяться только в случае лечения конкретных бактериальных инфекций. Их применение целесообразно в случае обнаружения возбудителя инфекции.

Список использованных источников:

1. Дьяченко, С.В. Группа β-лактамов антибиотиков / С.В. Дьяченко. - Текст: электронный. - 2016. - 144 с.
2. Козлов, Р.С. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторзащищенных бета-лактамов / Р.С. Козлов, А.В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - том 8. - № 2. - 173-185 с.
3. Майский, В.В. Элементарная фармакология: учебник / В.В. Майский. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 544 с. : ил.
4. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: учебник / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов - М. : НИИАХ СГМА, 2002. - 586 с. : ил.
5. Государственный реестр лекарственных средств: URL: <https://grls.pharmportal.ru/>
6. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) URL: <http://www.iasmac.ru/iasmac/>.
7. Фармакология / Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Каперко Д.А., Петров В.Е., Романов Б.К., Максимов М.Л. / Иллюстрированный учебник / под редакцией Р. Н. Аляутдина. Москва, 2019.
8. Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.
9. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.

ОЦЕНКА ЗНАНИЙ ВОПРОСОВ ПАТОГЕНЕЗА ХОБЛ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ

к.м.н. Бонцевич Р.А.¹, Шершнева А.С.¹, к.м.н. Черенкова О.В.²,
д.м.н. Кетова Г.Г.³, к.м.н. Барышева В.О.³, к.м.н. Мироненко Е.В.⁴,
к.м.н. Лучинина Е.В.⁵

1 – Белгородский государственный национальный исследовательский университе

2 – ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

3 – ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

4 – Днепропетровская медицинская академия, г. Днепр, Украина

5 – ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Цель исследования - определить уровень ошибочных знаний в вопросах патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди студентов 5-6 курсов медицинских вузов с помощью метода анонимного анкетирования.

Материалы и методы: Данная работа проведена в рамках II фазы мультицентрового проекта ASCO (исследования по оценке знаний специалистов в области ХОБЛ, полное название проекта – Assessment of Senior Medical Students in the Field of COPD; сроки проведения – 2017-2019 гг.) [1-3]. В анкетировании принял участие 338 студент-старшекурсник (специальность «Лечебное дело» и «Педиатрия») из 6 городов России и Украины (Белгород, Воронеж, Днепр, Саратов, Челябинск, Краснодар). Для анкетирования студентов была разработана оригинальная анкета на основе и в соответствии актуальных клинических рекомендаций (GOLD, 2014–2017). В данной публикации авторы представляют результаты анализа ошибок по вопросам патогенеза ХОБЛ.

Результаты: На вопрос о факторах риска развития ХОБЛ верно ответили 83,1% студентов (от 67,8% до 93,3% в разных центрах, $p < 0,01$).

Средний уровень правильных ответов на вопрос о ключевом звене патогенеза ХОБЛ, (Воспаление дыхательных путей и деструкция легочной паренхимы) составил 63,3% (от 54,5% до 76,9% в центрах, $p < 0,01$). Были проанализированы 36,7% ошибочных ответов: в их структуре в 39,8% был вариант об избыточной продукции слизи на действие патогенетических агентов, в 27,8% – нарушение тонуса бронхиальной мускулатуры, в 17,6% – гиперреактивность бронхов, в 3,7% – аллергизация организма, также 11,1% респондентов оставили поле пустым или дали ответ «затрудняюсь ответить».

Выводы. Было выявлено, что уровень знаний студентов старших курсов в вопросах патогенеза ХОБЛ недостаточный и требует оптимизации образовательного процесса.

Список литературы:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620436 Российская Федерация. Хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенез, диагностика и лечение - уровень знаний студентов / Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Филиниченко Т.С.; правообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». - №2020620290 заявл. 03.03.2020; зарегистр. 10.03.2020. - 1с.

2. Roman Bontsevich, Tatyana Filinichenko, Anna Gavrilova, Kristina Shchurovskaya, Galina Batisheva, Natalya Goncharova, Galina Ketova, Valeriya Barysheva, Olena Myronenko, Olga Kompaniets, Elena Miliutina, Alina Mikhno, Zhanna Zhdanova. Students' knowledge of COPD: ASCO1 and ASCO2 results comparison // Eur. Respir. J. –2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. – PA3195

3. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Vovk YR et al. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 107–113.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСНОВЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ – УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ

к.м.н. Бонцевич Р.А.¹, Гаврилова А.А.¹, д.м.н. Прозорова Г.Г.², д.м.н. Кириченко А.А.³,
к.м.н. Компаниец О.Г.⁴, д.м.н. Кетова Г.Г.⁵, к.м.н. Мироненко Е.В.⁶

1 – Белгородский государственный национальный исследовательский университет

2 – ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

3 – ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России

4 – ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

5 – ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

6 – Днепрпетровская медицинская академия, г. Днепр, Украина

Актуальность. Внебольничная пневмония (ВП) - актуальная проблема современной медицины. В России ВП ежегодно заболевает более 2 млн. человек, что составляет 3,86 на 1000 случаев заболевания. К группе наиболее высокого риска относят лиц моложе 5 лет и старше 75 лет [1-3]. Смертность от внебольничных пневмоний составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых - 46% [4,5].

Цель: оценить уровень знаний врачей-терапевтов в понимании основ этиологии, диагностики и профилактики ВП.

Материалы и методы. В рамках исследования «KNOCAP» (полное название проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics») было проведено анкетирование 588 врачей терапевтического профиля из 14 центров России и Украины [6,7].

Результаты и обсуждения. Пневмококк - основной этиологический фактор ВП, о чём знали 40,5% опрошенных (СПО от 31,4 до 86,7% в разных центрах, $p < 0,01$). Иммунизация против пневмококка и гриппа - наиболее эффективный способ профилактики ВП. Об этом знают 76,9% врачей-терапевтов (СПО от 68,4 до 100,0% в разных центрах, $p < 0,05$) [9]. Вопрос о выборе основного диагностического признака при осмотре пациента в ВП, предполагал наличие единственно верного ответа - синдром уплотнения легочной ткани [9,10]. С данным вопросом справились 28,4% респондентов (СПО от 7,5 до 73,7% в разных центрах, $p < 0,01$). Диагностический минимум нетяжелой ВП включает два обследования: общий анализ крови и рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях. Верный ответ дали 17,2% опрошенных (СПО составил от 40,9 до 82,3% в разных центрах, $p < 0,05$).

Выводы: Установлено, знания врачи терапевтического профиля недостаточны, и есть потребность в проведении дополнительных образовательных мероприятия по их улучшению.

Список литературы:

4. Wan K, Liang H, Yan G, et al. . A quality assessment of evidence-based guidelines for the prevention and management of ventilator-associated pneumonia: a systematic review // J Thorac Dis. 2019. №11(7):2795–2807. doi:10.21037/jtd.2019.06.56

5. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy // Lancet Infect Dis. 2018. №18:496–497.

6. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019г.// Практическая пульмонология. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-chto-nas-zhdet-v-2019-g> (дата обращения: 09/15/2019).

7. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // КМАХ. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebolnichnye-infektsii-nizhnih-dyhatelnyh-putey-komu-kakoy> (дата обращения: 09/15/2019).

8. Спичак Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках // Медицинский совет. 2019 11: 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-172-178>.
9. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA et al. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. current results of the KNOCAP project // Research Results in Pharmacology. 2018. №4(3): 27-36.
10. Bontsevich RA, Gavrilova AA, Prozorova GG et al. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study // European Respiratory Journal. 2019. №54(63): PA2922.
11. Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А., Прозорова Г.Г. и др. Внебольничная пневмония: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта KNOCAP // Фарматека. 2019. №11:44-47. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.11.44-49>
12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2010. №. 3 (12):186-225. [Antibiotic.ru]
13. Зайцев А.А. "защищенные" аминопенициллины в современных режимах антимикробной терапии инфекций нижних дыхательных путей: позиции сохраняются // Consilium Medicum. 2017. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaschischennye-aminopenitsilliny-v-sovremennyh-rezhimah-antimikrobnou-terapii-infektsiy-nizhnih-dyhatelnyh-putey-pozitsii> (дата обращения: 18.02.2020).

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ – УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ

к.м.н. Бонцевич Р.А.¹, Гаврилова А.А.¹, д.м.н. Прозорова Г.Г.²,
к.м.н. Эбзеева Е.Ю.³, к.м.н. Компаниец О.Г.⁴, к.м.н. Барышева В.О.⁵, к.м.н. Шабанов
Е.А.⁶, к.м.н. Мироненко Е.В.⁷

1 – Белгородский государственный национальный исследовательский университе

2 – ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

3 – ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России

4 – ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

5 – ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

6 – ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

7 – Днепропетровская медицинская академия, г. Днепр, Украина

Актуальность. Более 3-х миллионов случаев смертельных исходов во всем мире было зарегистрировано в 2016 году от инфекций нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место [1-4].

Цель: оценить уровень знаний врачей по основным вопросам фармакотерапии ВП.

Материалы и методы. В рамках исследования «KNOCAP» (полное название проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics») было проведено анкетирование 588 врачей терапевтического профиля из 14 центров России и Украины [5,6].

Результаты и обсуждения. На вопрос о возможных причинах задержки начала антимикробной терапии верно ответили 84,0% опрошенных (СПО от 20 до 100% в центрах, $p > 0,05$) [7,8]. 55,1% опрошенных верно ответили на вопрос о «ступенчатой терапии» ВБ (СПО среди центров - от 25,6 до 90,9%, $p < 0,01$). Минимальные уровни правильных ответов получены на следующие вопросы: фармакотерапия нетяжелой ВП у пациентов с наличием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний – 24,2% (от 1,3 до 62,9% среди центров,

$p < 0,01$); указать схему лечения пациента с ВП при отсутствии факторов риска и/или сопутствующих заболеваний – 27,0% (от 2,5 до 74,5%, $p < 0,01$) [9].

Выводы: Установлено, что предпочтения врачей в вопросах фармакотерапии имеют значительный объем ошибочных суждений, отличающихся от клинических рекомендаций. Авторы рекомендуют проведение дополнительных исследований по данной проблеме, что должно способствовать повышению эффективности оказания медицинской помощи пациентам с ВП.

Список литературы:

1. NanZhu Y, Xin L, Xianghua Y, et al. Risk factors analysis of nosocomial pneumonia in elderly patients with acute cerebral infraction // *Medicine (Baltimore)*. 2019. № 98(13):e15045. doi:10.1097/MD.00000000000015045
1. Torres-García M, Pérez Méndez BB, Sánchez Huerta JL, et al. Healthcare-Associated Pneumonia: Don't Forget About Respiratory Viruses! // *Front Pediatr*. 2019. №7:168 doi:10.3389/fped.2019.00168
2. Çilli A., Sayiner A., Çelenk B. et al. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2018. №4 (48):730-736. DOI: 10.3906/sag-1709-144. [[NCBI]
3. Cillóniz C., Rodríguez-Hurtado D., Nicolini A. et al. Clinical Approach to Community-Acquired Pneumonia // *Journal of Thoracic Imaging*. 2018. №5(33):273-281. DOI:10.1097/RTI.0000000000000343 [NCBI]
4. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов // *Качественная клиническая практика*. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-vyboru-antibiotika-dlya-terapii-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-razlichnyh-kategoriy-patsientov> (дата обращения: 18.02.2020).
5. Bontsevich RA, Filinichenko TS, Gavrilova AA et al. Assessment of physicians' and senior medical students' knowledge in treatment of patients with community-acquired pneumonia. current results of the KNOCAP project // *Research Results in Pharmacology*. 2018. №4(3): 27-36.
6. Bontsevich RA, Gavrilova AA, Prozorova GG et al. The assessment of physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics: KNOCAP study // *European Respiratory Journal*. 2019. № 54(63): PA2922.
7. Перцева Т.О., Авраменко І.В. Особливості лабораторних показників перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії у пацієнтів // *Медичні перспективи*. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osoblivosti-laboratornih-pokaznikov-perebigu-tyazhkoyi-negospitalnoyi-pnevmoniyi-u-patsientiv> (дата обращения: 09/23/2019).
8. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019г.// *Практическая пульмонология*. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-vnebolnichnoy-pnevmonii-u-vzroslyh-cto-nas-zhdet-v-2019-g> (дата обращения: 09/15/2019).
9. Синопальников А.И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // *КМАХ*. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotiki-i-vnebolnichnye-infektsii-nizhnih-dyhatelnyh-putey-komu-kakoyu> (дата обращения: 09/15/2019).

СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ВОПРОСАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

к.м.н. Бонцевич Р.А.¹, Вовк Я.Р.¹, Гаврилова А.А.¹, д.м.н. Батищева Г.А.², к.м.н. Гончарова Н.Ю.², к.м.н. Елизарова И.О.², к.м.н. Барышева В.О.³, д.м.н. Кетова Г.Г.³, д.м.н. Биккинина Г.М.⁴, к.м.н. Мироненко Е.В.⁵

1 – Белгородский государственный национальный исследовательский университет

2 – ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

3 – ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

4 – ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

5 – Днепропетровская медицинская академия, г. Днепр, Украина

Цель исследования: сравнение уровня знаний студентов-медиков разных регионов в вопросах определения клинических вариантов артериальной гипертензии при помощи метода анонимного анкетирования.

Материалы и методы: данная работа посвящена анализу результатов анонимного анкетирования в рамках мультицентрового исследования RHYSTARH. В исследовании приняли участие 314 респондентов из 6 городов России и Украины (Белгород, Воронеж, Челябинск, Уфа, Киев, Днепр). Анкета содержала 21 вопрос о различных аспектах артериальной гипертензии. В данной работе проанализированы лишь вопросы о клинических вариантах данной патологии. Все результаты были введены и проанализированы с использованием Microsoft Excel. Статистические данные обрабатывались путем анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. Артериальная гипертензия (АГ) считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами разных классов в адекватных дозах не позволяет снизить показатели систолического и диастолического артериального давления (АД) < 140 и 90 мм рт.ст., соответственно. Правильно дали определение резистентной АГ 48% студентов (от 40% до 67%, $p > 0.05$).

«Изолированная гипертензия белого халата», или «изолированная офисная АГ», или «изолированная клиническая АГ», диагностируется, если при повторных посещениях лечебного учреждения АД оказывается повышенным, а вне его, при самостоятельном измерении, - нормальным. Об этом осведомлены 64% респондентов (от 54% до 81%, $p > 0.05$).

«Маскированная» или «изолированной амбулаторная гипертензия» - форма гипертензии, особенностью которой являются нормальные показатели АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) при измерении медицинским персоналом, но патологически повышенное АД вне лечебного учреждения. Правильно дали определение этому понятию 43% студентов (от 39% до 49%, $p > 0.05$).

Выводы: в ходе анализа полученных данных установлен средний уровень знаний будущих врачей в вопросах определения клинических вариантов артериальной гипертензии. Для повышения осведомлённости студентов в вопросах клинических вариантов АГ необходимо более тщательное изучение данного вопроса на занятиях, а также введение дополнительных образовательных программ.

АНАЛИЗ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

Булычева М.М., д.м.н. Кобышкина Т.М.,
д.м.н. Радаева Т.М., д.м.н. Борисов

ФБГОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Цель: оценить эффективность амбулаторного эндодонтического лечения больных с хроническим периодонтитом, сравнить схемы лечения по динамике клинических и фармакоэкономических показателей.

Материалы и методы: было обследовано 110 пациентов в возрасте 30-45 лет, среди которых 35 мужчин (31,8%) и 75 женщин (68,2%) с диагнозом хронический периодонтит (K04.5). Пациентов с хроническим апикальным периодонтитом 89 пациентов (80,9%) и 21 пациент (19,1%) с обострением хронического периодонтита. Всем пациентам проводили механическую и медикаментозную обработку корневых каналов, используя хлорсодержащие препараты: 3% раствор гипохлорида натрия, 0,05% раствор хлоргексидина и 3% раствор перекиси водорода. Обработка корневого канала позволяет растворить тканевой распад, обезвредить эндодонтическую флору на поверхности корневого канала верхушечного периодонта, активизирует стимуляцию репаративных процессов и снять воспаление. С обострившимся хроническим периодонтитом 21 пациент предварительно проходили лечения антибиотиком азитромицин и полоскание фурацилином в течение четырех дней. Все пациенты были разделены на две группы: в одной группе 42 больных (47,2%) обрабатывали раневые каналы препаратом пульпосептин (состав: хлорамфеникол, неомицин сульфат, дексаметазон, полиэтиленгликоль 1000, 2-феноксиэтанол), вторая группа 47 больных (52,8%) пользовалась препаратом кальсепт (состав: кальций гидроокись, кальция хлорид, калия хлорид, бикарбонат натрия, сульфат бария, натрия хлорид, дистиллированная вода) с йодоформом. Статистический анализ выполнен с помощью таблиц Microsoft Excel с определением $\text{среднее} \pm \text{стандартных отклонений}$ и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc, USA)

Результаты: анализ проводимого исследования показал, что сравнительные результаты лечения между препаратами пульпосептин и кальсепт с йодоформом статистически недостоверны, но препараты отличаются по фармакоэкономическим показателям. Пульпосептин (10г) – 1146 руб., а кальсепт с йодоформом (2,5 мл) - 838 руб., следовательно, стоимость препарата пульпосептин в 29 раз дороже, чем кальсепт с йодоформом. По результатам исследования длительность лечения пульпосептином 5 дней у 21 пациента (19,1%), 6 дней у 46 пациентов (41,8%) и 7-8 дней 45 пациентов (40,9%). Действующим веществом препарата пульпосептин являются антибиотики широкого спектра действия: хлорамфеникол (Chloramphenicol) и неомицин сульфат (Neomycinum). Кальсепт с йодоформом за счёт действия йодоформа обладает пролонгированным антибактериальным свойством, поэтому остается активным в канале до 1 месяца, эффект связан с созданием в канале высокощелочной среды. Однако йод по своим свойствам мешает адгезии силера в канале, что ухудшает эффективность пломбирования, поэтому перед пломбированием нужно более тщательно проводить механическую и медикаментозную обработку канала

Выводы: в ходе исследования было выявлено, что при равной клинической эффективности экономически более выгодным является препарат кальсепт с йодоформом, так как пульпосептин в 29 раз дороже, чем кальсепт с йодоформом. У 21 пациента с обострившемся хроническим периодонтитом лечение азитромицином и полоскание фурацилином дали хороший лечебный эффект.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНОЙ ИРРИГАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ФИБРОЗНЫМ ПУЛЬПИТОМ

Булычева М.М., Рузина К.А., Конышкина Т.М.,
Радаева Т.М., Борисов В.И.

ФБГОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Цель: оценить эффективность разных режимов ирригации корневых каналов, связанных с использованием разных концентраций гипохлорита натрия с наличием или отсутствием нагревания раствора.

Материалы и методы: было обследовано 138 пациента в возрасте 35-40 лет, среди которых 68 мужчин (49,28%) и 70 женщины (50,72%) с диагнозом хронический фиброзный пульпит (K04.3). Обработку корневых каналов проводили препаратом белодез на основе стабилизированного раствора гипохлорита натрия, выпускается в виде жидкости (3%, 5,25% и 10%) и геля (3%). Для исследования взяли препарат в 3% и 5,25% концентрациях раствора. Гипохлорит натрия способен выделять атомарный хлор, являющийся сильным окислителем, разрушает молекулы любых органических субстратов, так же активен в отношении Gr+ и Gr-, большинства патогенных грибов (в частности рода Candida), простейших, вирусов. При повышении температуры антибактериальное действие препарата увеличивается. Всех пациентов разделили на 4 группы: 1 группа- 33 пациента (23,92%), среди которых 16 мужчин (48,5%) и 17 женщин (51,5%) получили обработку корневых каналов 3% раствором препарата белодез без нагревания, 2 группа-32 пациента (23,18%), среди которых 15 мужчин (46,87%) и 17 женщин (53,13%) -5,25% раствором без нагревания, 3 группа- 36 пациентов(26,08%), среди которых 18 мужчин(50%) и 18 женщин (50%)-3% раствором при нагревании до 50-60° и 4 группа 37 пациентов(26,81%), среди которых 18 мужчин (48,65%) и 19 женщин(51,35%) -5,25% раствором при нагревании до 50-60°

Статистический анализ выполнен с помощью таблиц Microsoft Excel с определением среднее±стандартных отклонений и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc, USA)

Результаты: Ирригация-это процедура направлена на полную очистку и стерилизацию корневого канала зуба. Ирригация позволяет растворить тканевой распад, обезвредить эндодонтическую флору на поверхности корневого канала. В 1 группе клиническая эффективность равна 94,95%, так как у 7 пациентов (5,05%) после лечения возникли боли при накусывании, в результате того, что не произошло полное обезвреживание эндодонтической флоры, что привело к повторному инфицированию и развитию воспаления. В 2 группе клиническая эффективность равна 95,66%, так как у 6 пациента (4,34%) после лечения возникли боли при накусывании. В 3 группе клиническая эффективность равна 100%, никаких осложнений не возникло. В 4 группе клиническая эффективность 97,11%, так как возникли осложнения у 3 пациентов (2, 89%) в виде выхода препарата за верхушку и некроза периапикальных тканей. Анализ проводимого исследования показал, что клиническая эффективность препарата у мужчин и женщин одинаковая.

Выводы: сравнения 4 схемы лечения можно отметить, что самая эффективная была в группе номер 3, где использовался 3% раствор с нагреванием до 50-60°, так как клиническая эффективность в этой группе составляет 100%.

АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУБОКОГО КАРИЕСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕЧЕБНЫХ ПРОКЛАДОК НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИДА КАЛЬЦИЯ

Булычева М.М., Конышкина Т.М., Радаева Т.М., Борисов В.И.

ФБГОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Цель: оценить эффективность амбулаторного лечения глубокого кариеса в результате применения лечебных прокладок на основе гидроксида кальция

Материалы и методы: обследовано 105 пациентов в возрасте 30-45 лет, среди которых 32 мужчин (30,5%) и 73 женщин (69,5%) с диагнозом глубокий кариес или кариес дентина (K02.1). В качестве стимуляции образования заместительного дентина для анализа были взяты препараты кальципульпин (состав: кальций гидроксид, окись цинка, бария сульфат, метилцеллюлоза, вода дистиллированная, циркония оксид) и кальрагент (состав: кальций гидроксид, рентгеноконтрастный наполнитель, пастообразователь на водной основе). 54 пациента (48,6%) получали лечение препаратом кальципульпин, 51 пациент (51,4%) получали лечение препаратом кальрагент. Статистический анализ выполнен с помощью таблиц Microsoft Excel с определением среднего ± стандартных отклонений и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc, USA)

Результаты: анализ проведенного исследования показал, при использовании препарата кальрагент среди обследованных в результате лечения у 6 пациентов (5,7%) было осложнение в виде пульпита. 4 пациента (66,7%) пришли с жалобами на боль в течение недели после наложения на дно полости прокладочного материала и 2 пациента (33,3%) пришли с жалобами на боль в течение 1 месяца после лечения. При использовании препарата кальципульпин никаких осложнений выявлено не было, так как в состав этого препарата помимо гидроксида кальция, который нейтрализуют кислоты и стимулирует образование заместительного дентина, входят окись цинка, обеспечивающее антисептическое действие. В ходе исследования было выявлено, что наиболее часто поражаются премоляры и моляры, так среди обследованных 21 пациента (20%) с поражением резцов, 9 пациентов (8,6%) с поражением клыков, 31 пациента (29,5%) с поражением премоляров и 44 пациента (41,9%) с поражением моляров. В связи с тем, что жевательные зубы берут на себя большую нагрузку во время приема пищи и уход вследствие их анатомического строения затруднен, они в большей степени подвержены кариесогенным факторам.

Выводы: более эффективное лечение глубокого кариеса дает препарат кальципульпин, способствуя предохранению пульпы от вредных воздействий, а также стимулирует образование заместительного дентина. Наиболее часто поражаются премоляры и моляры.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН В 2019 ГОДУ

Бурашникова И.С.^{1,2}, Миннекеева К.А.², Яркаева Ф.Ф.³

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

² Казанский филиал ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора»

³ Министерство здравоохранения Республики Татарстан

Введение: Согласно статье 64 N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (в ред. ФЗ от 22.12.2014 N 429-ФЗ), лекарственные препараты (ЛП), находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости... Организацией, ответственной за анализ и

систематизацию спонтанных сообщений об НПР, поступающих от учреждений здравоохранения в Республике Татарстан, является Казанский филиал ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора на основании Соглашения с Министерством здравоохранения Республики Татарстан.

Цель исследования: проанализировать структуру нежелательных побочных реакций (НПР), зарегистрированных в Республике Татарстан в 2019 году.

Материалы и методы: мы проанализировали спонтанные сообщения о НПР, зарегистрированные в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора медицинскими организациями Республики Татарстан в 2019 году.

Результаты: В 2019 году в Республике Татарстан зарегистрировано 276 сообщений о НПР и/или неэффективности ЛП, поступивших от 41 медицинской организации. Наибольшее количество НПР в 2019 году направлено в АИС «Фармаконадзор» ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ и ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ (по 34 сообщения). 97,8% сообщений расценены как серьезные.

В структуре сообщений (по фармакологическим группам) преобладали НПР при применении препаратов следующих терапевтических классов ЛС: противомикробные ЛС (85 сообщений, 30,8%), вакцины (40 сообщений, 14,5%), противоопухолевые и иммуностимулирующие ЛС (35 сообщений, 12,7%), ЛС, влияющие на ЦНС – противоэпилептические, ЛС для общей анестезии, антипсихотики, антидепрессанты (21 сообщение, 7,6%), ЛС для лечения заболеваний ССС – антигипертензивные, антиаритмические (14 сообщений, 5,1%), ЛС, влияющие на свертывающую систему крови – антикоагулянты / антиагреганты (13 сообщений, 4,7%), ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (13 сообщений, 4,7%), рентгеноконтрастные ЛС (10 сообщений, 3,6%), ЛС для лечения заболеваний органов дыхания (10 сообщений, 3,6%).

В структуре сообщений (по виду НПР) наиболее часто отмечались:

- реакции гиперчувствительности различной тяжести (134 случая, 48,5%): анафилаксия – 22 случая, ангионевротический отек – 13 случаев, бронхоспазм – 6 случаев, кожные аллергические реакции – 93 случая;

- НПР при применении вакцин (40 случаев, 14,5%): реакции в месте инъекции – 24 случая, гипертермия – 8 случаев, кожные аллергические реакции – 5 случаев, осложнения после вакцинации БЦЖ - 2 случая (лимфаденит, остеоит), судороги фебрильные – 1 случай, кожная сыпь – 1 случай;

- сообщения о неэффективности либо увеличении частоты НПР с подозрением на несоответствие качества ЛП установленным требованиям (44 сообщения, 15,4%); проведена экспертиза качества по результатам фармаконадзора, препарат Гепарин Дж, раствор, ООО «Джодас Экспоим», Россия (Новалек Фармасьютикалс Пвт. Лтд, Индия признан недоброкачественным по показателю «механические включения (видимые частицы)», изъят в установленном порядке из обращения.

- сообщения об индивидуальной неэффективности/ непереносимости ЛП для обоснования выписки по торговому наименованию в рамках льготного лекарственного обеспечения, в том числе ЛП для лечения муковисцидоза, эпилепсии, ХОБЛ, бронхиальной астмы, сахарного диабета, для профилактики отторжения трансплантата (32 сообщения, 11,6%).

Выводы: Сообщаемость о НПР в 2019 г. практически не изменилась по сравнению с 2018 годом и составила около 80 сообщений на 1 млн жителей, что ниже рекомендуемого ВОЗ для эффективного фармаконадзора минимального порога в 100 сообщений на 1 млн жителей и ниже среднего показателя по Российской Федерации (161 сообщение на 1 млн жителей).

По сравнению с 2018 годом, снизилась доля сообщений об НПР при применении вакцин (с 34,4 до 14,5%), несколько увеличилась доля сообщений при применении противомикробных ЛС (с 22,14 до 30,8%), а также существенно возросла доля сообщений о неэффективности/ развитии НПР при применении лекарственных препаратов с подозрением на несоответствие их качества установленным требованиям (с 6,1 до 15,4%).

Казанский филиал ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора напоминает, что отправителям следует обратить внимание на качество оформления Извещений, в том числе для обоснования выписки по торговому наименованию в рамках льготного лекарственного обеспечения. Медицинским организациям, имеющим самостоятельный доступ в АИС, необходимо указывать показания к применению ЛС и описание НПР с использованием международной системы MedDRA. После максимально полного заполнения всех предусмотренных разделов Извещения, дополнительные сведения, имеющие отношение к данному случаю, необходимо представить в разделе «Значимая информация». В случае серьезных НПР с угрозой жизни необходимо подавать повторные извещения с описанием динамики состояния пациента.

Необходимо обратить внимание ответственных лиц на выявление не только аллергических реакций, но также и нежелательных побочных реакций, связанных с фармакодинамическим эффектом лекарств (тип В), реакций, вызванных межлекарственными взаимодействиями.

Необходимо проведение дальнейшей работы по обучению медицинских работников целям и принципам фармаконадзора, повышению активности медицинских работников в выявлении и регистрации НПР и качества заполнения спонтанных сообщений, соблюдению правил рационального назначения ЛС.

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Бурашникова И.С.^{1,2}, Миннекеева К.А.², Яркаяева Ф.Ф.³

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

² Казанский филиал ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора»

³ Министерство здравоохранения Республики Татарстан

Введение: согласно п.1 ст.64 Федерального закона N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств», лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения.

Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-2019, особенно актуален в связи с их назначением «off-label» (по неодобренным показаниям) в отсутствие к настоящему моменту достоверных данных об их эффективности.

Одним из наиболее опасных осложнений при лечении COVID-19 является удлинение интервала QT с последующим возможным развитием желудочковых аритмий типа «пируэт» (torsades de pointes), в том числе с летальным исходом. В одном из исследований частота удлинения интервала QT на фоне применения гидроксихлорохина достигала более 90% (у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, doi:10.1001/jamacardio.2020.1787).

Удлинение интервала QT описано при применении противомаларийных препаратов – гидроксихлорохина, хлорохина, мефлохина в монотерапии и в комбинации с азитромицином и лопинавиром/ритонавиром. Риск удлинения интервала QT возрастает при совместном применении с лекарственными средствами-ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (амиодарон, верапамил, циклоспорин, кларитромицин, эритромицин, клотримазол, кетоконазол, миконазол, итраконазол, норфлоксацин, метронидазол и др.). Критичным является увеличение интервала QTc (корригированного интервала QT) ≥ 500 мс или на ≥ 60 мс от исходного.

Цель исследования: проанализировать нежелательные побочные реакции (НПР) препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, зарегистрированные в Республике Татарстан за период апрель-май 2019 года.

Материалы и методы: мы проанализировали спонтанные сообщения о НПР для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, зарегистрированные в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора медицинскими организациями Республики Татарстан в 2019 году.

Результаты: По данным АИС «Фармаконадзор», за период апрель-май 2020 года в Республике Татарстан были зарегистрированы 4 случая удлинения интервала QT при применении препаратов гидроксихлорохина. Во всех случаях гидроксихлорохин был назначен в условиях стационара. Дозы гидроксихлорохина соответствовали схемам терапии согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019)» (Версия 6 (28.04.2020), Версия 5 (02.04.2020)) и составили по 400 мг 2 раза в день в первый день терапии, 200 мг 2 раза в день со второго дня терапии. Во всех четырех случаях гидроксихлорохин был назначен в комбинации с лекарственными препаратами, повышающими риск удлинения интервала QT: азитромицином (3 случая) и левофлоксацином (1 случай). Возраст пациентов составил от 60 до 81 года, преобладали женщины (3 случая), длительность приема гидроксихлорохина до развития удлинения интервала QT составила от 3 до 5 дней. В 3 случаях в связи с увеличением интервала QT ≥ 500 мс гидроксихлорохин и сопутствующие взаимодействующие препараты были отменены.

Выводы: В связи с широким применением для лечения COVID-2019 гидроксихлорохина, а также его комбинаций, повышающих риск удлинения интервала QT, необходим мониторинг безопасности терапии у пациентов, получающих гидроксихлорохин, а также предварительная оценка риска лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT при планировании его назначения. Для оценки частоты развития осложнения необходимы данные об объемах потребления лекарственных препаратов в медицинской организации.

В связи с недостаточной освещенностью алгоритма оценки риска удлинения интервала QT и мониторинга безопасности на фоне лечения гидроксихлорохином во Временных методических рекомендациях, необходимы источники достоверной научной информации по эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов при лечении COVID-2019. К таким источникам может быть отнесен Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID» <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>, созданный на базе ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. Медицинские организации Республики Татарстан были проинформированы о создании данного ресурса с рекомендацией к его использованию в клинической практике.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P- 450 CYP2C19 И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 В ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Васильева М.А.¹, Бурашникова И.С.¹, Шикалева А.А.¹, Максимов М.Л.¹,
Мирзаев К.Б.², Абдуллаев С.П.², Качанова А.А.², Абдуллаев С.П.²,
Акмалова К.А.², Созаева Ж.А.², Гришина Е.А.², Рыткин Э.И.²,
Сычев Д.А.²

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань
² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

Введение: среди факторов, от которых зависит безопасное и эффективное применение лекарственных средств, значатся индивидуальные различия в процессах, затрагивающих выведение, биотрансформацию, всасывание лекарственных средств (ЛС). В процессах метаболизма ЛС особая роль отводится работе ферментов цитохрома P450. Активность данных ферментов может изменяться под воздействием ЛС, пищевых продуктов – индукторов или ингибиторов CYP P450, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, наличия генетических полиморфизмов. В настоящее время ведётся активное изучение роли генов, которые контролируют работу изоферментов цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 и др.). Ген *CYP2C19* кодирует изофермент цитохрома CYP2C19, принимающий участие в биотрансформации более 10 % ЛС. Среди субстратов CYP2C19 значатся такие ЛС, как амитриптилин, вориконазол, омепразол, клопидогрел и другие. Для носителей «быстрого» аллеля *CYP2C19*17* присуща более высокая скорость биотрансформации ЛС, а эффективность лекарственной терапии в большинстве случаев снижена. Носители «медленных» аллелей *CYP2C19* (*2; *3) характеризуются более низкой скоростью биотрансформации ЛС по сравнению с «диким» типом.

Так как существуют не только этнические, но и географические особенности частоты встречаемости полиморфных вариантов клинически значимых генов, контролирующих работу ферментов цитохрома CYP2C19, то для наиболее эффективного использования технологий персонализированной медицины необходимо иметь данные по распространённости генетических полиморфизмов в конкретных регионах Российской Федерации среди различных этнических групп.

Цель исследования: оценить распространённость полиморфизмов гена *CYP2C19* в популяции татар, проживающих в Республике Татарстан в сравнении с данными о распространённости среди русской национальности.

Материал и методы исследования: В исследовании «Генетические детерминанты чувствительности к лекарственным средствам у коренных народов Северного Кавказа, Республики Крым, Поволжья и Сибири» (руководитель – Мирзаев К. Б., к.м.н., с.н.с., НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), проведённом при поддержке Гранта Российского научного фонда № 18-75-00112, принимали участие 140 человек этнической группы татар, проживающих на территории Республики Татарстан (111 женщин (79,3%), 29 мужчин (20,7%), средний возраст 47,4 лет (от 20 лет до 81 года)).

После получения добровольного информированного согласия был произведен забор венозной в вакуумные пробирки VACUETTE® с ЭДТА, образцы крови замораживали и хранили при температуре -20°C, перед исследованием размораживали. Генотипирование выполнено в лаборатории НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выявляли носительство «медленных» аллельных вариантов (полиморфизмов) гена *CYP2C19*: *CYP2C19*2* (rs 4244285), *CYP2C19*3* (rs 4986893), и «быстрого» аллельного варианта *CYP2C19*17* (rs12248560) с помощью коммерческих наборов реактивов "SNP-Screen" (ООО «Синтол», Россия), TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, USA).

Результаты: Распространенность наиболее клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* у татар составила: *CYP2C19*2* — 15,71%, *CYP2C19*3* — 0,71%, *CYP2C19*17* — 23,21%. Доля «ультрабыстрых метаболизаторов» (*17/*17) у татар составила 7,14%, «быстрых» (*1/*17) — 25,71%, «промежуточных» (*1/*2; *2/*17; *3/*17) — 25,71%, «медленных» (*2/*2) — 3,58%, «нормальных» метаболизаторов (*1/*1) — 37,86 %.

По данным крупномасштабного исследования, проведенного среди пациентов русской этнической группы Северной, Центральной, Восточной Сибири и Московского региона с острым коронарным синдромом (Мирзаев К. Б., Зеленская Е. М. и др., 2017), частота носительства аллельных вариантов составила: *CYP2C19*2* — 8,0-14,9%, *CYP2C19*3* — 0,0 – 2,85 %, *CYP2C19*17* — 15,4- 33,3 %. В исследовании, проведенном в этнических группах нанайцев и русских (Шуев Г.Н., Сычёв Д.А. и др., 2016), частота носительства аллельных вариантов *CYP2C19* среди русских составила *CYP2C19*2* — 12,3%, *CYP2C19*3* — 0,3%, *CYP2C19*17* — 27,3%.

В исследовании, проведенном среди русских и бурят (Кутаева Е. Ю., Шпрых В. В. и др., 2018), частота носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2* среди русских составляет 15,4 %, *CYP2C19*3* — 0,0 %, *CYP2C19*17* — 26,8 %.

Выводы: Распространенность клинически значимых полиморфизмов гена *CYP2C19* у татар, полученные в данном исследовании, сопоставима с таковой у пациентов русской национальности, проживающих на различных территориях Российской Федерации. В популяции этнической группы татар, проживающих на территории Республики Татарстан, широко распространены клинически значимые полиморфизмы гена *CYP2C19*. «Нормальными» метаболизаторами признаны менее 40% лиц, у остальных обследуемых имеются особенности метаболизма лекарственных средств, связанные с носительством полиморфизмов гена *CYP2C19*. Данное обстоятельство диктует необходимость внедрения фармакогенетических тестов по определению полиморфизмов гена *CYP2C19* в клиническую практику на территории Республики Татарстан для проведения безопасной и эффективной фармакотерапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P- 450 *CYP2C19* И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CYP2C19* В ПОПУЛЯЦИИ ТАТАР, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Васильева М.А.¹, Бурашникова И.С.¹, Максимов М.Л.¹, Мирзаев К.Б.²

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

Среди факторов, от которых зависит безопасное и эффективное применение лекарственных средств, значатся индивидуальные различия в процессах, затрагивающих выведение, биотрансформацию, всасывание лекарственных средств. В процессах метаболизма лекарственных средств особая роль отводится работе ферментов цитохрома P 450. Активность данных ферментов может изменяться под воздействием лекарственных средств, пищевых продуктов – индукторов или ингибиторов CYP P 450, может находиться в зависимости от тяжести основного и сопутствующих заболеваний, наличия генетических полиморфизмов. В настоящее время ведётся активное изучение роли генов, которые контролируют работу ферментов цитохрома P 450 (*CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* и др.). Ген *CYP2C19* кодирует изофермент цитохрома *CYP2C19*, принимающий участие в биотрансформации более 10 % лекарственных средств. Среди субстратов *CYP2C19* значатся такие лекарственные средства, как амитриптилин, вориконозол, омепразол, клопидогрел и другие.

Клиническая интерпретация однонуклеотидных полиморфизмов:

«медленные» аллельные варианты (полиморфизмы) гена CYP2C19: CYP2C19*2 (rs 4244285), CYP2C19*3 (rs 4986893), «быстрый» аллельный вариант (полиморфизм) гена CYP2C19: CYP2C19*17 (rs12248560).

По данным крупномасштабного исследования, проведённого в 2017 году среди пациентов русской этнической группы Северной, Центральной, Восточной Сибири и Московского региона с острым коронарным синдромом (Мирзаев К.Б., Зеленская Е. М. и др.), частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2 составляет 14,9 – 11,05 – 10,6 – 8,0 %, CYP2C19*3 – 0,5 – 0,0 – 2,85 – 0,0 %, CYP2C19*17 – 33,3 – 17,1 – 22,2 – 15,4 % соответственно.

По данным исследования, проведённого в 2016 году в этнических группах нанайцев и русских (Шуев Г. Н., Сычёв Д. А. и др.), частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2 среди русских составляет 12,3 %, CYP2C19*3 – 0,3 %, CYP2C19*17 – 27,3 %.

В исследовании 2018 года, проведённого среди русских и бурят (Китаева Е. Ю., Шпрах В. В. И др.), частота носительства аллельных вариантов CYP2C19*2 среди русских составляет 15,4 %, CYP2C19*3 – 0,0 %, CYP2C19*17 – 26,8 %.

Носители «медленных» аллелей CYP2C19 (*2; *3) характеризуются более низкой скоростью биотрансформации лекарственных средств по сравнению с «диким» типом. Для носителей «быстрого» аллеля CYP2C19*17 присуща более высокая скорость биотрансформации лекарственных средств, а эффективность лекарственной терапии снижена.

Так как существуют не только этнические, но и географические особенности частоты встречаемости полиморфных вариантов клинически значимых генов, контролирующих работу ферментов цитохрома CYP2C19, то для наиболее эффективного использования технологий персонализированной медицины необходимо иметь данные по распространённости генетических полиморфизмов в конкретных регионах Российской Федерации среди различных этнических групп. В исследовании «Генетические детерминанты чувствительности к лекарственным средствам у коренных народов Северного Кавказа, Республики Крым, Поволжья и Сибири» (руководитель – Мирзаев К. Б., к.м.н., с.н.с., НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), проведённом при поддержке Гранта Российского научного фонда № 18-75-00112, получены следующие результаты : из 140 человек этнической группы татар, проживающих на территории республики Татарстан (111 женщин (79,3 %) , 29 мужчин (20,7 %) , средний возраст 47,4 лет (от 20 лет до 81 года)), ультрабыстрыми метаболиторами (*17/*17) признаны 10 человек (7,14 %), быстрыми метаболиторами (*1/*17) – 36 человек (25,71 %), промежуточными метаболиторами (*1/*2; *2/*17; *3/*17) – 36 человек (25,71 %), медленными метаболиторами (*2/*2) – 5 человек (3,58 %), нормальными метаболиторами (*1/*1) – 53 человека (37,86 %).

Частота полиморфного аллеля CYP2C19*2 (G681A) составила 15, 71 %, аллеля CYP2C19*3 (G636A) - 0,71 %, аллеля CYP2C19*17 (C806T) - 23,21 %.

ВЫВОДЫ:

В популяции лиц из этнической группы татар, проживающих на территории республики Татарстан, встречаются полиморфизмы гена цитохрома P 450 CYP2C19. Нормальными метаболиторами признаны менее 40 % лиц. У остальных обследуемых имеются особенности метаболизма лекарственных средств, связанные с носительством генетических полиморфизмов цитохрома CYP2C19. Данное обстоятельство диктует необходимость внедрения фармакогенетических тестов по определению полиморфизмов гена CYP2C19 в клиническую практику на территории республики Татарстан для проведения безопасной и эффективной фармакотерапии.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНО-ПАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

д.м.н., Усманова Д.Д., Вафоева Г.Р.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт
г.Ташкент, Узбекистан.*

Актуальность. В неврологической практике тревожные расстройства часто возникают у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ), на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), особенно на фоне гипертонической болезни (ГБ).

Цель исследования: изучить клиническую характеристику тревожно-вегетативных нарушений у больных с ХИМ, ДЭ 1-2 стадии на фоне ГБ с оценкой эффективности Тенотена.

Материал и методы исследования: Обследовано 40 больных с ХИМ, ДЭ 1-2 стадии. Больные находились в неврологическом отделении ЦКБ ГАЖК. Все пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 20 пациентов, которые на фоне традиционной терапии получали препарат Тенотен по 2 таб. 3 раза в сутки – первые 10 дней, затем по 1 таб. 3 раза в течение 20 дней. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, которые получали только традиционную терапию. Больным проводилось клинико-неврологическое обследование. Показатели качества жизни оценивали по шкале Ренкин, астенический синдром по шкале уровня оценки астенизации, психоэмоциональная сфера по шкале самооценки Спилбергера, для выявления вегетативных нарушений и определения синдрома вегетативной дистонии (СВД) были использованы анкета и схема. Результаты исследования проводились трижды: до лечения, на 10 день и через 30 дней.

Результаты и обсуждение. Показатели качества жизни по шкале Ренкин на 30-й день лечения выявили динамику показателей равную 82,6% ($P<0,001$) в 1-й группе и 50% во 2-й ($P<0,05$). Динамика показателей уровня астенизации после проведенной терапии составила 24,5% ($P<0,001$) в 1-й группе и 18% во 2-й. Показатели эмоционально-личностной сферы по тесту Спилбергера на 30-й день лечения составили динамику показателей РТ 41,8% у пациентов 1-й группы и 12,1% во 2-й ($P<0,05$). Показатели личностной тревожности также были подвержены положительной динамике и составили 45,1% и 11% соответственно ($P<0,05$). В динамике лечения наблюдалось снижение выраженности СВД у обследованных больных. На 30-й день лечения динамика показателей была более выраженной и составила по анкете 55,4% ($P<0,001$), по схеме 31,9% ($P<0,05$) в 1-й группе и соответственно - 28,4% и 21,1% во 2-й.

Выводы: Комплексная терапия ХИМ с включением препарата Тенотен является патогенетически обоснованной и может применяться в гериатрической практике в качестве противотревожного средства.

1. Усманова Дурдона Джурабаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института.

Адрес: 100069, г. Ташкент, ул. Карасарайская, 257; тел.: +99890-9406864;
e-mail: durdona.usmanova@mail.ru.

2. Вафоева Гулчиройхон Рустамовна – студентка инновационной 620 – группы 2 педиатрического факультета Ташкентского педиатрического медицинского института.

e-mail: gulchiroyxon1996.vafo.uz@gmail.com

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

д.м.н., Усманова Д.Д., Вафоева Г.Р.

*Ташкентский педиатрический медицинский институт
г.Ташкент, Узбекистан*

Цель исследования: изучить влияние Кортексина на когнитивные функции у больных с ХИМ, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I – II стадий.

Материалы и методы: в исследованиях участвовали 98 больных ХИМ, (ДЭ) I и II стадий, находившихся в отделении неврологии 6-Городской Клинической Больницы. Среди них 42 (43%) мужчин и 56 (57%) женщин, средний возраст $62,3 \pm 0,4$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 52 пациентов, которые получили терапию кортексином, 2-ю - 46 больных, получавших только базисную терапию, без кортексина. Всем больным проводилось неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, которое включало в себя краткое обследование когнитивной функции (MMSE), показатели внимания по данным пробы Бурдона, скорость сенсомоторной реакции оценивалась с помощью таблиц Шульте. Исследования проводились в динамике: на 1 и 10 сутки лечения. Кортексин вводился по 10 мг внутримышечно в 0,5% - 2,0 мл растворе новокаина ежедневно в течение 10 дней.

Результаты и их обсуждение: Оценка клинической картины у больных ХИМ, ДЭ I-II стадии основывалась на субъективных данных, объективной неврологической симптоматике и легких когнитивных нарушений. Общий балл по шкале MMSE у больных 1-й группы до лечения составил 23,2, после - 26,4 ($P < 0,001$), 2-й – соответственно 20,3 и 21,2 ($P < 0,05$). Динамика равнялась 13,8% и 5,9% соответственно. Концентрация внимания до лечения у больных 1-й группы равнялась 136,3, устойчивость внимания - 3,4. После лечения 258 и 4,1 - соответственно ($P < 0,001$). У больных 2-й группы концентрация внимания до лечения равнялась 88,0, устойчивость внимания - 3,0. После лечения 106,7 и 3,2 - соответственно. Анализ темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте показал, что у больных 1-й группы динамика составила 22,8%, а во 2-й группе 8,5%.

Вывод: 1. Проведенное исследование показало, что Кортексин оказывает положительное терапевтическое влияние на показатели когнитивной сферы, что подтверждается улучшением памяти, внимания и ускорением скорости сенсомоторной реакции.

2. Комплексная терапия ХИМ с включением препарата Кортексин, несомненно, может быть использовано в лечении больных с ХИМ и рекомендовано для широкого применения в повседневной клинической практике.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

Гайнетдинова А.Н., к.м.н., Залялютдинова Л.Н., д.м.н.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань

Введение: В настоящее время наблюдается увеличение количества хронических заболеваний печени различной этиологии во всех развитых странах, в частности, среди населения трудоспособного возраста.

Изменения психоэмоционального статуса пациентов при соматических болезнях

всегда были объектом тщательного изучения. Психоэмоциональные расстройства влияют на течение болезни, приверженность к лечению и на реабилитацию пациента. Все это подчеркивает важность и актуальность своевременной и адекватной диагностики психоэмоциональных нарушений у пациентов с различными соматическими заболеваниями, а также необходимость их коррекции.

Ранее нами было показано, что при приеме тиоктовой кислоты, гепатопротектора с антиоксидантными свойствами, у пациентов со стеатозом печени наблюдалось улучшение психоэмоционального состояния.

В связи с этим является актуальным изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты – гепатопротектора с антиоксидантными свойствами на психоэмоциональное состояние пациентов с патологией печени.

Цель исследования: оценка психоэмоционального состояния у пациентов со стеатогепатитом на фоне трехмесячного применения урсодезоксихолевой кислоты.

Материалы и методы исследования: Нами было проведено пилотное клиническое исследование. Авторы являлись независимыми исследователями, урсодезоксихолевая кислота назначалась лечащим врачом.

Критерии включения: установленный диагноз стеатогепатит, выставленный согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике неалкогольной жировой болезни печени, подписанное информированное согласие на проведение исследования, неизменная терапия в течение 6 месяцев сопутствующих заболеваний.

Нами было опрошено 30 пациентов, которым впервые была назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 13 мг/кг в течение 3 месяцев. Пациенты (мужчины: n- 15, женщины: n- 15) к началу наблюдения были сопоставимы по возрасту ($58\pm 3,3$ года), имели сходную выраженность клинических проявлений стеатогепатита, а также близкие показатели лабораторных и инструментальных исследований.

Психоэмоциональное состояние пациентов изучали до и после проводимой терапии путем оценки тревожности по шкале самооценки личностной и реактивной тревоги Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина. Данная шкала является информативным способом самооценки уровня тревожности, разработана Ч.Д. Спилбергером и адаптирована Ю.Л. Ханиным. Интерпретация результатов: до 30 баллов – низкая тревожность, 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более баллов – высокая тревожность.

Для оценки наличия депрессии использовали шкалу оценки депрессии Бека. Интерпретация результатов: 0-9 баллов — отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 — легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 — умеренная депрессия, 20-29 — выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 — тяжёлая депрессия.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным или меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение: Проведенный анализ показал, что исходно у пациентов уровень реактивной тревожности составил $44,3\pm 5,6$ баллов, личностной тревожности – $42,8\pm 7,3$ баллов, что свидетельствует о наличии умеренной тревожности. После проведенного трехмесячного лечения урсодезоксихолевой кислотой у пациентов со стеатогепатитом было выявлено достоверное снижение показателя реактивной тревожности до $24\pm 2,8$ баллов, что свидетельствует об уменьшении данного показателя в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ($p<0,05$).

Результаты уровня депрессии исходно составили $17,9\pm 2,2$ баллов, что свидетельствовало о наличии умеренного уровня депрессии у данных пациентов. После проведенной же терапии, включающей урсодезоксихолевую кислоту, уровень депрессии снизился с умеренной до легкой у 33,1 % пациентов, что является лишь тенденцией к уменьшению данного показателя и требует дальнейшего более длительного клинического наблюдения.

Известно, что поражение печени способствует увеличению содержания в крови

различных веществ, в частности, аммиака, потенциально способных привести к церебральной дисфункции, увеличение концентрации которого служит причиной повышения активности NO-синтазы, что в свою очередь приводит к активации процесса оксидантного стресса. Известно, что помимо гепатопротекторного действия урсодезоксихолевой кислоты, вклад в проявления корригирующего действия на церебральные функции может вносить и ее антиоксидантные свойства.

Заключение: Таким образом, нами выявлено, что трехмесячное применение урсодезоксихолевой кислоты сопровождается улучшением психоэмоционального состояния пациентов со стеатогепатитом. Полученные результаты требуют дальнейшего более длительного углубленного изучения.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гайнуллина Д.К., к.м.н, доц. Абдрашитова А.Б.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Введение. В настоящее время установлено наличие около 200 разновидностей микроорганизмов, которые не только образуют колонии на поверхности зубов и слизистой оболочки рта, но и входят в состав ротовой жидкости [1]. Количественный состав микрофлоры и соотношение различных ее представителей зависит от многих факторов рта, в частности, от антимикробного фактора ротовой и десневой жидкости, качества гигиены рта и их состояния, наличия соматической патологии и характера питания пациента, от характера слюноотделения и способности рта к самоочищению. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, до сих пор неоднозначно трактуется зависимость развития кариозного процесса от концентрации кариесогенной микрофлоры. [2]. На сегодняшний день 30% населения Татарстана имеют какую-либо форму инвалидности [3].

Микроорганизмы, обитающие в ротовой жидкости человека, остаются малоизученными. Считается, что мы знаем не более 5% микроорганизмов нормальной микрофлоры [4]. Также отсутствуют данные об изучении микрофлоры рта у пациентов с психоневрологическими заболеваниями. Доступные литературные источники указывают, что стоматологическая заболеваемость данной категории пациентов выше, чем у соматически здоровых, что, возможно, обусловлено комплексом факторов, действующих на разных стадиях развития их организма [5], [6].

Цель исследования - изучить видовой состав микроорганизмов ротовой жидкости у пациентов с психоневротическими заболеваниями.

Материал и методы. Исследования проводились на базе ГАУЗ ГKB № 7 ОЧЛХ с 2014 по 2017г. Объектом исследования являлись 126 пациентов с психоневрологическими заболеваниями в возрасте от 15 до 25 лет.

В нашем исследовании мы изучали количественный и качественный состав микроорганизмов. Микробиологическое исследование включало бактериологическое и спектрометрическое выделение микроорганизмов, идентификацию по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам культур.



Рис.1 Кровяной агар с культивацией аэробов.

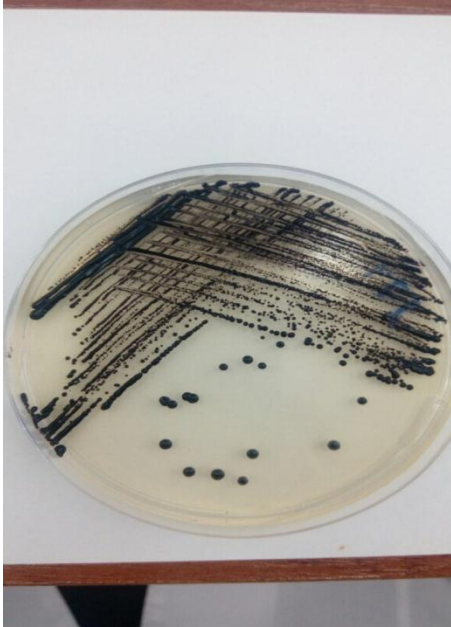


Рис.2 Среда Сабуро с культивацией грибной флоры.

Для идентификации микроорганизмов использовался спектрометрический метод, для проведения которого использовался масс-спектрометр MALDI TOF microflex LT, производство Германия (рис 3).



Рис. 3 Масс-спектрометр «MALDI TOF microflex LT».

Результаты и их обсуждение

Анализируя результаты наших исследований можно отметить, что у пациентов с психоневрологическими заболеваниями в ротовой жидкости среди анаэробов были выделены следующие микроорганизмы: *Neisseria mucosa* 10^4 КОЕ, *Neisseria flavescens* 10^4 КОЕ, *Streptococcus oralis* 10^4 КОЕ, *Streptococcus mutans* 10^5 , *Streptococcus mitis* 10^5 КОЕ, *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ, *Clostridium sardiniense* 10^4 КОЕ, *Gemella heamolysans* 10^4 КОЕ, *Klebsiella oxytoca* 10^4 КОЕ. Среди представителей анаэробов преобладали *Streptococcus mitis* 10^5 КОЕ, *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ, у которых отмечался массивный рост.

Среди аэробов преобладали следующие виды микроорганизмов: *Haemophilus influenza* 10^4 КОЕ, *Actinomyces odontolyticus* 10^4 КОЕ.

Грибковая флора была представлена следующими видами: *Candida albicans* в количестве 10^3 КОЕ, *Candida dubliniensis* 10^5 КОЕ.

В ротовой жидкости у большинства пациентов с интактным стоматологическим статусом наблюдается наличие гемолитических форм [7]. У исследованной группы пациентов выявлено, что в 94% случаев в составе микрофлоры ротовой жидкости гемолитические формы преобладали над негемолитическими, что свидетельствует о высоком уровне кариеспатогенности. (рис.7).

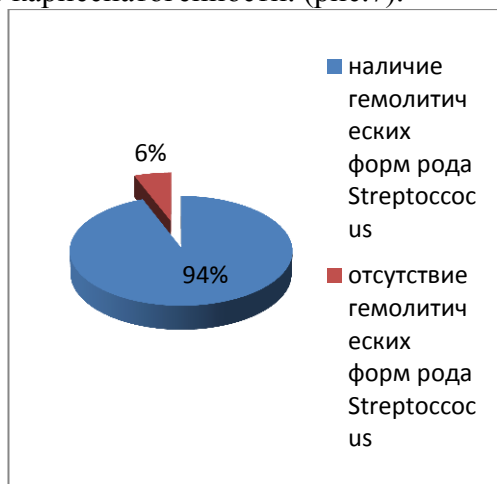


Рис.7 Качественный состав микробиоты ротовой жидкости.

Заключение

1. У исследованной группы пациентов выявлено, что в 94% случаев в составе микрофлоры ротовой жидкости гемолитические формы преобладали над негемолитическими.

2. Среди аэробов преобладали представители рода *Haemophilus influenza* 10⁴ КОЕ, *Actinomyces odontolyticus* 10⁴ КОЕ.

3. Среди представителей анаэробов преобладали *Streptococcus mitis* 10⁵ КОЕ, *Staphylococcus aureus* 10⁵ КОЕ, у которых отмечался массивный рост.

4. Грибковая флора была представлена следующими видами: *Candida albicans* в количестве 10³ КОЕ, *Candida dubliniensis* 10⁵ КОЕ.

Список литературы

1. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М.: МИА, 2009. – 336 с; Пародонтология: национальное руководство / под ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 712 с.
2. Макарян Б.С., Уланская Н.С. Анализ видового состава анаэробной микрофлоры Полости рта у детей с заболеваниями пародонта //Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. - №5-4 (36). – С. 69.
3. Статистика здоровья населения здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2011-2015г): учеб.-метод. пособие / А.З. Фаррахов, А.А. Гильманов, В.Г. Шерпутовский [и др]. – Казань, 2015 – С. 147-150.
4. Волобуев В.В., Гуленко О.В. Анализ стоматологической заболеваемости детей с различными формами психоневрологических нарушений // Успехи современной науки. – 2016. - №6. – С. 134-140.
5. Мамедов Ф.Ю., Ердоган И. Патогенетическая активность микрофлоры полости рта больных с соматической патологией // Актуальные проблемы в частной медицине: вестник украинской медицины стоматологической академии. – 2016. – №4-1(56). – С. 23-27.
6. Гуленко О.В., Волобуев В.В., Севастьянова И.К. и др. Структурно-функциональный анализ стоматологического статуса у детей с умственной отсталостью // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – С.81-85.
7. Воздействие антисептиков в составе зубных паст на стоматологический, микробиологический статус и состояние местного иммунитета полости рта. – 2014: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Егорова А.Б.- Казань, 2014 – С. 16.

ОМХ-СV – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Горбунов А.А., Волна К.В.

*ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Научный руководитель: к.м.н., доцент И.В.Полевик*

Актуальность исследования. Гипоксия – это снижение доставки кислорода к органам и тканям. Она может быть связана со снижением парциального давления кислорода в атмосферном воздухе, нарушениями в работе гемато-альвеолярного барьера, в результате снижения доставки эритроцитами, а также с другими факторами.

Существуют лекарственные средства, способные связываться с кислородом, циркулировать с ним по сосудам и отдавать по мере необходимости. Такие лекарства получили название кислородтранспортных препаратов. В данной работе будет рассматриваться эффективность экспериментального препарата ОМХ-СV в сравнении с ранее использовавшимися фторированными углеводами.

Цель исследования. Обосновать целесообразность и эффективность применения ОМХ-СV при острых гипоксиях в тканях путем сравнения их свойств с фторированными углеродами.

Материал и методы. В качестве материалов для исследования использовались научные статьи наукометрических баз eLibrary и PubMed. Методами исследования являлся анализ с последующим синтезом полученной информации.

Результаты исследования. Основной группой кислородтранспортных препаратов на территории нашей страны являлись фторированные углероды. В медицине используется в основном перфтордекалин (бициклический перфторированный алкан) и перфлуброн (терминальный бром в линейной молекуле). Главными свойствами фторированных углеродов является химическая и биологическая инертность, а также выведение из организмов всеми возможными путями. Перфторуглероды растворяют газы, не вступая в химические реакции, а отдача газов происходит по закону Генри, при чем достаточно быстро (отдача кислорода за 15-25мс). Но в тоже время фторированные углероды являются гидрофобами, что необходимо учитывать при выборе способа введения в организм (при внутривенном введении используется мелкодисперсная эмульсия) [1].

За границей первым препаратом является «Флюозол-ДА», который представляет собой совокупность перфтордекалина (70%) и перфторпропиламина (30%) с использованием смеси Fluoronic f-68, фосфолипидов желтка и глицерина в качестве эмульсии (3,9%). Недостатками данного лекарственного средства является быстрая элиминация, депонирование метаболитов составных компонентов флюозола, низкая кислородтранспортная способность и активация системы комплемента.

Препаратами второго поколения являются «Оксигент» с использованием перфтороктилбромида и фосфолипидами желтка в качестве эмульгатора. «Оксифтор» – перфтордихлороктан с фосфолипидами желтка и сафлоровым маслом. Данные препараты проходят 4 стадию клинических испытаний и в скором времени могут выйти на рынок.

Отечественным перфторуглеродом является препарат «Перфторан», относящийся к препаратам первого поколения. «Перфторан» состоит из перфтордекалина (высокая кислородная емкость и быстрая элиминация, $T_{1/2}$ 20-30ч) и перфторметилциклогексилпиперидина (низкая кислородная емкость, долго задерживается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени, селезенки, жировой ткани, легких, головного мозга, обеспечивает стабильность и эмульсионную дисперсность вещества, $T_{1/2}$ 90 дней) в соотношении 2:1 с использованием проксанола-268 в качестве эмульгатора. Перфторан способен доставлять кислород из легких в ткани, а углекислый газ из тканей в легкие и обеспечивать диффузию в соответствии с законом Генри. При введении препарата наблюдается его связывание с мембраной эритроцита, что приводит к формированию большой площади для газообмена. Однако размер молекул препарата в 100 раз меньше эритроцитов, что позволяет проникать через спазмированные сосуды в ишемизированные ткани. Высокое сродство с углекислым газом (в 4 раза сильнее, чем с кислородом) приводит к повышенному удалению CO_2 из тканей с развитием газового ацидоза и появлением соответствующей клинической картины[2].

Свойства «Перфторана» позволяют использовать его в качестве диуретика, мембраностабилизатора, дезинтоксикационного препарата (увеличение сорбционной поверхности и стимуляция диуреза), при ожогах в качестве оксигенации пораженных тканей. На фоне положительных свойств, имеется и ряд недостатков: аллергические реакции, газовый ацидоз, артериальной гипотензией при внутривенном болюсном введении, понижение кислородной емкости легких, высокая стоимость. Поздними осложнениями, развивающимися на фоне аккумуляции «Перфторана» в тканях, являются: развитие цирроза печени, дисплазии костного мозга, тератогенного воздействия на плод и нарушение иммунитета вплоть до развития иммуносупрессии[1].

В связи с высокой потребностью в кислородтранспортных средствах в последние года разработан новый биосинтетический препарат ОМХ-СV. ОМХ-СV – это препарат,

полученный из гема на основе оксида азота + кислород чувствительный белок, обнаруженный в термостабильной бактерии *Thermoanaerobacter tengcongensis*(H-NOX); спроектирован с помощью тримеризации полиэтиленгликолизированием (пегилирование). Благодаря пегилированию увеличивается молекулярная масса и замедляется выведение препарата с увеличением периода полураспада, изменяется гем-связывающий карман для тонкого регулирования как селективности, так и прочности взаимодействия с двухатомными газами NO и молекулярным O₂.

По сравнению с гемоглобином человека, OMX-CV имеет очень высокое сродство к O₂, проявляя константу диссоциации около 2,4 мкМ. В свою очередь гемоглобин имеет константу диссоциации 30 мкМ. После доставки O₂ в гипоксическую капиллярную среду, несвязанные молекулы OMX-CV попадают в венозные сосуды и далее в легочный круг кровообращения. Таким образом, OMX-CV циркулирует по всем органам и обеспечивает целенаправленную доставку O₂ к практически всем органам и тканям.

Для непосредственной оценки влияния OMX-CV на оксигенацию тканей после окончательной оценки физиологических параметров внутривенно вводили Пимонидазол (85 мг/кг) – маркер тканевой гипоксии. Через 30 минут измеряли уровень аддуктата Пимонидазола в гипоксических тканях. Пимонидазол свободно диффундирует в клетки и конкурентно метаболизируется через окислительные или восстановительные химические реакции в зависимости от содержания O₂ в ткани. Аддуктаты Пимонидазола могут быть распознаны с помощью первичных антител, нацеленных на «Пимонидазол», и количественно определены с помощью стандартных методов ИФА и РИФ. В результате наблюдалось значительное снижение уровня гипоксии по сравнению с контролем (OMX-CV не вводился) [3].

Выводы. Гипоксические состояния могут привести как к атрофии, так и некрозу ткани или всего органа. Для предотвращения некроза целесообразно начать раннее введение кислородтранспортных препаратов, способных отдавать кислород, когда его парциальное давление снижается ниже нормы. В связи с острой потребностью в таких препаратах был разработан экспериментальный препарат OMX-CV, эффективность которого была доказана в доклинических испытаниях на ягнятах и требует дальнейшего детального изучения.

Список литературы:

1. Жукова, А.Г., Сазонтова, Т.Г. Модулирующее действие перфторана на соотношение про- и антиоксидантных систем в разных органах// *Общая реаниматология*, 2006, II;1. С.47-50.
2. Бондарь, О.Г., Пушкин, С.Ю., Масленников, И.А, Перфторан в комплексе мер скорой трансфузиологической помощи в критических ситуациях// *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2008, № 1.С.89-92.
3. Jason Boehme, Natacha Le Moan, Rebecca J. Kameny Preservation of myocardial contractility during acute hypoxia with OMX-CV, a novel oxygen delivery biotherapeutic // *PLoS Biol* 16(10). 2018, С.1-20.

БИОСИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ OMX-CV – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ГИПОКСИЙ

Горбунов А.А., Волна К.В.

*ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Научный руководитель: к.м.н., доцент И.В. Полевик*

Актуальность исследования. Ряд факторов экзогенной и эндогенной природы могут привести к развитию гипоксии тканей, что в результате приведет к атрофии или некрозу. Своевременное начало антигипоксической терапии может привести к восстановлению

кровотока в ишемизированном участке и адекватному снабжению его кислородом. Одним из таких препаратов являются кислородтранспортные лекарства на основе гемоглобина. Наличие недостатков и осложнений в связи с их использованием привело к разработке синтетического аналога OMX-CV, применение которого ассоциировано с малым количеством осложнений, но высокой степенью эффективности в гипоксических тканях.

Цель исследования. Сравнить эффективность и частоту развития осложнений между гемоглобиновыми газотранспортными средствами и новым препаратом OMX-CV.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов для исследования использовались научные статьи наукометрических баз eLibrary и PubMed. Методами исследования являлся анализ с последующим синтезом полученной информации.

Результаты исследования. Препараты на основе модифицированных форм гемоглобина как человеческого, так и животного восстанавливают нормальное парциальное давление в тканях, вызванное недостаточным поступлением к ним O_2 . На территории США были разработаны препараты на основе гемоглобина первого и второго поколения.

1. Первое поколение (при их применении решалась задача со стабилизацией молекулы Hb, однако не исключались осложнения в виде артериальной гипертензии):

- HemAssist (стабилизация осуществлялась путем применения диаспирина). Применение осложнялось развитием нарушений в функционировании почек, печени и поджелудочной железы за счет мощного вазоконстрикторного эффекта препарата.

- «Hemolink» (полимеризация донорского гемоглобина путем сшивания о-раффинозной бета-цепи гемоглобина). При использовании наблюдалась периферическая вазоконстрикция с развитием артериальной гипертензии, а также желтуха, что свидетельствует о токсическом влиянии на печень.

- «Hemopure» (полимеризованный гемоглобин быка путем применения глутарового альдегида). Во время III фазы клинических испытаний были выявлены осложнения в виде опоясывающих болей в эпигастрии, нарушение глотания, тошнота и рвота, что может проявляться в виде вазоконстрикции и анафилактической реакции на введение препарата.

2. Второе поколение (препараты, лишенные способности Hb связываться с NO, с последующим удалением оксида азота из организма, что вызывало вазоконстрикцию; препараты этого поколения также решают проблему аутоокисления гемоглобина, что приводило к перекисному окислению липидов с развитием цитотоксичности и воспаления; одной из причин осложнений была теория гипероксической вазоконстрикции за счет реакции клеток на избыточное поступление кислорода):

- «Hemospan» (связывание человеческого гемоглобина с малеимид-активированным полиэтиленгликолем). Препарат не вызывает развитие вазоконстрикции, вызываемой гипероксией, но за счет пегилирования увеличивалась молекулярная масса вещества, что создает препятствия для избыточной диффузии кислорода в ткани. В то же время, гидратированный слой на поверхности Hb защищает молекулу от быстрой элиминации и взаимодействия с системой комплемента.

- «HemoTech» (сверхочистка бычьего гемоглобина с последующей внутримолекулярной сшивкой о-аденозином совместно с восстановленным глутатионом на фоне межмолекулярной сшивки с применением о-АТФ). О-аденозин нейтрализует влияние гема на вазоконстрикцию, глутатион приводит к повышению электроотрицательности гемоглобина с предотвращением быстрой элиминации через почки.

На территории нашей страны гемоглобин-модифицированные препараты стали разрабатываться в середине 60-х гг.:

1. «Эригем» (равное количество гемоглобина 2,5-3,0% и глюкозы для стабилизации мембраны). Кислородная емкость около 18 торр с $T_{1/2}$ 4-5 ч.

2. «Геленпол» (лиофилизация человеческого гемоглобина с последующей полимеризацией глутаровым альдегидом; в качестве стабилизатора используется глюкоза и аскорбиновая кислота). Способен связывать кислород в легких и доставлять в ткани, $T_{1/2}=8-$

14ч. Геленпол не влияет на клеточный и гуморальный иммунитет, совместим с коллоидными плазмозаменителями, обладает гемопоэтической функцией, стабилизирует гемодинамику[1].

Высокая частота осложнений таких препаратов, как «Эригем», «Геленпол», «Немоспан» привело к полному прекращению их синтеза и разработке новых препаратов. Учеными из США был выделен термостабильный белок из бактерии *Thermoanaerobacter tengcongensis*(H-NOX), после чего была произведена его тримеризация и пегилирование с добавлением гема на основе оксид азота. Данный препарат получил название OMX-CV. Пегилирование позволило увеличить молекулярную массу препарата, время его полураспада, а также количество гем-связывающих карманов для большей площади связывания с O₂ и улучшения прочности данной связи.

Высокая антигипоксическая эффективность препарата достигается и тем, что его константа диссоциации почти в 12 раз меньше, чем у гемоглобина взрослого человека (2,4μм против 30μм). Это позволяет на протяжении долгого времени OMX-CV находится в кровотоке, пока гипоксия не достигнет нужного уровня. После отдачи кислорода тканям, OMX-CV, скорее всего, продолжает циркулировать по сосудам, попадая в легочные артерии, где в легких он вновь насыщается O₂ для дальнейшего поиска гипоксических тканей[2].

В качестве оценки эффективности OMX-CV на 1 этапе клинических испытаний проводилось введение «Пимонидазола» - маркера уровня оксигенации тканей. «Пимонидазол» свободно диффундирует в клетки и конкурентно метаболизируется через окислительные или восстановительные химические реакции, в зависимости от содержания O₂ в ткани. В сильно гипоксических средах (ниже 10мм рт.ст.) восстановительный механизм благоприятен и образуются ковалентные аддуктаты с сульфгидрильными группами белков и глутатиона, что приводит к накоплению аддуктатов в клетке. Данные аддуктаты распознаются при помощи прямой или обратной РИФ, или ИФА. При таком анализе было выявлено, что уровень гипоксии снижался, а сам OMX-CV находился интраваскулярно, без перехода внутрь клетки и разрушения.

Пимонидазол свободно диффундирует в клетки и конкурентно метаболизируется через окислительные или восстановительные химические реакции, в зависимости от содержания O₂ в ткани. В сильно гипоксических средах (ниже 10мм рт.ст.) восстановительный механизм благоприятен, и в совсем восстановленном состоянии «Пимонидазол» образует ковалентные аддуктаты с сульфгидрильными группами белков и глутатиона, что приводит к накоплению аддуктатов в клетке[2].

Вывод. С целью предотвращения последствий гипоксии необходимо раннее начало антигипоксических мероприятий, куда могут входить газотранспортные препараты. Биосинтетический аналог OMX-CV позволяет доставить кислород в резко гипоксические ткани и провести их аэрацию с целью восстановления нормальной работоспособности. Данный препарат является эффективным, что доказано в доклинических экспериментах на ягнятах и представляет большой интерес для дальнейшего детального изучения.

Список литературы:

4. Селиванов Е.А., Пшенкина Н.Н. Кровезаменители с газотранспортной функцией на основе гемоглобина//Трансфузиология, Том 12. 2011. С.990 – 1013
5. Jason Boehme, Natacha Le Moan, Rebecca J. Kameny Preservation of myocardial contractility during acute hypoxia with OMX-CV, a novel oxygen delivery biotherapeutic // PLoS Biol 16(10). 2018, С.1-20.

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ: АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Горшкова Е.А., Соколов А.С., Максимов М.Л.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Формирование и распространение устойчивых бактерий является естественным процессом, однако его скорость напрямую зависит от селективного прессинга антибиотиков, выраженность которого, в свою очередь, определяется объемом потребления этих препаратов. Особую актуальность приобретают мероприятия, направленные на снижение употребления антибиотиков, такие как **стратегия контроля антибактериальной терапии**. Необходимо отметить, что полностью предотвратить формирование бактериями устойчивости к антибиотикам, вероятно, невозможно, реалистичной задачей может быть сдерживание распространения этого явления.

Классификация резистентности. Основным принципом терапевтического действия антибактериальных препаратов является угнетение жизнедеятельности возбудителя инфекции в результате подавления специфического для микроорганизмов метаболического процесса. Это осуществляется в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма. *Резистентность* микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. Под природной устойчивостью понимают отсутствие у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступность мишени вследствие ферментативной инактивации. Данная резистентность является видовым признаком и легко прогнозируется. Приобретенная резистентность обусловлена получением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Причины роста антибиотикорезистентности: Нерациональная тактика антибактериальной терапии, Широкое применение нерациональных комбинаций, Несоблюдение пациентом режима лечения, Использование некачественных медикаментов

Механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам некоторых групп:

Бета-лактамы антибиотиков. Основным принципом устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам является *ферментативная инактивация*. Данный способ защиты осуществляется с помощью гидролиза одной из связей бета-лактамного кольца ферментами *бета-лактамазами*.

Стоит отметить, что эксперты обеих организаций единогласны в оценке распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам как наиболее серьезной угрозы, требующей немедленных действий. В течение первых лет клинического применения данные антибиотики считались абсолютно надежными. Чаще *резистентность* была связана *со снижением проницаемости внешних структур бактериальной клетки или активацией систем выведения препаратов*. Ситуация с резистентностью к карбапенемам существенно изменилась после появления **продуцентов карбапенемаз с плазмидной локализацией кодирующих генов**.

К крайне негативной глобальной тенденции можно отнести выход продуцентов БЛРС за пределы стационаров, такие бактерии обнаруживаются не только у пациентов с внебольничной инфекцией, но и в окружающей среде.

Следующим механизмом резистентности к антибиотикам следует отнести *снижение проницаемости внешних структур бактерий*. Внешняя мембрана микроорганизмов препятствует попаданию бета-лактамов внутрь клетки, благодаря мутациям «поринных каналов», через которые как раз и осуществляется транспорт антибиотика. Еще одним механизмом устойчивости является *изменение структуры мишени ПСБ* (транспептидазы и карбоксипептидазы). В результате модификации ПСБ уменьшается сродство к бета-лактамам, и антибиотик не может связаться с мишенью. Таким образом, возникает

резистентность ко всем В-лактамным антибиотикам (MRSA). *Активное выведение бета-лактамов* из микробной клетки осуществляется благодаря наличию транспортных систем.

Гликопептиды. Модификация мишени действия: Механизм устойчивости к данным антибиотикам связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи. Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плаزمиде, а фенотипа VanB- в основном на хромосомах. Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину, для VanB характерна переменная резистентность.

Аминогликозиды. Механизмы резистентности: Нарушение связывания с рибосомами вследствие мутации генов, регулирующих продукцию рибосомальных белков. Снижение проникновения антибиотика в клетку вследствие нарушения систем транспорта (изменения в системе цитохрома, дыхательных хинонов, электронно транспортных систем.) Энзиматическая инактивация антибиотиков. Этот тип устойчивости имеет наибольшее клиническое значение, кодируется плазмидными генами. Быстрый перенос R-плазмид от клетки к клетке обеспечивает широкое распространение гентамицин резистентных штаммов. Ускорение выброса из бактериальной клетки.

Резистентность Грам(-) бактерий к некоторым аминогликозидам:

- Гентамицин-очень высокий (>50%)
- Нетилмицин-промежуточный (20-40%)
- Амикацин-умеренный (5-25%) [6]

Макролиды и линкозамиды

Механизм резистентности к макролидам и линкозамидам связан с метилированием 2-х адениловых остатков в 23S рибосомальной РНК, благодаря чему антибиотики не соединяется с рибосомой. Известен *еще один механизм устойчивости*, который связан с мутацией в V домене 23S рРНК. При данном механизме отмечается перекрестная резистентность к этим антибиотикам. Еще одним немало важным механизмом резистентности можно считать *активное выведение препарата (эффлюкс)*.

1. Выводятся только 14- и 15-членные макролиды (эритро-, кларитро-, рокситро-, азитромицин)
2. Сохраняют активность 16-членные макролиды, линкозамиды.
3. Клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико.

Тетрациклины. Механизм резистентности:

- Изменение структуры транспортных систем.

Частота устойчивости к тетрациклинам среди клинически наиболее значимых бактерий достаточно высока, что не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций.

Глицилциклины. У микроорганизмов может отсутствовать структура, на которую действует антибиотик, например, клеточная стенка. Также бактерии в состоянии переводить антибиотик в неактивную форму. Вследствие генных мутаций, обмен веществ микроорганизма может быть изменен таким образом, что блокируемые антибиотиком реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности организма.

Фторхинолоны. Механизмы резистентности: Изменение структуры мишени ДНК-гиразы и топоизомеразы 4. Активное выведение из клетки.

В России резистентность к данному виду антибиотиков является значительной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa*.

Липопептиды (даптомицин). В исследованиях *in vitro*, проведенных в настоящее время, показано, что получить резистентные к даптомицину штаммы сложно. Это связано в первую очередь с *механизмом действия* данного препарата. Антибиотик оказывает влияние на бактериальную стенку, и обычно при этом распространение устойчивости среди бактерий происходит относительно медленно, по сравнению, например, с резистентностью, связанной

с изменением рНК. По данным Европейского мониторинга антибиотикорезистентности более 99% MRSA и энтерококков сохраняют чувствительность к даптомицину.

Амфениколы. Основные механизмы резистентности: Снижение проницаемости клеточной стенки и цитоплазматической мембраны. Мутации рибосомальных белков. Продукция ацилтрансферазы (ацилированный хлорамфеникол не способен связываться с рибосомами.)

Гены ферментов локализируются на плазидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим антимикробным препаратам.

Основные данные о распространенных механизмах резистентности среди клинически значимых микроорганизмов.

Возбудители внебольничных инфекций:

Staphylococcus spp. - устойчивость к природным и синтетическим пенициллинам, связанная с продукцией бета-лактамаз.

S. Pneumonia – устойчивость к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином 3 поколения), связанная с модификацией ПСБ, высока устойчивость к макролидам, тетрациклинам.

H. Influenza – устойчивость к полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией бета-лактамаз.

N. Gonorrhoeae – устойчивость к пенициллинам, связанная с продукцией бета-лактамаз, устойчивость к тетрациклину, фторхинолонам.

Shigella spp. – устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, фторхинолонам.

E. Coli – устойчивость к ампициллину, гентамицину.

Возбудителя нозокомиальных инфекций:

Enterobacteriaceae – продукция БЛРС, обуславливающая неэффективность всех цефалоспоринов, устойчивость к гентамицину, фторхинолонам, карбапенемам.

Pseudomonas spp. – устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам

Enterococcus spp. – устойчивость к пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам.

Staphylococcus spp. – (метициллинорезистентные) – устойчивость к макролидам, аминогликозидам, тетрациклину, фторхинолонам.

Контроль антибиотикорезистентности

1) Максимальная терапия с учетом разумной достаточности:

- Исключить профилактическое лечение
- Не лечить колонизацию
- Сокращение длительности курсов АБ терапии

2) Контроль переноса инфекций

3) Фармакодинамическое обоснование режимов дозирования

4) Мониторинг возбудителей и их резистентности в конкретном отделении

5) Реальное взаимодействие микробиологической службы и клиницистов

Методы снижения частоты антибиотикорезистентности

1) Адекватное применение антибиотиков:

- Применение антибиотиков, обеспечивающих эрадикацию микроорганизмов;
- Ограничение применения антибиотиков, к которым имеется высокий уровень резистентности или резистентность быстро нарастает;

- Разумное применение свойств существующих препаратов.

2) Инфекционный контроль

3) Улучшение микробиологической службы

4) Создание национальных рекомендаций

5) Разработка новых антибиотиков

Сегодня ВОЗ публикует пакет мер в области политики, необходимых правительствам и их национальным партнерам для борьбы с лекарственной устойчивостью. Рекомендуемые ВОЗ меры политики включают следующие:

- ✓ Разработать и выполнять всесторонний финансируемый национальный план;
- ✓ Усилить эпиднадзор и лабораторный потенциал;
- ✓ Обеспечить бесперебойный доступ к основным лекарствам гарантированного качества;
- ✓ Регулировать и стимулировать рациональное использование лекарств;
- ✓ Усилить профилактику инфекций и борьбу с ними;
- ✓ Способствовать инновациям и научным исследованиям, а также разработкам новых методик

Заключение. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может быть преодолена путем комбинированного назначения антибиотиков. При этом необходимо учитывать характер их взаимодействия – недопустимо применять сочетание антибиотиков, которые взаимно уничтожают активность друг друга. Знание возможности взаимодействия антибиотиков позволяет повысить эффективность антибактериальной терапии, избежать осложнений и уменьшить проявление адаптивных свойств микроорганизмов.

Список литературы.

- 1) Страчунский Л.С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н., Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Издательство «НИИАХ СГМА» 2007-420с.
- 2) Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации/ Под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н.- М.: Издательство «Перо», 2018-156с.
- 3) Каменева О. А., Морозова С. Е., Пунченко О. Е., Косякова К. Г., Сидоренко С.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Санкт-Петербурге, 2013-2015гг. Антибиотики и химиотерапия 2016; т.61,№5-6,с.32-42.
- 4) Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Антибиотики и химиотерапия 2016г.
- 5) Гостева В.В., Сидоренко С.В. Метициллинрезистентные золотистые стафилококки: проблема распространения в мире и России. Фарматека 2015. (6):30-38.
- 6) Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации/ под ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В., М.: Издательство «Пре100 Принт» 2016-144с.
- 7) Фармакология / Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Каперко Д.А., Петров В.Е., Романов Б.К., Максимов М.Л. / Иллюстрированный учебник / под редакцией Р. Н. Аляутдина. Москва, 2019.
- 8) Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.
- 9) Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Давтян Т.А.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), г. Москва*

*Научный руководитель – преподаватель А.Г. Маргарян,
доцент, к.б.н. Сологова С.С.*

Актуальность. Сахарный диабет является одной из крупнейших неинфекционных пандемий XXI века, вызывающей в организме множество патологических изменений. Поздние осложнения диабета приводят к инвалидизации пациентов и ухудшения их образа и качества жизни. Одним из поздних осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия. Это серьезное микрососудистое осложнение диабета, протекающее длительно без клинических проявлений. На момент появления альбуминурии уже имеются значимые структурные повреждения ткани почки и нарушения функции органа. Принимая во внимание многофакторность развития диабетической нефропатии, необходимо изучение патогенеза для выработки эффективных подходов к профилактике, ранней диагностике и продуктивному лечению.

Цель. Установить патогенетические механизмы развития диабетической нефропатии и обосновать новые подходы к диагностике и терапии этого позднего осложнения СД.

Материалы и методы. Анализ научной и специальной литературы, обобщение.

Результаты. Патогенез ДН является результатом метаболических и гемодинамических нарушений, наблюдаемых при СД, которые взаимодействуют друг с другом и с различными путями, зависящими от АФК (активных форм кислорода). На регуляцию генов и активацию факторов транскрипции влияют взаимодействия между метаболическими импульсами, гемодинамическими факторами и генерацией АФК при диабете. Следствием этой молекулярной активации или торможения являются функциональные и структурные изменения, приводящие к классическим признакам ДН (гломерулосклероз и интерстициальный фиброз) [3].

Несмотря на обширные исследования в области биомаркеров, обладающих потенциалом для раннего прогнозирования ДН, не появилось ни одного кандидата, который однозначно превосходил бы экскрецию альбумина с мочой в этом отношении. Хотя некоторые из них показывают многообещающие результаты, в частности РРФНО и микроРНК, ни один из них еще не подтвердил, что обеспечивает дополнительное преимущество, помимо традиционных показателей, используемых в повседневной клинической практике [2, 4].

Основой терапии диабетической нефропатии является предотвращение прогрессирования альбуминурии до протеинурии, последующего снижения функции почек и связанных с этих сердечных нарушений. Интенсивный контроль факторов риска, направленный на снижение и поддержание артериального давления, контроль гликемии, сердечно-сосудистых рисков, диеты и образа жизни, являются ключом к снижению риска прогрессирования нефропатии. Используемые для этого группы лекарственных средств включают:

- *Антигипертензивные средства*
 1. Ингибиторы АПФ – Каптоприл (Капотен), Эналаприл (Энап), Лизиноприл (Ирумед)
 2. БРА – Лозартан (Лозап, Козаар), Валсартан (Диован), Ирбесартан (Апровель)
 3. Петлевые диуретики – Фуросемид (Лазикс)
 4. Бета-адреноблокаторы – Метопролол, Атенолол (Тенормин)

Артериальная гипертензия при диабете, являясь симптомом формирующейся почечной патологии, в то же время представляет собой мощный фактор прогрессирования диабетической нефропатии, определяющий нарастание альбуминурии, темпы снижения СКФ, выраженность склеротических изменений почечной ткани, повышенную смертностью пациентов от уремии. Поэтому пациентам с сахарным диабетом с нефропатией так важна антигипертензивная терапия.

- *Сахароснижающие препараты*

1. Инсулины
2. Бигуаниды – Метформин
3. Препараты сульфонилмочевины – Гликлазид, Глимепирид, Гликвидон
4. Препараты ГПП-1 – Лираглутид, Эксенатид
5. Ингибиторы ДПП-4 – Ситаглиптин (Янувия), Линаглиптин (Тражента), Саксаглиптин (Онглиз), Алоглиптин (Випидия)
6. Ингибиторы SGLT-2 – Эмпаглифлозин (Джардинс), Дапаглифлозин (Форсига), Канаглифлозин (Инвокана)

Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных диабетом. Контроль гликемии становится проблемой на более поздних стадиях ХБП в силу ряда причин, таких как риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина, антигликемических агентов и их метаболитов. Необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП важна, с учетом повышенного риска сердечно-сосудистой смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции.

- *Гиполипидемические препараты (статины)* – Ловастатин (Мевакор), Симвастатин (Зокор), Аторвастатин (Липримар)

Нормализация липидного обмена способствует улучшению функции почек. Терапия статинами понижает содержание холестерина (ЛПНП) крови и целесообразна для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалента для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования нефропатии [1].

Выводы. Раннее выявление диабетической нефропатии наряду с лечением основных факторов риска (гипергликемия, артериальная гипертензия и дислипидемия), применением нефропротекторных препаратов (ингибиторы АПФ и БРА) и поддержанием здорового образа жизни может снизить прогрессирование данного позднего осложнения сахарного диабета.

Список литературы:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019.
2. Campion, C. G., Sanchez-Ferras, O., & Batchu, S. N. (2017). Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 4.
3. Cao, Z., & Cooper, M. E. (2011). Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of diabetes investigation*, 2(4), 243–247.
4. Currie, G (2017) Diabetic nephropathy: early detection and therapeutic strategies. PhD thesis.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД: ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Дударева В.А., Шикалева А.А., к.м.н. Филимонова И.М.,
д.м.н. Максимов М.Л.

1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
2 КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Введение. Современная гипотеза, выдвинутая Ling C., Rönn T. в 2019 г., гласит: учитывая эпидемические темпы распространения ожирения, предполагается, что наши гены запрограммированы для хранения жира или максимума избыточной энергии, которая поступает в организм. [1] Так, одним из основных факторов развития ожирения является хроническое потребление продуктов, содержащих большое количество жиров (а именно насыщенных жирных кислот, нарушение соотношения в рационе омега-3 к омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в пользу последних) и сахаров (простых углеводов). Это явление в мире носит название «западная диета». В России используется термин «пища бедняка», который подразумевает избыточное содержание в рационе жиров и углеводов, дефицит животного белка, недостаточное содержание большинства витаминов группы В, D, кальция и ряда микроэлементов за счет сниженного относительно рекомендуемых норм здорового питания потребления молочных продуктов, свежих фруктов и овощей [1,2].

Эндоканнабиноидная система и ее роль в регуляции пищевого поведения и развитии ожирения

Одним из звеньев регуляции пищевого поведения человека является эндоканнабиноидная система, которая, как и вещества, воздействующие на нее, в настоящее время активно изучается, поскольку она может быть вовлечена во многие физиологические и когнитивные процессы. Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -ТГК), являющийся одним из основных каннабиноидов и содержащийся в соцветиях и листьях конопли (лат. *Cannabis*), воздействует на каннабиноидные рецепторы 1 типа (CB1-рецепторы) эндоканнабиноидной системы, что приводит к возникновению ряда эффектов, таких, как уменьшение боли, страха, тревоги, предотвращение гибели поврежденных нейронов, уменьшение тошноты и рвоты, а также повышение аппетита (так называемая «гедонистическая еда»). В настоящее время содержащие ТГК лекарственные препараты одобрены к применению в ряде западных стран для облегчения симптомов химиотерапии, лечения анорексии, уменьшения спастических болей при рассеянном склерозе и купирования болей у онкологических пациентов, в случаях, когда стандартная терапия не оказывает адекватного анальгетического эффекта [2,3,4].

Каннабиноидные рецепторы CB1 играют роль в развитии ожирения. Данные рецепторы расположены как центрально (в гиппокампе, базальных ганглиях, коре, мозжечке, гипоталамусе, лимбических структурах, стволе мозга), так и на периферии (в клетках жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, скелетной мускулатуре и др.). Антагонисты CB1-рецепторов были эффективны при ожирении не только за счет воздействия на центральные, но и на периферические CB1-рецепторы. Установлено, что при блокаде CB1-рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита, в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности. [5,6]

Однако, эндоканнабиноиды, а также каннабиноиды, имеют больше молекулярных мишеней, чем просто CB1-рецепторы. В рамках эндоканнабиноидной системы предлагается рассматривать и биосинтетические, и деградирующие пути, и ферменты, т.к. в некоторых случаях эти деградирующие пути и ферменты приводят к образованию молекул, таких как простамины и простагландин-глицериновые эфиры, которые не являются неактивными, а взаимодействуют с другими рецепторами, то есть эти ферменты являются

«деградирующими» для эндогенных каннабиноидов и «биосинтетическими» для других медиаторов. Наконец, некоторые из этих ферментов могут также иметь дополнительные совершенно другие функции, например, участвовать в химической модификации молекул, которые имеют очень мало общего с эндоканнабиноидными и каннабиноидными мишенями. Недавно были идентифицированы СВ1-взаимодействующие пептиды и ряд производных арахидоновой кислоты, которые генерируют эндоканнабиноидоподобные эффекты. Так в современной литературе предлагается новый термин «увеличенная (расширенная или пополняемая) эндоканнабиноидная система» (enlarged endocannabinoid system). Кроме того, стоит упомянуть о существовании еще одной модели определения эндоканнабиноидной системы. Совокупность эндоканнабиноидов, эндоканнабиноидоподобных медиаторов и их нескольких рецепторов и метаболических ферментов можно определить, как «эндоканнабиноидом». Данное определение предполагает под собой необходимость изучения данной системы с использованием таких типовых методик, как геномика, транскриптомика, киномика, метаболомика, липидомика и др. [7–14]

Эндогенные каннабиноиды – это химические соединения, производные арахидоновой кислоты, нейроактивные сигнальные липиды, которые СВ1- и СВ2-рецепторы, а также другие рецепторы, включая GPR119, что и Δ9-ТГК (активный компонент марихуаны). Биологический рецептор Δ9-ТГК находится на поверхности клетки. Его активация вызывает следующие фармакологические эффекты: эйфория, спокойствие, стимуляция аппетита и обмена веществ, сенсорные изменения и анальгезия. (см. таб.1) Эндогенные каннабиноиды играют ключевую роль в процессах памяти, настроении, системах вознаграждения мозга, наркомании и метаболических процессах, таких как липолиз, метаболизм глюкозы и энергетический баланс [8-17,19,22,23].

Наиболее известная функция эндогенных каннабиноидов в организме человека регуляция энергии – это баланс и потребление пищи. Этот механизм задействует в основном СВ1-рецепторы, которые расположены в:

- лимбической системе (гедонистическая оценка пищи - потребление вкусной пищи как источника удовольствия);
- гипоталамусе (стимуляция аппетита в ответ на кратковременное голодание);
- желудочно-кишечном тракте (взаимодействие с грелином, секреция, ингибирующая опорожнение желудка и кишечника, перистальтика);
- жировой ткани (активация липопротеиновой липазы, интенсификация процессов липогенеза и отложения жира) [17-24]

Эндогенные каннабиноиды отличаются рядом характеристик:

- имеют гидрофобную природу и липидную структуру
- синтезируются «по требованию» (без хранения в везикулах) из мембранных фосфолипидов и экзогенных фосфолипидов (хотя относительно 2-арахидоноил-глицерола (2-АГ) существуют разногласия) в ответ на увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}

- оба изученных эндоканнабиноида синтезируются, транспортируются и инактивируются в соответствующих тканях-мишенях различными путями

- после высвобождения во внутриклеточное пространство, вследствие гидрофобной природы, эндогенные каннабиноиды не могут свободно диффундировать подобно другим нейротрансмиттерам. Для объяснения переноса анандамида было предложено несколько моделей: простая диффузия, обусловленная градиентами концентрации, генерируемыми ферментативной деградацией, эндоцитоз с участием кавеол/липидных пузырьков, через определенные белки-носители, такие как белки, связывающие жирные кислоты, и белок теплового шока 70. При этом 2-АГ может иметь ту же транспортную систему, что и анандамид, но она еще недостаточно изучена

- После их высвобождения из постсинаптического нейрона, эндоканнабиноиды связываются с СВ1, расположенными на пресинаптической мембране, чтобы ингибировать высвобождение нейромедиатора.

- Они активируют рецепторы, чтобы вызвать биологический ответ, а затем становятся инактивированными через обратный захват белками-носителями в клеточной мембране, названной эндоканнабиноидными мембранными транспортерами (EMT), с последующей ферментативной деградацией

- в нейронах эндогенные каннабиноиды действуют преимущественно пресинаптически, модулируя передачу других нейромедиаторов, включая γ -аминомасляную кислоту, глутамат и ацетилхолин.

- имеют короткий срок службы, т.е. быстро деградируются внутриклеточными ферментами жирнокислотной амидгидролазой и моноглицеридной липазой. Анандамид гидролизуется в постсинаптических нейронах гидролазой амида жирной кислоты, таким образом прекращая свое действие. После активации CB1 2-AG гидролизуется в пресинаптических нейронах моноацилглицероллипазой (MAGL). Эта ретроградная сигнализация обеспечивает механизм ингибирующей обратной связи для регуляции высвобождения нейромедиатора в головном мозге. [22-27]

Также отмечено, что микроглиальные клетки и астроциты способны продуцировать свои собственные 2-AG или анандамид, хотя пока не ясно, участвуют ли эти эндогенные каннабиноиды в модуляции синаптической передачи.

Каннабиноидный рецептор типа 1 (CB1)

- CB1 кодируется геном CNR1 и состоит из 472 аминокислот у человека (473 аминокислоты у крыс и мышей, с идентичностью последовательности аминокислот 97-99% среди этих видов). Существует также еще две изоформы этого рецептора с более коротким N-концом. Фармакологические и физиологические свойства этих изоформ находятся в стадии изучения. Различные варианты экспрессии этих трех изоформ были охарактеризованы на уровне мРНК в головном мозге человека, скелетных мышцах, печени и поджелудочной железе.

- Полноразмерный CB1 доминирует в головном мозге и скелетных мышцах, тогда как CB1Rb (с 33 аминокислотными делециями на N-конце) демонстрирует более высокий уровень экспрессии в клетках печени и поджелудочной железы, где он участвует в метаболизме.

- Несколько подтипов CB1 связаны с зависимостью от каннабиса

- CB1 является наиболее широко экспрессируемым G-белковым рецептором (GPCR) в головном мозге человека, но он также широко представлен в периферических органах, а именно в энтеральной нервной системе, а также и в не нейрональных клетках слизистой оболочки кишечника, включая энтероэндокринные клетки, иммунные клетки и энтероциты. Также он идентифицирован во внутренних нейронах, внешних нейронах, таких как клеточные тела сенсорных нейронов в дорсальных корневых ганглиях и узловых ганглиях, и блуждающих эфферентных нервах, а также на эпителиальных клетках (кожных нервных окончаниях первичных сенсорных нейронов, где он регулирует ноцицепцию от афферентных нервных волокон).

- В ЦНС рецепторы CB1 плотно распределены в моторных и лимбических областях, в областях, участвующих в передаче и модуляции боли, а также на периферии.

- Области мозга с самым высоким уровнем экспрессии CB1 включают обонятельную луковицу, гиппокамп, базальные ганглии и мозжечок.

- Умеренная экспрессия CB1 обнаруживается в коре головного мозга, перегородке, миндалинах, гипоталамусе, а также в частях ствола головного мозга и спинного мозга. В то время как такие области, как таламус и вентральный рог спинного мозга, имеют низкую экспрессию CB1

- Рецептор заметно экспрессируется в различных субпопуляциях нейронов, а также в астроглии, олигодендроцитах, микроглии и внутриклеточных органеллах, таких как митохондрии где он, как было показано, опосредует синаптическую передачу. Субпопуляция CB1Rs, экспрессирующаяся в митохондриях, принимает прямое участие в клеточном

дыхании и деполяризации индуцированного подавления ингибирования в нейронах гиппокампа.

- Активация CB1 увеличивает потребление пищи и влияет на энергетический обмен всего тела через координацию мезолимбической системы вознаграждения и пути контроля аппетита гипоталамуса

- В недавних исследованиях роль митохондриального CB1R была дополнительно расширена: предполагается его ассоциация с каннабиноид-индуцированным пищевым поведением в нейронах гипоталамического проопиомеланокортина, нарушение памяти в гиппокампе и нейропротекция после церебральной ишемии/реперфузионного повреждения.

С учетом изложенного, достаточно понятны и эффекты, производимые через активацию этого рецептора:

- CB1 способствует приему пищи, увеличивая обнаружение запаха через более сильную обработку его в обонятельной луковице.

- Через нейрональные и не нейрональные пути модулирует подвижность желудочно-кишечного тракта, секрецию соляной кислоты, пищеварительных ферментов, нейротрансмиттеров и гормонов, а также проницаемость кишечного эпителия (увеличивается чувство голода и готовность к приему пищи, уменьшается перистальтика и задерживается опорожнение желудка)

Заключение

Результаты доклинических и клинических исследований применения антител к CB1-рецепторам дают надежду, что установленная способность данных антител нормализовать пищевое поведение без тормозящего и стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность, снижать массу тела пациентов посредством центральных и периферических механизмов повышения основного обмена, а также улучшать липидный и углеводный обмен, не вызывая при этом привыкания, лекарственной зависимости и наркотического действия, сможет способствовать решению проблемы ожирения и связанных с ним осложнениями. Применение у больных ожирением и лиц с избыточной массой тела препаратов на основе антител к CB1-рецепторам, приводящее к перестройке стиля питания, более стабильным установкам на диету даже при завершении курса, может быть эффективно. Воздействие анти-CB1 на центральные нервные механизмы активации эндогенной каннабиноидной системы, участвующей в развитии ожирения, приводит к положительному эффекту в снижении массы тела.

Так же нельзя упускать из внимания и действие антител к CB1-рецепторам на данный вид рецепторов в периферических тканях, играющих роль в гормональном и метаболическом контроле, включая жировую ткань, печень, скелетную мускулатуру и эндокринную ткань поджелудочной железы. Требуется проведение дальнейших исследований эффективности антител к CB1-рецепторам в комплексной терапии ожирения II и III степеней.

Список литературы:

1. Ling C., Rönn T. (2019) Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab.*, Apr. 11. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
2. Argueta DA, DiPatrizio NV. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiol Behav.* 2017 Mar 15;171:32-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28065722; PMCID: PMC5296283.
3. Е.В. Бирюкова «Ожирение: состояние проблемы и возможности терапии в XXI веке. "Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2019 Т. 15. – № 39.
4. DiPatrizio NV, Piomelli D. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. *Trends Neurosci.* 2012;35:403–11.
5. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы – нового препарата для лечения ожирения, "Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011. – № 5.

6. Matias I, Gatta-Cherifi B, Tabarin A, Clark S, Leste-Lasserre T, Marsicano G, et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity. PLoS One. 2012;7:e42399. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Matias I, Petrosino S, Racioppi A, Capasso R, Izzo AA, Di Marzo V. Dysregulation of peripheral endocannabinoid levels in hyperglycemia and obesity: Effect of high fat diets. Mol Cell Endocrinol. 2008;286:S66–78. [PubMed] [Google Scholar]
8. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelnik K, Janke J, Batkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes. 2005;54:2838–43. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Izzo AA, Piscitelli F, Capasso R, Aviello G, Romano B, Borrelli F, et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. British journal of pharmacology. 2009;158:451–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Alvheim AR, Malde MK, Osei-Hyiaman D, Lin YH, Pawlosky RJ, Madsen L, et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. Obesity (Silver Spring) 2012;20:1984–94. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ермолаева А.С.1, Каннер И.Д.2, Лапкин Н.М.3, Максимов М.Л.4

*1 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)*

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

3 - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

4 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Основное отличие оригинального лекарственного средства (ЛС) от дженерика в большинстве случаев состоит в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата. Разрешение на выпуск и распространение дженерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества, может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства.

Эквивалентность дженерика оригинальному лекарственному препарату

Оригинальным (бренд, референтный препарат) называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Преимуществами оригинальных ЛС являются: доказанные в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования имеют

многочисленный, а то и многолетний период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме этого, в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов, что позволяет широко и с большой степенью уверенности интерпретировать и анализировать данные. Разработка, синтез, исследование доклинической и клинической эффективности, безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового ЛС — дорогостоящий, длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата. Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный (оригинальный) лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями. Используя дженерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, однако на практике это не так. Более низкая стоимость дженериков (хотя на российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов) обусловлена тем, что отсутствуют три этапа клинических исследований. Для регистрации воспроизведенного препарата достаточно провести только исследование биоэквивалентности. Для того чтобы снизить стоимость препарата, фармацевтические компании, производящие дженерики, либо используют отличную от оригинальной технологию производства, либо находят возможность приобретения более дешевых субстанций, например, с другой степенью очистки. Обычно активная субстанция приобретается в странах, малодоступных для контроля. Также источниками низкой стоимости дженерических ЛС могут являться: отсутствие сравнительных клинических исследований по сравнению с оригиналом; отсутствие изучения профиля безопасности; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии. Низкая по сравнению с оригинальным препаратом стоимость воспроизведенного препарата (дженерика) должна настораживать, а не радовать. Это может говорить об использовании устаревшего оборудования или о малоизвестном производителе и пр. Исключением могут являться разве что достаточно «старые», известные препараты, выпускающиеся более 50 лет. Дженерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. Но не всегда снижение стоимости дженерического препарата оставляет сохранным качество ЛС, а подобная экономия в результате оборачивается непредвиденными тратами на увеличение дозы, добавление сопутствующей терапии, лечение побочных эффектов, а также увеличением сроков лечения. Создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях оригинальные препараты и дженерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Допустимы отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм, и в свойствах оболочки. В результате всех этих факторов оригинальные и воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последние годы.

Так можно ли сказать, что оригинальные лекарственные препараты и дженерики полностью эквивалентны? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведенных (дженерических) ЛС нередко подвергается сомнению. Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество воспроизведенных ЛС.

Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по терапевтической эффективности. Оценка эффективности дженерика должна основываться не только на субъективных ощущениях больного и врача, но, в первую очередь, на достижении целевых клинических точек, объективно отражающих эффект препарата: целевой уровень артериального давления (АД) и холестерина, прирост показателя форсированного выдоха, сроки нормализации температуры и эрадикации возбудителя инфекции, оценка состояния больного по специальным опросникам и т. д. Следует учитывать не только число больных, достигших в результате лечения целевых показателей «уровня здоровья», но и дозу препарата, которая потребовалась. Ярким примером клинической неэквивалентности дженерических препаратов служат данные, полученные в рандомизированном исследовании (С.В. Недогода и др.). В нем оценивалась клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертонией 5 препаратов эналаприла (Ренитек — оригинальный эналаприл и Энап, Эднит, Инворил и Энам — дженерики). Указанные дженерики биоэквивалентны оригинальному препарату Ренитек (MSD). Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа — 15 мг/сут, Эднита — 15,6 мг/сут, Инворила — 20,6 мг/сут, Энама — 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла и развеян миф о дешевизне дженериков, т. к. затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального Ренитека.

Было показано, что дженерики бета-адреноблокатора пропранолола в 40% случаев отличаются от оригинального препарата. В другом исследовании отмечено, что дженерические препараты стрептокиназы имеют различия в активности от 20,8% до 86,6% по сравнению с оригиналом. В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества дженериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке дженериков.

В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых по концентрации дозах в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика. Затем изучается концентрация препарата в крови. Согласно российским требованиям отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться до 20% от показателей оригинального препарата. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Дженерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, только если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и референтный препарат, чьи эффективность и безопасность установлены. Полная уверенность в сходной эффективности дженериков возможна только после проведения сравнительных рандомизированных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания. Примерами клинической неэквивалентности дженерических препаратов могут служить многочисленные публикации для специалистов терапевтического, кардиологического, неврологического, онкологического, дерматовенерологического профиля и пр.

Заключение. Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как

абсолютно эквивалентные. Качество наполнителей и вспомогательных веществ также, бесспорно, имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его действие, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить данные об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства.

Переход с оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного. Кажущаяся экономия средств при замене оригинального препарата на дженерик может привести к повышению частоты неблагоприятных реакций и утяжелению симптомов, снижению переносимости терапии и качества жизни больных, а также повлечь за собой значительное увеличение затрат. Понятие о взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного препарата на сегодняшний день является спорным и плохо изученным вопросом.

1. Государственный реестр лекарственных средств (электронный ресурс). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 12.05.2018)
2. Из доклада министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой на заседании президиума правительства РФ. Москва, 21 ноября 2013 г. ИТАР-ТАСС (электронный ресурс). URL: <http://tass.ru/politika/776813> (дата обращения: 12.05.2018)
3. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5. № 1. С. 63–68
4. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003. С. 4–9
5. Максимов М.Л. Дженерики и оригинальные препараты в лечении болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 9. С. 94–98
6. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола // Consilium Medicum. 2016. № 10. С. 50–54
7. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике // Лечебное дело. 2012. № 1. С. 44–50
8. Недогада С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. 2000. № 1. С. 52–55
9. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. XXI. Вып. 3. С. 74–76

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТА К ЛЕЧЕНИЮ – КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ермолаева А.С.¹, Каннер И.Д.², Лапкин Н.М.³, Максимов М.Л.⁴

*1 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)*

2 – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

3 - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

4 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной около 900 тыс. смертей в России ежегодно, что составляет порядка 48 % от всех причин смерти наших граждан. Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и в амбулаторной практике служит наиболее частой причиной для обращения к врачу среди неинфекционных заболеваний. [1,2] Артериальная гипертензия –

это величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, главная причина сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40%. Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек). [3,4]

От чего зависит успех в лечении гипертонической болезни?

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ. Для достижения этой цели необходимо снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемии, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) поражения органов-мишеней, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Для лечения АГ рекомендуется использовать пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II, БРА), блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция, АК), бета-адреноблокаторы (ББ) и диуретики [3,5,6]. Но, эффективность лечения артериальной гипертонии (АГ) зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Невысокий уровень приверженности лечению (комплаенса) при проведении гипотензивной терапии опасен тем, что при нерегулярном приеме препаратов возможно развитие неконтролируемой артериальной гипертонии. Отсутствие приверженности антигипертензивной терапии приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Для повышения уровня комплаенса необходим целый комплекс мер, которые могли бы привести к более четкому соблюдению пациентом врачебных рекомендаций по режимам фармакотерапии. Подобное повышение уровня комплаенса могло бы позволить снизить риск смерти от гипертонии и ее осложнений. [7-11]

- Как выбрать правильную медикаментозную терапию для пациента с гипертонией?

Как записано в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии, на выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются: наличие у больного факторов риска; поражения органов-мишеней; ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром, сахарный диабет; сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов; предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам; социально-экономические факторы, включая стоимость лечения. При выборе АГП необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации. [12] Данные мета-анализа 354 исследований по лечению АГ, в которых проводился суточный мониторинг АД. В общей сложности в анализ было включено почти 40 000 пациентов. Оказалось, что Блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны) в среднем обеспечивают наибольшее снижение среднесуточного САД по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов по данным СМАД. [13] Настойчивость пациента и приверженность назначенной антигипертензивной терапии являются ключевым компонентом управления гипертонией. Из всех антигипертензивных препаратов блокаторы рецепторов ангиотензина II характеризуются наибольшей приверженностью к лечению, как в течение 1 года, так и 4 лет.

Эти препараты обладают наиболее благоприятным профилем безопасности и наименьшим количеством побочных эффектов. [14,15,16]

- Чем определяется эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов) в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к развитию множества патологических процессов и играет важную роль на всём протяжении так называемого сердечно-сосудистого континуума. В начале этого континуума повышение активности РААС приводит к развитию артериальной гипертензии, затем – к поражению органов-мишеней АГ (сосуды, сердце, головной мозг, почки). Всё это ведет к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов, перенесших инфаркт, повышенная активность РААС вызывает ремоделирование миокарда и, в конечном итоге, развитие дисфункции левого желудочка, хронической сердечной недостаточности. Итогом всех этих процессов становится смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Антагонисты рецепторов ангиотензина позволяют блокировать негативные эффекты избыточной активации РААС на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. [14-18]

- Какие препараты способны снижать эффекты гиперактивации РААС?

В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), бета-адреноблокаторы, диуретики и ПИР. Впервые синтезированные в 1971 г. блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сегодня – это один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. В основе механизма их действия – подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны как лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: азилсартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан [14-18]

- Какими фармакологическими характеристиками обладает блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан?

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа. В результате блокирования АТ1 рецепторов ангиотензина II происходит дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови. Стах в плазме крови достигается в течение 3-4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). Vd - 0.13 л/кг. Связывание с белками плазмы – 99,8%. Незначительно метаболизируется в печени (20-30%) при участии СYP2С с образованием неактивного метаболита. Конечный T1/2 - 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс - 0.37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс - около 0.19 мл/мин/кг. Кандесартан выводится почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции): 26% - в виде кандесартана и 7% - в виде неактивного метаболита; с желчью - 56% и 10%, соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы. Степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1 типа, а также данные, что кандесартан имеет больше участков связывания АТ1-рецепторов с молекулами ангиотензина II по сравнению с лозартаном и валсартаном, определяет гипотензивную и органопротективную активность кандесартана. [14-17,19-23].

- Какова эффективность кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией? Проводились ли сравнительные исследования эффективности и безопасности кандесартана с другими гипотензивными препаратами?

Эффективность, безопасность и хорошая переносимость кандесартана у пациентов с артериальной гипертонией была показана в нескольких крупных международных исследованиях.

Сравнение первых четырех появившихся в клинической практике блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также отношения между дозой и антигипертензивным эффектом лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана, представлено в обзоре Elmfeldt D. Et al. [24], где оценивались данные, полученные из отчетов по оценке FDA соответствующей информации о новых лекарственных препаратах. Были проанализированы все доступные на тот момент рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, параллельные групповые исследования для взрослых мужчин и женщин с легкой до умеренной первичной гипертензией. Отобранные исследования были включены в мета-анализ зависимости доза-эффект для каждого препарата по показателю изменения ДАД. Данный мета-анализ показал, что кандесартан способен снижать ДАД значительно больше, чем валсартан, лозартан и ирбесартан в рекомендуемых дозах. Следовательно, различия в эффективности между различными блокаторами АТ1-рецепторов действительно существуют и это должно учитываться при выборе БРА при лечении пациентов с гипертонией, с целью наилучшего контроля за АД. [24]

Интерес вызывает оригинальное по дизайну исследование TROPHY [25]: первый и единственный на данный момент научный опыт применения антигипертензивных средств у больных с так называемой «предгипертонией». Предгипертония (высокое нормальное АД по классификации РКО/РМОАГ) считается предшественником гипертонии 1-й стадии и предиктором чрезмерного сердечно-сосудистого риска. Основной вопрос, на который ответили исследователи, возможно ли при своевременной рациональной гипотензивной фармакотерапии предгипертонии предотвратить гипертонию или временно отложить развитие гипертензии 1 стадии. В исследование были включены участники с повторными измерениями систолического давления от 130 до 139 мм рт. ст. и ДАД 89 мм рт. ст. или ниже, которым назначался на два года кандесартан или плацебо на фоне немедикаментозного лечения, а затем два года плацебо для всех групп. В общей сложности 409 участников получало случайным образом терапию кандесартаном. В течение первых двух лет гипертоническая болезнь развилась у 154 участников из группы плацебо-контроля и у 53 из группы получающих кандесартан (относительное снижение риска - 66,3%, $P < 0,001$). Через четыре года гипертония развилась у 240 участников группы плацебо-контроля и у 208 из группы кандесартана (относительное снижение риска - 15,6%; $P < 0,007$). Серьезные побочные эффекты произошли у 3,5% участников, получающих кандесартан и 5,9% пациентов, получавших плацебо. Таким образом было показано, что в течение 4 лет у большинства участников с высоким нормальным АД (предгипертония) развивалась АГ, несмотря на немедикаментозные мероприятия, однако добавление в терапию на этапе предгипертонии кандесартана, было не только безопасно и хорошо переносилось, но снижало риск развития АГ, а также эффект сохранялся даже после отмены препарата, хотя естественно ослабевал. [25]

В двойном слепом исследовании Yves Lacourcie`re and Roland Asmar (1999) [26] с участием более 250 пациентов сравнивался антигипертензивный эффект терапии кандесартаном 8 или 16 мг в сутки и лозартаном 50 мг в сутки, при длительном приеме, включая пропуск дозы. Была отмечена лучшая гипотензивная эффективность кандесартана в дозе 8 и 16 мг по показателям систолического и диастолического АД, также был отмечен лучший контроль САД и ДАД при пропуске дозы у пациентов, получающих терапию кандесартаном. Было отмечено, что кандесартан характеризуется наиболее прочным связыванием с рецепторами к ангиотензину II подтипа I и наименьшей скоростью диссоциации от этих рецепторов. [26]

Сравнение кандесартана и лозартана также представлено в исследовании Kjeldsen SE et al. (2010) [27] Было проанализировано 24 943 историй болезни пациентов с диагнозом АГ в 72 центрах Швеции по конечным точкам госпитализация и смерть по любым причинам.

Пациенты амбулаторно получали лозартан (n = 6771) или кандесартан (n = 7329). В группах не было различия по показателю АД у принимающих лозартан и кандесартан. По сравнению с группой лозартана, группа кандесартана имела более низкую частоту госпитализаций с диагнозом ССЗ (0,86, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,77-0,96, P = 0,0062), сердечной недостаточности (0,64, 95% ДИ 0,50-0,82, P=0,0004), сердечные аритмии (0,80, 95% ДИ 0,65-0,92, P0,00330) и заболевания периферических артерий (0,61, 95% ДИ 0,41-0,91, P = 0,0140). Таким образом при сходной гипотензивной эффективности кандесартан оказывал лучшее прогностическое влияние на риск госпитализации по причине обострения сердечно-сосудистых заболеваний. [27]

В исследовании CLAIM [28] (8-недельное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование) в параллельных группах оценивалась антигипертензивная эффективность кандесартана в сравнении с лозартаном у 654 пациентов с гипертонической болезнью и диастолическим артериальным давлением от 95 до 114 мм рт. ст. в 72 центрах США. Пациенты были рандомизированы в группы кандесартана 16 мг один раз в день, или лозартана 50 мг один раз в день. Через две недели после рандомизации пациенты удвоили соответствующие дозы блокаторов ангиотензина на 6 недель. На 8й неделе отмечалось более значительное снижение САД и ДАД в группе кандесартана в сравнении с группой лозартана (13,3 / 10,9 мм рт. ст. с кандесартан vs 9,8 / 8,7 мм рт. ст. лозартан; p <0,001). В то же время в группе кандесартана отмечалось более значительное снижение максимальных значений АД, а также больший процент лиц, отвечающих на терапию, и пациентов, достигающих контрольных целевых значений АД (62,4% и 56,0% соответственно), чем в группе лозартана (54,0% и 46,9% соответственно). Оба режима лечения хорошо переносились. По причине развития нежелательных реакций от терапии отказались 1,8% пациентов в группе кандесартана и 1,6% в группе лозартана. Таким образом при назначении максимальной разовой дозы кандесартан показывал лучшую эффективность в сравнении с лозартаном при хорошей переносимости обоих препаратов [28].

В исследовании ALPINE назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией β-адреноблокатором атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению метаболического синдрома и СД. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HJ-CREATE с участием 2049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным ИМ (38,0%) слепым методом оценивали конечные точки, включающие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший СД. В группе кандесартана частота развития, впервые возникшего СД была ниже на 63% (p=0,027) по сравнению с частотой в группе, получающей стандартную терапию [20,29,30].

- Проводились ли сравнительные исследования эффективности и безопасности кандесартана с другими блокаторами рецепторов ангиотензина II?

В исследовании С.Н. Бибик и соавт. пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й (n=26) получали телмисартан (80 мг 1 р./сут), во 2-й (n=26) – кандесартан (16 мг 1 р./сут). Оба режима лечения были связаны со значительным снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с базовыми показателями. 24-недельная терапия с использованием телмисартана (60%, p<0,01) и, в меньшей степени, кандесартана приводила к увеличению секреции адипонектина. При этом содержание лептина повышалось при применении кандесартана (p<0,05) и снижалось при применении телмисартана. Только у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы (p<0,05) и гликозилированного гемоглобина (p<0,05) натощак [31].

- Оказывает ли кандесартан нефропротективный эффект?

В рандомизированном двойном слепом исследовании SMART приняли участие 269 пациентов с протеинурией. Пациенты после 7 нед. терапии кандесартаном 16 мг/сут были рандомизированы на 3 группы, получавшие 16, 64 или 128 мг/сут кандесартана в течение 30 нед. Результаты показали, что средняя разница протеинурии была -16% у пациентов, получавших 64 мг/сут кандесартана, и -33% у лиц, получавших 128 мг/сут кандесартана, по

сравнению с пациентами, получавшими кандесартан в дозе 16 мг/сут. Снижение АД не отличалось во всех трех группах лечения. Результаты исследования показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающую максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающуюся сравнительно безопасной [32].

Необходимо отметить также, что эффективность БРА в снижении микроальбуминурии не зависит от полиморфизма ренин-ангиотензинового гена. Как и для ингибиторов АПФ, БРА свойственно внутригрупповое разнообразие, в первую очередь связанное с липофильностью/ водорастворимостью и степенью выведения препарата почками. По мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) доза сартанов с почечным выведением (кандесартан) и двойным выведением (ирбесартан, валсартан) уменьшается. Только доза телмисартана, на 98% выводящегося печенью, и эпросартана (75%) не корректируется в зависимости от стадии ХБП [20,32].

- Можно ли назвать Гипосарт «препаратом выбора» для лечения пациентов с артериальной гипертонией?

Эффективность и безопасность воспроизведенного препарата Гипосарт (кандесартан) представляется совокупностью гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и достоверную органопroteкцию у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.

Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие выраженных побочных эффектов, Гипосарт может считаться препаратом первого выбора для лечения пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью, а выгодная цена делает появление этого препарата социально и экономически значимым событием на отечественном фармацевтическом рынке.

Литература:

1. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017. – 263 с.
2. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва 2017 г. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>
3. Клинические рекомендации: Артериальная гипертензия у взрослых. / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – М., 2016 (пересмотр каждые 3 года)
4. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6):4-11.
5. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23:2157–2172.
6. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. Eur J Prev Cardiol 2012; 19:1005–1033.
7. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию. // Качественная клиническая практика, 2003 г., №4, стр. 53-58
8. Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(3):55-65.
9. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Патрушева И.Ф. Правильно ли мы выбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию? (По результатам исследования в Московском городском кардиодиспансере и многоцентровых исследований ФЛАГ и ФАГОТ). Сердце. 2003;2(4):185-189.

10. Girvin B., Johnston G.D. A randomized comparison of a conventional dose, a low dose and alternate-day dosing of bendrofluazide in hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16(7): 1049-54.
11. Breekveldt-Postma et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008;24:121-7
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) – М., Журнал «Системные гипертензии» 2010; 3: 5–26
13. Law M., N. Wald, J. Morris. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. – *Health Technology Assessment*, 2003; Vol. 7: No. 31
14. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек // диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ГОУВПО "Московская медицинская академия". Москва, 2011
15. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Voccuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther.* 2001;23:1999–2010
16. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология. Учебник; Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
17. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
18. М.Л.Максимов, О.В.Дралова. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. *Системные гипертензии.* 2017; 01: 51-57
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения кандесартан (Гипосарт). <http://grls.rosminzdrav.ru>
20. Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана // *PMЖ.* 2017. №20. С. 1466-1470
21. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Aronow WS1, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT et al. – *Circulation.* 2011;123:2434-2506
22. Леонова М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // *PMЖ.* 2013. № 17. С. 886
23. Mohiuddin Ahmed Bhuiyan, Masaji Ishiguro, Murad Hossain, Takashi Nakamura, Masanobu Ozaki, Shin-ichiro Miura, Takafumi Nagatomo Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sciences* 85 (2009) 136–140
24. D. Elmfeldt, B. Olofsson, P. Meredith The Relationships Between Dose and Antihypertensive Effect of Four AT1-receptor Blockers. Differences in Potency and Efficacy. *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301
25. Stevo Julius, Shawna D. Nesbitt, Brent M. Egan et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
26. Yves Lacourcière, Roland Asmar. A Comparison of the Efficacy and Duration of Action of Candesartan Cilexetil and Losartan as Assessed by Clinic and Ambulatory Blood Pressure After a Missed Dose, in Truly Hypertensive Patients A Placebo-Controlled, Forced Titration Study *AJH* 1999;12:1181–1187
27. SE Kjeldsen, J Stalhammar, P Hasvold, J Bodegard, U Olsson and D Russell Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2010) 24, 263–273
28. George Bakris, Alan Gradman, Max Reif. Antihypertensive Efficacy of Candesartan in Comparison to Losartan: The CLAIM Study *J Clin Hypertens.* 2001;3:16–21

29. Lindholm L.H., Kartman B., Carlberg B. et al. Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study // J Hypertens Suppl. 2006. Vol. 24(1). P. 65–72.

30. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE) // Eur Heart J. 2009. Vol. 30(10). P. 1203–1212.

31. Бибик В.Н., Соина К.Г., Клименко Н.Н., Шапошникова Ю.Н., Златкина В.В. Влияние телмисартана и кандесартана на показатели адипонектина и лептина у больных с ожирением, гипертонической болезнью и нарушением толерантности к глюкозе // Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики : нові перспективи: Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки. Харків, 15 травня 2015 р. С. 14

32. Burgess E., Muirhead N., de Cotret P.R. et al. and the SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators, Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol. 20(4). P. 893–900.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА И ПСИХИАТРА

Т.Ч. Ибрагимов, О.В. Башмакова, Д.Г. Семенихин, М.Л. Максимов

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

В настоящее время АГ рассматривается как психосоматическое заболевание. Ф. Александер, называл АГ входящих в так называемую святую семерку, куда относил язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстную кишку, бронхиальную астму, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит (болезнь Крона), тиреотоксикоз, нейродермит, ожирение, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет.

И. П. Павлов называл ГБ «неврозом сосудов». А в 20-х годах XX века Г. Ф. Ланг отметил, что в этиологии и патогенезе ГБ психическое перенапряжение играет важную роль. С тех пор наши представления о роли психического стресса и механизме его влияния на артериальное давление углубились и расширились (наследственные, нейроэндокринные, приобретенные, почечные факторы и т. д.). ярким подтверждением является роль влияния нейрогуморальных факторов на АД.

Повышение артериального давления (АД) обусловлено нарушением факторов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы. Первичным считается фактор наследственной предрасположенности. По концепции Ю. В. Постнова, 1987 г. он заключается в распространенных нарушениях ионотранспортной функции и структуры цитоплазматической мембраны клеток. В этих условиях сохранность специфической функции клеток обеспечивается механизмом клеточной адаптации, связанным с регуляцией кальциевого обмена, с изменением гормонально-клеточных взаимоотношений, с ростом активности нейрогуморальных систем (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, инсулярной).

Кальциевая перегрузка клетки увеличивает сократительный потенциал гладких мышц сосудов и активирует клеточные факторы роста (протоонкогены). Происходящая при этом гипертрофия и гиперплазия гладких мышц сосудов и сердца ведёт к реконструкции сердца (гипертрофия) и сосудов (повышенная сократимость, утолщение стенки и сужение просвета), которые, являясь адаптивными, одновременно поддерживают гипертензию. Повышенное АД ведёт к возрастанию левожелудочкового систолического давления, увеличению напряжения (и гипертрофии) желудочка, возрастанию степени повреждения миокарда свободнорадикальным окислением.

Нарушения гемодинамики реализуются через патологию нейрогуморальных факторов в системе кратковременного действия (адапционной) и в системе длительного действия (интегральной). Первые заключаются в извращении барорецепторных взаимоотношений в цепочке: крупные артерии, центры головного мозга, симпатические нервы, резистивные сосуды, ёмкостные сосуды, сердце, а также в активации почечного эндокринного контура, включающего ренин-ангиотензиновый механизм и резистивные сосуды. Нарушения в интегральной системе регуляции представлены избыточной секрецией альдостерона, задержкой натрия и воды, а также истощением депрессорных механизмов почек (простагландин E₂, калликреин, брадикинин), сосудов (простагландин, калликреинкининовая и дофаминергическая сосудистая системы, эндотелиальный релаксирующий фактор - окись азота) и сердца (предсердный натрийуретический фактор).

Важными патогенетическими факторами АГ признаны тканевая инсулинорезистентность, сопряжённая с усилением реабсорбции натрия, активности симпатической нервной системы, экспрессией протоонкогенов и ослаблением вазодилататорных стимулов, а также повышение плотности рецепторов сосудистого русла и миокарда и их чувствительности к адренергическим воздействиям под влиянием избыточной секреции кортизола и тиреоидных гормонов. Существенная роль принадлежит нарушениям биологического ритма нейроэндокринных систем и гормонов, обеспечивающих регуляцию ритмов сердечно-сосудистой системы. Обсуждается патогенетическая значимость снижения продукции половых гормонов и их защитного действия в отношении сосудистого русла, влияния на гемодинамику локальных нейрогуморальных систем (почечной, мозговой, сердечной, сосудистой), реконструкции сосудов и утилизации вазоактивных гормонов.

Реконструкция сердца и сосудов, длительные периоды гипертензии приводят к нарушениям диастолической и систолической функции миокарда, а также церебральной, коронарной и периферической гемодинамики с формированием типичных осложнений артериальной гипертензии (инсульт, инфаркт, сердечная и почечная недостаточность).

Эмоциональный стресс выступает как фактор АГ в тех случаях, когда имеется генетически опосредованная предрасположенность к стрессогенным нарушениям регуляции сосудистого тонуса.

Генетические исследования, проведенные в настоящее время выявили, что развитие гипертонии связано более чем с 20-ю комбинациями в геноме человека.

Многочисленные исследования подтверждают выдвинутую в 1987 году концепцию Ю. В. Постнова, согласно которой одним из основных факторов патогенеза эссенциальной гипертонии является нарушения структуры клеточных мембран и их транспортных функций. При этом функциональная способность клеток обеспечивается механизмами адаптации - изменением активности нейрогуморальной, гипоталамо-гипофизарной, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гипофизарно-надпочечниковой систем.

Структура прогрессирования психических расстройств при АГ:

- депрессия составляет 36 %
- тревожное нарушение 32 %
- ипохондрические расстройства 14 %
- истерические синдромы 12%
- обсессивно-фобические синдромы 6%.

У больных первой и второй степени эссенциальной гипертонией пограничные психические расстройства выявляются в 76%. Феноменологические тревожное 48%. Астенический тип в России составляет 45%, фобические 15%, истерические 12%, ипохондрически-тревожно-депрессивные нарушения 32,5% процента, тревожно-фобические 25,6 %, астенодепрессивные 18,1 %.

Психоземональные нарушения как причины и осложнения АГ. Особенности личности больных ГБ

Ф. Александер связывал появление ГБ необходимостью и желанием открыто выразить враждебное отношение в пассивно-адаптированном поведении. В социуме подобные

больные высоко адаптивны, склонны к компромиссам, избегают конфликтов, ориентированы на социальный успех. Подобные больные бывают упрямы, скрытны и испытывают неудовлетворенность собой и своим социальным окружением. Внутренняя подавленная враждебность, агрессивность в сочетании с ее постоянным стремлением к максимально социально-адаптивному поведением ведут к хронизации внутреннего психологического напряжения и тревоге.

Рост распространенности артериальной гипертензии в Российской Федерации главным образом связывается с факторами социально-психологического характера, что подтверждается резкими колебаниями смертности от заболеваний, ассоциированных ГБ в период экономических изменений. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики.

Доминирующие черты личности больных АГ - внутреннее конфликтное взаимодействие между агрессивными мотивациями, импульсами и высокая потребность в зависимости от людей, на которые эти импульсы направлены. При этом у больных АГ присутствует стремление к социальной нормативности с занятием в социуме позиций, предполагающие высокие жизненные стандарты. В более старшем возрасте формировались такие личностные черты, как прямолинейность и категоричность в суждениях, принципиальность, сочетающаяся с целеустремленностью, ригидностью, пунктуальностью.

Наибольшие затруднения испытывались при необходимости принять компромиссное решение. В. Н. Мясищев (1966) подчеркивал эмоциональную важность и склонность АГ к фиксации переживаний. Поскольку в формировании личности и ее особенностей, значительную роль играет семейное окружение. Поэтому было введено понятие «гипертонической семьи». У больных, страдающих гипертонией иногда имеется связь между отношениями ребенка вместе с родителями на первых этапах жизни и развитием АГ во взрослом возрасте. Требования родителей в подобной семье. Направлены на контроль без должного внимания и поддержки при этом родители ждут от ребенка уступчивости, послушания при жесткости воспитательного процесса. Чувства родителей друг к другу скрываются, конфликты вытесняются. Часто в этих семьях доминирует негативная вербальная коммуникация, что усугубляет патологические состояния членов семьи.

Литература

1. Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., Красноручская О.Н. Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с некоторыми показателями дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского ВУЗа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(2)
2. Клиническая психология: учебник / Под ред. Б. Д. Карвасарского. — СПб: Питер, 2002. — (Серия «Национальная медицинская библиотека»).
3. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства.- М.: Медицина, 1986.
4. Александер Франц, Шелтон Селесник . «Человек и его душа» 1995.
5. В. Т. Волков, А. К. Стрелис, Е. В. Караваева, Ф. Ф. Тетенев «Личность пациента и болезнь» 1995. - С. 327.
6. Гиндикин В. Я., Семке В. Я. Соматика и психика. — М., 1998.
7. Й.А. Стоименов, М.Й. Стоименова, П.Й. «Психиатрический энциклопедический словарь к МАУП», 2003. - С. 120.
8. Применение психотропных препаратов при артериальной гипертензии: Учебное пособие по клинической фармакологии / Т. Ч. Ибрагимов, Д. Г. Семенихин, М. Л. Максимов, И. С. Бурашникова, О. В. Башмакова. - Казань: КГМА, 2020. - 39 с.

КОРРЕКЦИИ ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АПФ И БЛОКАТОРА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Ибрагимов Т.Ч., Исмаилова М.А.,
Шикалева А.А., Васильева М.А., Максимов М.Л.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, г. Казань

Введение. Коморбидная патология при артериальной гипертензии (АГ) увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает прогноз жизни пациентов [1]. Наряду с известными и хорошо изученными коморбидными заболеваниями при АГ, мало что известно о коморбидности АГ и хронических заболеваниях вен (ХЗВ). ХЗВ – одна из самых распространенных патологий в мире [2], приводящая к росту числа сосудистых осложнений, тяжелой инвалидности и преждевременной смерти [3,4]. 68% мужчин с АГ трудоспособного возраста отмечают у себя жалобы, ассоциированные с ХЗВ, а у 83,8% мужчин с АГ зафиксированы объективные признаки ХЗВ, что в 2,5 раза чаще, чем у их сверстников без АГ [5]. Несмотря на ранее полученные результаты, свидетельствующие о венодилатирующем эффекте антигипертензивной терапии, для врача остается неизвестным влияние антигипертензивной терапии на состояние венозного кровообращения нижних конечностей, особенно при коморбидности АГ и ХЗВ. Авторы не исключают, что проводимая пациентам с АГ и ХЗВ антигипертензивная терапия может ухудшить венозный кровоток нижних конечностей, и тем самым увеличить риски сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования. Изучение влияния комбинированного приема ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов (БКК) на венозную гемодинамику нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Дизайн: динамический, рандомизированный

Материалы и методы. Обследовано 46 мужчин с АГ в возрасте 42(37-46) лет. Проанализирована динамика параметров ангиосканирования вен левой ноги во время антигипертензивной терапии у 23 пациентов с внешними признаками ХЗВ (по критериям СЕАР) и у 23 пациентов без ХЗВ. Использовали 14-дневную комбинированную терапию (лизиноприл -10 мг и амлодипин - 5 мг). Сканирование вен выполняли в день поступления в стационар и через 14 дней лечения.

Результаты. За время лечения у пациентов без ХЗВ снизился уровень САД, ДАД, уменьшилось ПВД (на 13%). Выявлено увеличение диаметра и площади поверхностных и глубоких вен, замедление скорости кровотока (на 12%). У пациентов с ХЗВ терапия привела к снижению САД, ДАД и ПВД (на 23%), что сочеталось со снижением скорости кровотока (на 8% - 11%) и расширением диаметра и увеличением площади просвета вен (на 6% - 14%). После лечения различие между пациентами без ХЗВ и с ХЗВ сохранилось лишь в ПВД, которое было выше на 5% у пациентов с ХЗВ.

У пациентов с ХЗВ антигипертензивная терапия привела к снижению САД, ДАД и ПВД. Снижение ПВД составило 23%, что сочеталось со снижением скорости кровотока в бассейнах БПВ и ОБВ (на 8% и на 11% соответственно). Проведенная терапия привела к расширению диаметра и увеличению площади просвета БПВ (6% и 10% соответственно), и ОБВ (6% и 14% соответственно).

Сравнительный анализ параметров после лечения между пациентами без ХЗВ и с ХЗВ показал, что между ними сохранились различия лишь в ПВД. В группе пациентов с ХЗВ ПВД было выше на 5%, чем у пациентов без ХЗВ, тогда как до лечения это различие составляло 30%.

Обсуждение. Исходные различия в венозной гемодинамике до лечения (был увеличен просвет вен, уровень ПВД, изменены скоростные показатели кровотока) были обусловлены,

прежде всего, наличием ХЗВ. Указанные изменения обусловлены, как мы предполагаем, флегмогипертензией – ведущим патогенетическим механизмом ХЗВ, что подтверждено в данном исследовании увеличенным ПВД. Логично было бы предположить, что в процессе антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, наряду с достижением целевых уровней САД и ДАД, различия параметров венозного кровотока нивелируются.

Исследование показало, что реакция венозного кровообращения на антигипертензивную терапию в изучаемых группах оказалась идентичной. Эта реакция имела одинаковую направленность, но различную степень выраженности. Наряду со снижением САД, ДАД и ПВД в обеих группах зафиксированы признаки дилатации вен и снижения скорости кровотока крупных поверхностных и глубоких вен - БПВ и ОБВ.

Однако венозная гемодинамика у пациентов с ХЗВ оказалась менее чувствительной к данной комбинации антигипертензивной терапии. Степень дилатации вен при ХЗВ была в 2-3 раза меньшей, чем в группе без ХЗВ. Это может быть связано как со структурными изменениями венозной стенки, прежде всего дистрофией ее мышечного слоя, обусловленной увеличением венозного давления нижних конечностей, так и выраженным дисбалансом автономной нервной системы у пациентов с АГ и ХЗВ.

Через 14 дней терапии различие между изучаемыми группами заключалось лишь в более высоком уровне ПВД у пациентов с АГ и ХЗВ, не смотря на более выраженное снижение ПВД в данной группе (23% против 13% у пациентов без ХЗВ). Величина ПВД у пациентов с АГ и ХЗВ и после лечения стала соответствовать нормальным показателям на ногах в положении лежа.

Важно отметить, что достигнутые после лечения целевые параметры САД, ДАД и ПВД, отсутствие других различий венозной гемодинамики внушают определенный оптимизм в отношении управляемого контроля как АД, так и ПВД. Почему не произошло равенства ПВД между группами еще предстоит определить. Практическую значимость работы мы видим в новых знаниях об антигипертензивном эффекте комбинации ингибитора АПФ и БКК на венозный кровоток нижних конечностей при коморбидности АГ и ХЗВ. Применение данной комбинации препаратов позволит контролировать венозную гемодинамику у мужчин с АГ и ХЗВ, в частности – снижать увеличенное ПВД, тем самым уменьшить риски прогрессирования ХЗВ.

Заключение. 14 дневная антигипертензивная терапия комбинацией ингибитора АПФ и БКК как у пациентов с АГ и ХЗВ, так и у пациентов с АГ без ХЗВ, сопровождается дилатацией и уменьшением скорости кровотока в поверхностных и глубоких венах на фоне снижения ПВД, САД и ДАД. Комбинированная терапия приводит к идентичности параметров венозной гемодинамики в изучаемых группах, кроме ПВД. ПВД у пациентов с АГ и ХЗВ осталась выше, чем у пациентов с АГ без ХЗВ.

Список литературы:

1. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 382–398. [Shlyahito E.V., Conrad A.O., Zvartau N.E. Arterial'naya gipertenziya. Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo. M., GEOTAR-Media. 2015: 382-398. (in Russian)]. ISBN 978-5-9704-2845-0.
2. Vuylsteke M.E., Thomis S., Guillaume G. et al. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49(4): 432–439. doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.031
3. Varaki S.E., Gargiulo G.D., Penkala S., et al. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online.* 2018; 17(1): 61. doi:10.1186/s12938-018-0494-4
4. Flinterman L.E., van Hylckama Vlieg A., Cannegieter S.C., et al. Long-Term Survival in a Large Cohort of Patients with Venous Thrombosis: Incidence and Predictors. *PLoS Med.* 2012.9(1):e1001155. doi:10.1371/journal.pmed.1001155

5. Вагапов Т.Ф., Баев В.М. Клинические особенности хронических заболеваний вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. *Практическая медицина*. 2018; 16(6): 201–204. [Vagapov T.F., Baev V.M. Klinicheskie osobennosti hronicheskikh zabolevanij ven nizhnih konechnostej u muzhchin s arterial'noj gipertenziej. *Prakticheskaya medicina*. 2018; 16(6): 201-204. (in Russian)]. doi:10.32000/2072-1757-2018-16-6-201-204
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018; 3: 146–240. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskikh zabolevanij ven. *Flebologiya*. 2018; 3: 146–240. (in Russian)]. doi:10.17116/flebo20187031146

ВИТАМИН К2: ОТ ТЕОРИИ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

Исмаилова М.А.¹, Малыхина А.И.², Максимов М.Л.¹

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

² Многопрофильная клиника АО «Центр эндочирургии и литотрипсии», г.Москва

Недостаток витаминов в организме человека приводит к снижению неспецифической защиты организма и может стать пусковым механизмом в развитии алиментарно-зависимых патологий. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире более двух миллиардов человек страдают от дефицита питательных микронутриентов. В России распространенность витаминной недостаточности достаточно высока.

Витамины – это группа биологически активных органических соединений с низким молекулярным весом и разнообразной химической природы, которые обеспечивают большинство биохимических процессов, протекающих в клетках, тканях и органах человека, воздействуя на физические и формообразующие функции организма.

Витамины К – название, данное группе жирорастворимых витаминов, которые являются важнейшими кофакторами, участвующими в различных биохимических процессах организма. Витамины группы К принимают участие в образовании некоторых белков, так называемых витамин-К-зависимых протеинов, которые в свою очередь, участвуют в коагуляционном и кальциевом гомеостазе. В последнее время было проведено множество различных клинических исследований в отношении витамина К2, ранее плохо изученного. Некоторые исследователи даже считают, что витамин К1 и К2 не являются витаминами одной и той же группы, а напротив, являются совершенно разными и независимыми друг от друга витаминами. На сегодняшний день исследования в отношении витамина К2 продолжаются, в связи с чем мы придерживаемся общепринятого мнения о том, что витамин К1 и К2 являются витаминами одной группы, но различающихся между собой источниками получения, структурой и, как оказалось, функциями.

Известно, что витамин К2 можно разделить на подтипы соответственно количественному содержанию в его боковых цепях изопреновых единиц: МК-4, МК-5, МК-6, МК-7, МК-8 вплоть до МК-13. Все они могут синтезироваться микрофлорой кишечника, за исключением МК-4. МК-4 является продуктом тканеспецифического превращения из филлохинона и может быть обнаружен у млекопитающих. Из всех менахинонов - МК-7 абсорбируется наиболее эффективно и демонстрирует наибольшую биодоступность в сравнении с витамином К1.

Интересно, что в исследовании, изучающем все изоформы витамина К1 и К2, только К2 был эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из самых важных функций витамина К2 является регулирование отложения кальция. Дефицит витамина К2 связан с кальцификацией сосудов и остеопорозом. Белок MatrixGLa (MGP) является витамин К-зависимым белком, который ингибирует кальцификацию сосудов и

мягких тканей при активации. Когда как дефицит витамина К1 приводит к снижению свертываемости крови и появлению кровотечений, что в основном касается новорожденных детей. Следует отметить, что высокие дозы α -токоферола могут нарушить витамин-К-зависимый каскад свертывания крови у лиц, принимающих антикоагулянты.

Для К2 в настоящее время не существует официальной справочной суточной дозы в связи с тем, что для измерения витамина К2 пока еще не существует официально зарегистрированного метода. Тем не менее, изучение влияния К2 на улучшение состояния здоровья при сердечнососудистых заболеваниях, хронических заболеваниях почек, отдельных видах рака и метаболизм костной ткани, было предметом исследований в последние десятилетия. Так, по данным североамериканских исследователей типичной рекомендуемой дозой для витамина К2 является доза от 5 до 600 мкг / день, впрочем, как и для витамина К1. Согласно данным Национальной медицинской академии США (NAM, ранее - Национальный Медицинский Институт США), необходимая доза витамина К для взрослых мужчин составляет - 120 мкг в сут., для женщин - 90 мкг в сут; по данным ВОЗ - 65 мкг/сут и 55 мкг/сут, соответственно. Кроме этого, Комиссия Европейского сообщества определила для витамина К дозу 75 мкг в день - как суточную.

Дефицит витамина К1 и К2 приводят к длительным кровотечениям и снижению минеральной плотности кости, что подтверждается удлинением протромбинового времени и увеличением доли недокарбоксилированных форм остеокальцина крови, соответственно.

Ряд исследований, проведенных на культуре клеток, показали, что витамин К2 оказывает анаболическое действие на костную ткань, стимулируя дифференцировку остеобластов и предотвращая образование остеокластов. Было доказано, что потребление менее 100 мкг витамина К2 ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани. Повышение недокарбоксилированных форм остеокальцина в сыворотке крови коррелирует с риском перелома шейки бедра и низкой минеральной плотностью бедренной кости у женщин в постменопаузе и пременопаузе. Результаты большого и длительного исследования с использованием МК-4 доказали, что витамин оказывает положительное влияние только у женщин с запущенным остеопорозом.

Другая группа исследований, в котором изучались совместные влияния витамина К2 и витамина Д, продемонстрировала положительное влияние обоих витаминов на состояние и прочность костей. Использование витаминов К2 и Д предотвращает потерю костной массы и снижает частоту переломов во всех случаях.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у людей старше 65 лет. Кальцификация коронарных артерий является показателем субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний и является предиктором и фактором риска развития инфаркта, инсульта. Витамин К2 подавляет кальцификацию сосудов с помощью белков GLA. Активация белков предотвращает осаждение кальция в стенке сосудов и хрящевой ткани.

В крупном исследовании, где принимали участие 4807 пациентов без инфаркта миокарда на начальном этапе, анализировались результаты потребления витамина К2 в течение 7 лет. Было показано значительное снижение риска ишемической болезни сердца, смертность от всех причин, выраженной кальцификации аорты. В другом крупном исследовании с периодом наблюдения 8 лет было доказано, что увеличение потребления К2 на каждые 10 мкг способствует снижению коронарных событий на 9%.

Высказывается предположение о том, что добавка витамина К2 может также улучшать состояние гликемического профиля и использоваться на определенном этапе терапии метаболических нарушений, включая сахарный диабет.

Недавнее исследование показало, что применение 30 мг витамина К2 повышает чувствительность тканей к инсулину у здоровых молодых людей посредством влияния на метаболизм остеокальцина. Плазменные уровни остеокальцина обратно пропорциональны уровню глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки. У женщин и мужчин с установленным диагнозом сахарный диабет, уровень остеокальцина обратно коррелировал с массой жировой ткани и уровнем гликированного гемоглобина.

K2 улучшает чувствительность к инсулину за счет вовлечения остеокальцина, зависящего от витамина К, противовоспалительных свойств и гиполипидемических эффектов.

Гипервитаминоз К. Сведений о токсичности витаминов К1 и К2 на данный момент не имеется, что нельзя сказать о синтетическом витамине К3 - менадионе и его производных. Менадион может ингибировать функцию глутатиона, одного из природных антиоксидантов, что приводит к перекисному повреждению мембран. Менадион, введенный рентерально, может обладать токсичностью в отношении печени и вызывать желтуху, а также гемолитическую анемию у детей раннего возраста; поэтому менадион больше не используется для лечения дефицита витамина К. Для витамина К не было установлено допустимого верхнего уровня потребления.

Важно отметить, что рациональная фармакотерапия, с определением четких и строгих показаний и противопоказаний для лечения, позволяет избежать многих нежелательных лекарственных реакций и повысить эффективность данной лекарственной терапии.

Список литературы

1. Клиническая фармакология: учебник/ В.Г. Кукеси др.; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева- 6-е изд., испр. и доп.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018.-1024 с.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. — 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012 – 832 с.
3. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащающих продуктов в педиатрической практике). - М.: ПедиатрЪ; 2017.- 152с.
4. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы// Вопр.питания.2017.Т.86.№4.с.113-124.
5. Витаминпрофилактика и витаминотерапия: Учебное пособие по клинической фармакологии / Авторы: Исмаилова М. А.,М. Л. Максимов, А.И. Малыхина, Л.Ю. Кулагина. - Казань: ИД "МеДДоК", 2020-80 с.
6. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. - Женева: ВОЗ; 2010.
7. Государственный реестр лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru
8. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии./ под ред. В. А. Тутельяна.- М.: Палея-М, 2001.- 560с.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К - ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Исмаилова М.А., д.м.н. Максимов М.Л.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Казань

Новая коронавирусная инфекция - COVID-19 - является наиболее актуальной проблемой во всем мире. Распространение COVID-19 вызвало необходимость в поиске всевозможных путей решения проблем быстрой диагностики и оказания эффективной медицинской помощи больным. К сожалению, в настоящее время человечество обладает ограниченными сведениями об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания, так как впервые столкнулось с его возбудителем - SARS-CoV-2 [1].

COVID-19 - это инфекционное заболевание, которое у большинства лиц протекает в легкой форме. Тем не менее, у значимой части пациентов развивается дыхательная

недостаточность и/или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1]. Коронавирусная инфекция может также иметь и внелегочные проявления. На сегодняшний момент стало известно, что коагулопатия и венозная тромбоэмболия не менее часто сопровождают тяжелое течение коронавирусной инфекции и связаны с низкой выживаемостью пациентов [2-4]. При COVID-19 повреждаются эндотелий сосудов, что приводит к аномальной активации системы свертывания крови, которая проявляется в виде генерализованного васкулита и обширного микротромбоза. Однако механизмы, запускающие коагуляцию при COVID-19 неизвестны, предполагается, что это может быть связано с гипервоспалительной реакцией организма, но не какими-либо специфическими патогенными свойствами самого вируса.

Витамин К играет немаловажную роль в системе гемостаза, являясь кофактором в процессе карбоксилирования витамин-К - зависимых белков (ВКЗБ), а точнее, витамин К служит кофактором γ -глутамилкарбоксилазы, которая катализирует Glu-остаток ВКЗБ в γ -карбоксиглутаминовую кислоту (Gla). Этот процесс обусловлен окислением витамина К - гидрохинона (КН₂) до эпоксида витамина К, и обратно, в КН₂ с помощью витамин К-оксидоредуктазы, генерируя процесс переработки витамина К. Витамин К зависимые белки подразделяются на печеночные и внепеченочные ВКЗБ. К печеночным ВКЗБ относятся не только факторы свертывания (II, VII, IX, X факторы), но и антикоагулянтные белки С и S. К внепеченочным ВКЗБ относятся Matrix Gla (MGP), остеокальцин и белок, богатый Gla - GRP, которые в основном участвуют в регуляции кальциевого гомеостаза и ингибировании эктопической кальцификации в организме [5-7]. В дополнение к этому, в отличие от витамин-К зависимых прокоагулянтов и белка С, значительная часть белка S синтезируется и вне печени, где он играет локальную супрессивную роль в отношении тромбообразования [8].

Матриксный белок MGP, как было сказано выше, предотвращает сосудистую кальцификацию, а неактивный MGP (дефосфокарбоксилированный MGP: dp-ucMGP) определен как новый маркер сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Предполагается, что роль MGP в легочной ткани сравнима с ролью в сосудистой ткани, т.к. эластические волокна являются необходимыми компонентами внеклеточного матрикса в легких и имеют аффинитет к связыванию кальция. MGP в этом случае играет ключевую роль в защите эластических волокон от кальцификации [10].

Была выдвинута гипотеза о том, что дефицит витамина К может рассматриваться, как фактор ухудшающий исход коронавирусной инфекции [11]. Больные COVID-19 часто имеют сопутствующие заболевания. К примеру, была выявлена связь между коморбидным фоном больных COVID-19 и летальными исходами у них. Анализ 72314 пациентов в КНР показал, что самая высокая смертность была у больных с COVID-19 коморбидных по ССЗ, артериальной гипертензии и сахарному диабету. Эти заболевания, в свою очередь, также связаны с недостаточностью витамина К, особенно витамина К₂, поскольку именно он является регулятором васкулярной оссификации путем превращения неактивного MGP (dp-ucMGP) в активный.

Результаты исследования Dofferhoff A. S. M. и соавт., в котором были включены 134 пациента с COVID-19 и 184 здоровых лиц в качестве контрольной группы, показали взаимосвязь между низким уровнем внепеченочного витамина К, который выражался высоким уровнем dp-ucMGP и более неблагоприятными исходами коронавирусной инфекции. Кроме того, активность протромбина (фактор II) сохранялась у большинства пациентов и сочеталась с повышенной тромбогенностью, часто наблюдаемой у больных COVID-19 [11].

Многочисленные исследования роли витамина К, проведенные в последние десятилетия, показали, что известными источниками витамина К₂ являются ферментированные пищевые, мясные и молочные продукты. В результате ферментации соевых бобов с помощью *Bacillus natto* получается японское блюдо Natto, содержащее наибольшее количество витамина К, в частности МК-7 (321 нг/г К₁ и 10,985 нг/г

K2). Молочные продукты являются вторым самым богатым источником витамина К в рационе. Считается, что твердые сыры содержат наибольшее количество менахинонов. Другими известными источниками витамина К являются куриное мясо, яичные желтки, квашеная капуста, говядина и лосось. В последнее время имеются сообщения о том, что у японцев, в чей рацион включен Natto не встречаются тяжелые случаи COVID-19. Следует отметить, что витамин K2 лучше усваивается, чем K1.

Заключение. Проведенное голландскими учеными исследование показало, что имеется значимая связь между дефицитом витамина К и неблагоприятными исходами COVID-19, в связи с этим стоит рассмотреть перспективу дальнейшего исследования данной связи и возможного включения дополнительного витамина К в профилактику и лечение часто сопровождающих COVID-19 тромбозомболических осложнений, что позволило бы улучшить исходы у данных больных.

Список литературы

1. Coronavirus Disease (COVID-19). Situation Report - 118. World Health Organization; 2020.
2. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia/ Ning Tang [et al.]// Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2020. - Vol. 18. - №4. -p. 844-847. DOI: 10111/jth/14768
3. Al- Ani F. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review/ F. Al- Ani, S.Chehade, A. Lazo-Langner// Thrombosis Reserch- 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.039. Online ahead of print
4. Cui S. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia/ Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F.// Journal of Thrombosis and Haemostasis .-2020; Vol.18.- №6.- p. 1421-1424. DOI::10.1111/jth.14830
5. Bertolotti L. Circulation Pulmonaire et Interactions Coeur-Poumons group of the SPLF. Venous thromboembolism and COVID-19./ Bertolotti L, Couturaud F, Montani D, Parent F, Sanchez. Respir Med Res. 2020;78:100759. O [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. DOI:10.1016/j.resmer.2020.100759
6. Katarzyna Maresz.Proper calcium use: vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health // Integrative Medicine: A Clinician's Journal. – 2015. – Vol. 14. – №. 1. – P. 34.
7. El Asmar M. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review / M.S. El Asmar, J.J. Naoum, J.E. Arbid //Oman medical journal. – 2014. – Vol. 29. – №. 3. – P. 172. DOI: 10.5001/omj.2014.44
8. Fair DS. Human endothelial cells synthesize protein S./ Fair DS, Marlar RA, Levin EG. // Blood- 1986. - Vol.67. -p.1168-71.
9. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification / Shioi A. [et al.] //Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – №. 2. – P. 583. DOI: 10.3390/nu/2020583.
10. Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997;386:78-81.
11. Reduced Vitamin K Status as A Potentially Modifiable Prognostic Risk Factor in COVID-19/ Dofferhoff A. S. M.[et al.] – 2020. DOI: 10.20944/preprints202004.0457.v2

Научный руководитель - зав.кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. М.Л. Максимов, +7916-1145955 , maksim_maksimov@mail.ru

РОЛЬ ВИТАМИНА К2 В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ЕГО ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И ОСТЕОПОРОЗА

М.А. Исмаилова, д.м.н. М.Л. Максимов

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Актуальность. Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз (ОП) являются ведущими причинами инвалидизации и смертности населения. По оценкам, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 млн. человек - 31% всех случаев смерти в мире. 85% этих смертей произошло в результате ишемической болезни сердца и инсульта. В Европе каждый год от ССЗ умирают 4 млн. человек, из которых 1 млн. приходится на Россию [1]. Не менее актуальной проблемой является и ОП, регистрирующийся у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше. Прогностически, к 2035 году общее число основных остеопорозных переломов увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год. К тому же, в связи с высоким риском переломов, в назначении терапии остеопороза нуждаются 31% женщин и 4% мужчин старше 50 лет [2]. В последнее время проводилось множество значимых исследований о роли витамина К2 в регуляции кальциевого гомеостаза и его применении для профилактики и лечения кальцификации сосудов (КС) и остеопороза. Актуальность проблемы обусловлена четкой взаимосвязью ОП и кальцификации сосудов ввиду их общих этиопатогенетических механизмов.

Целью данной работы является анализ актуальных клинических исследований и научных публикаций по проблеме кальциноза сосудов и остеопороза, их взаимосвязи с недостаточным потреблением витамина К2, а также использованию витамина К2 для лечения и профилактики данных патологий.

Материалы и методы. Были найдены и проанализированы научные данные, опубликованные за период с 2000 года по 2020 год в базах данных PubMed, MEDLINE, MDPI, eLIBRARY. Поиск проводился на русском и английском языке с использованием поисковых терминов: "остеопороз", "кальцификация сосудов", "сердечно-сосудистые заболевания", "связь между остеопорозом и кальцификацией сосудов", "vitamin K2 deficiency", "the role of vitamin K2 regulation of calcium homeostasis" и др.

Результаты. Кальциноз является непосредственным маркером коронарного атеросклероза. Актуально и то, что ОП в свою очередь, взаимосвязан с ССЗ, в частности, с кальцификацией сосудов. Выявлена ассоциативная зависимость выраженности кальцификации сосудистой стенки и состояния костной ткани. Известно, что у пожилых лиц после перелома шейки бедренной кости (ШБК) отмечается более выраженное атеросклеротическое поражение сосудов на стороне поражения. Более чем у 70% больных, перенесших перелом ШБК, диагностируются ССЗ и выявлена высокая частота летальных исходов при сочетании ССЗ и переломов ШБК. Наличие хотя бы одного перелома позвонка или ОП приводит к 3-кратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3-5].

Указанная зависимость объясняется общими этиопатогенетическими механизмами развития КС и ОП. Кроме сходных факторов риска сосудистой кальцификации и снижения минераль-

ной плотности кости, таких как возраст, пол, недостаточность витамина D, курение, гиподинамия, сахарный диабет, почечная недостаточность, хроническое воспаление и окислительный стресс, общность механизмов развития данных заболеваний определяется также одними и теми же звеньями патогенеза - васкулярная оссификация протекает по аналогии с процессом формирования костей и включает дифференциацию плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые минерализуют внеклеточный матрикс [6]. Основным компонентом, содержащимся в кальцинированной бляшке, является

гидроксиапатит кальция, который содержит в себе до 40% массы кальция, а по своему химическому строению идентичен гидроксиапатиту кальция, содержащемуся в костях [7].

Основную роль в регуляции процесса атеросклеротической кальцификации играют белки костного матрикса, которые функционально можно разделить на ингибиторы и индукторы кальцификации [5]. Один из самых мощных ингибиторов кальцификации сосудов - матриксный GLA белок (MGP) - является витамин К- зависимым белком. Наряду с ним, другие витамин К-зависимые белки - остеокальцин и белок, богатый GLA - участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза и ингибировании эктопической кальцификации вместе с MGP. MGP преимущественно экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов и хондроцитах, участвуя в ремоделировании сосудов, остеокальцин определен как специфичный для костной ткани белок, который играет важную роль в регуляции отложения минералов. GRP обнаруживается в кальцинированном хряще и сосудистой сети, где он непосредственно связывает и ингибирует образование/созревание кристаллов и кальцификацию клеток гладких мышц сосудов [4,8-10].

Примечательно, что в исследовании, изучающем все изоформы витамина К1 и К2, только К2 был эффективен в предупреждении ССЗ и ОП [10]. Также известно, что витамин К2 можно разделить на подтипы соответственно количественному содержанию в его боковых цепях изопреновых единиц: МК-4, МК-5, МК-6, МК-7, МК-8 вплоть до МК-13. Все они могут синтезироваться микрофлорой кишечника, за исключением МК-4, который является продуктом тканеспецифичного превращения филлохинона и обладает низкой биодоступностью [4,10]. Японские клинические исследования показали, что из всех менахинонов - МК-7 абсорбируется наиболее эффективно и демонстрирует наибольшую биодоступность при использовании его для лечения и профилактики ОП.

Многочисленными клиническими исследованиями была доказана достоверная связь между дефицитом витамина К2 и развитием и прогрессированием КС и ОП. Кроме того, в недавних исследованиях японских ученых было описано клиническое значение неактивного MGP (дефосфокарбоксилированного MGP: dp-ucMGP) как нового биомаркера сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых заболеваний, а также противовоспалительный эффект витамина К2 [11].

Для К2 в настоящее время не существует официальной справочной суточной дозы в связи с тем, что для измерения витамина К2 пока еще не существует официально зарегистрированного метода измерения. Однако, по данным североамериканских исследователей рекомендуемой дозой для витамина К2 является 5-600 мкг/день. Основными известными источниками витамина К2 являются ферментированные пищевые, мясные и молочные продукты. В результате ферментации соевых бобов с помощью *Bacillus natto* получается японское блюдо Natto, содержащее наибольшее количество К2, в частности МК-7 (321 нг/г К1 и 10,985 нг/г К2). Молочные продукты являются вторым самым богатым источником К2 в рационе. Считается, что твердые сыры содержат наибольшее количество менахинонов. Другими известными источниками К2 являются куриное мясо, яичные желтки, квашеная капуста, говядина и лосось [8-10].

Выводы. Изучение механизмов кальциноза свидетельствует о том, что сосудистая кальцификация - это не пассивный дегенеративный процесс, как считали ранее, а хорошо организованный, активный, регулируемый и обратимый процесс, сходный с механизмами костеобразования. В настоящее время доказана связь между ОП и КС, которая выражается общими этиопатогенетическими механизмами и удручающей эпидемиологической картиной. MGP и другие витамин К-зависимые белки играют огромную роль в предотвращении развития ОП и КС. Различные клинические исследования показали, что более высокое потребление витамина К может снизить риск КС и ССЗ, а также риск развития ОП, к тому же, более высокие концентрации dp-ucMGP в плазме могут предсказать будущий риск смерти или ССО.

Дальнейшее и еще более углубленное изучение влияния витамина К2 на организм и его взаимосвязи с данными патологиями даст возможность всерьез рассмотреть применение

витамина К2 для лечения и профилактики ОП и ССЗ наряду с другими используемыми средствами.

Список литературы

1. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition / Nichols M. [et al.] // European Heart Network and European Society of Cardiology. – 2012. – P.125
 2. Вербовой А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы/ А. Ф.Вербовой, А.В. Пашенцева, Л. А. Шаронова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – №. 5. – С. 90-97. DOI: 10.17116/terarkh201789590-97.
 3. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / Folsom A. R. et al. // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168. – №. 12. – P. 1333-1339.
 4. Симоненко В. Б. Кальциноз коронарных артерий—современное состояние проблемы / В.Б. Симоненко, А. Ю. Екимовских, И.В. Долбин // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – №. 4.- С. 11-15
 5. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification/ Doherty T. M. [et al.] // Endocrine reviews. – 2004. – Vol. 25. – №. 4. – P. 629-672. DOI: 10.1210/er.2003-0015
 6. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta/ Schmid K. [et al.] // Atherosclerosis. – 1980. – Vol. 37. – №. 2. – P. 199-210.
 7. Katarzyna Maresz. Proper calcium use: vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health // Integrative Medicine: A Clinician's Journal. – 2015. – Vol. 14. – №. 1. – P. 34.
 8. El Asmar M. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review / M.S. El Asmar, J.J. Naoum, J.E. Arbid //Oman medical journal. – 2014. – Vol. 29. – №. 3. – P. 172. DOI: 10.5001/omj.2014.44
 9. Витаминпрофилактика и витаминотерапия: учебное пособие по клинической фармакологии / М.А Исмаилова, М.Л. Максимов, А.И. Малыгина, Л.Ю. Кулагина // КГМА-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. - Казань: МеДДок, 2020.- С. 80
 10. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification / Shioi A. [et al.] //Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – №. 2. – P. 583. DOI: 10.3390/nu/2020583.
- Научный руководитель - зав.кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. М.Л. Максимов, +7916-1145955 , maksim_maksimov@mail.ru

ИНОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА И ОСТРОГО ПУЛЬПИТА НОВОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАСТОЙ “БИОДЕНТ”

Йулдошев А.А.С., Раимжонов Р.Р, Хакимова З.К., Садикова И.Б.
Андижанский государственный медицинский институт,

Актуальность. Актуальным является научное обоснование и разработка метода лечения кариеса дентина и гиперемии пульпы, основанного на использовании биологической пасты, направленного на сохранение жизнеспособности зуба и стимулирование репаративного дентиногенеза.

Материалы и методы исследования. В состав препарата входят: представитель из группы антибиотиков; противогрибковый препарат; представитель из группы глюкокортикоидов; представитель из группы сульфаниламидов; препарат, содержащий Са; обезболивающий препарат.

Объекты клинических исследований: 130 пациентов учреждения здравоохранения «Областная стоматологическая поликлиника» г. Андижан в возрасте 18–55 лет. Предметом

лабораторных исследований явились 40 интактных удаленных зубов вследствие парадонтоза, в которых *in vitro* проведено не прямое покрытие пульпы биологической пастой. Предмет клинических исследований: 202 зуба с кариесом дентина и гиперемией пульпы, в которых проведено прямое и не прямое покрытие пульпы.

Метод лечения кариеса дентина и гиперемии пульпы. Техника выполнения: 1. Очистка зуба от налета. 2. Местная анестезия. 3. Наложение коффердама. 4. Препаровка, некроэктомия. 5. Медикаментозная обработка. 6. Биологическую пасту замешивают на дистиллированной воде до получения гомогенной массы. Время замешивания 30 секунд. 7. Биологическую пасту накладывают на дно полости. 8. Закрытие полости. 9. Динамическое наблюдение (включает рентгенологический и ЭОД контроль по истечении 3–6 и 12–24 месяцев после проведенного лечения).

Результаты. При анализе цифровых визиограмм установлено отсутствие дегенеративных изменений в полости зуба, а также деструктивных изменений в периапикальных тканях после проведенного прямого и непрямого покрытия пульпы зубов с помощью материала Биодент. При не прямом покрытии пульпы в эксперименте Биодент продемонстрировал: краевое прилегание к дентину - 80,5%, а к гибриднему стеклоиономерному цементу - 71,9%, рассасывания материала, образования пор в его толще и на границе с дентином не отмечено ни в одном случае. При этом дегенеративных процессов в пульпе не было. При прямом покрытии пульпы наблюдалось перемешивание частиц компонентов Биодент с межклеточным веществом соединительной ткани. Там же обнаруживались обломки дентина («чипсы»), содержащие дентинные каналы.

Выводы. Результаты клинических исследований позволили установить достоверное снижение количества жалоб в непосредственные, ближайшие и отдаленные сроки после лечения кариеса дентина и гиперемии пульпы разработанным методом.

Литература:

1. Луцкая И.К. Диагностика и лечение пульпита и периодонтита. – 2018.
2. Бондаренко Н. Н., Лукиных Л. М. Пульпит. Этиология. Патогенез. Диагностика. Лечение. – 2014.
3. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. – 2008.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЛАГОЦИНАТ НА КОЛИЧЕСТВО И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Йулдошев А,А.С., Загрутдинов Ф.Ф., Болтабаева Д.Ф.

Андижанский государственный медицинский институт,

Введение. Изучение влияния нового гемостатического средства Лагоцинат на количество, адгезию, агрегацию и ретрактивную способность тромбоцитов и на механизм действия сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Результаты показали превосходность препарата Лагоцинат по эффективности действия и по времени наступления максимального эффекта.

Цель исследования. Изучение сосудисто-тромбоцитарного механизма действия нового гемостатического средства Лагоцинат.

Материалы и методы исследования. Влияние Лагоцината на количество тромбоцитов и их функциональную активность было изучено на кроликах, которым вводили Лагоцинат внутривенно в дозах 10, 25 и 50 мг/кг. Препарат изучали в динамике: исходные показатели, через 30, 60, 120 и 180 минут с начала введения препарата. Параллельно проводили эти же исследования и при внутривенном введении Дицинона в дозе 30мг/кг.

Количество тромбоцитов в периферической крови, адгезию, спонтанную агрегацию и ретракцию сгустка определяли методами, описанными в методических указаниях. [3,4]

Результаты исследования. Внутривенное введение Лагоцината в дозе 10 мг/кг вызывало, увеличение количества тромбоцитов в периферической крови через 30 минут с $350 \pm 18 \cdot 10^9/\text{л}$ до $650 \pm 30 \cdot 10^9/\text{л}$ или на 86%. Через 60 минут их количество не отличалось от исхода и составило $300 \pm 16 \cdot 10^9/\text{л}$, а через 120-180 минут равнялось $250 \pm 15 \cdot 10^9/\text{л}$, что составляло 72% от исходных данных.

Максимальное повышение адгезивной способности тромбоцитов наблюдали через 30 минут с $29 \pm 2,0\%$ до $54 \pm 4,0\%$ или на 86%. Через 60 минут этот показатель становился на 40% ниже нормы, через 120 минут увеличивался до $47 \pm 3,4\%$ или в 1,6 раза, а через 180 минут не отличался от исходных данных. Максимальное увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов мы наблюдали через 60 минут с $37 \pm 1,4$ до $78 \pm 2,4\%$ или на 111%. Через 120 минут это увеличение составило 27%, а через 180 минут - практически не отличалась от исхода.

Максимальное сокращение времени ретракции сгустка приходило на 60-20 минут соответственно с $15 \pm 0,8$ мин до $5,0 \pm 0,4$ и $6,0 \pm 0,4$ минут или на 67-60%.

Увеличение дозы Лагоцината до 25 мг/кг привело к увеличению количества тромбоцитов через 30-60 минут с $450 \pm 18 \cdot 10^9/\text{л}$ до $850 \pm 20 \cdot 10^9/\text{л}$ и $750 \pm 16 \cdot 10^9/\text{л}$ или на 89 и 67%. Через 120 минут количество тромбоцитов падало до $300 \pm 15 \cdot 10^9/\text{л}$, а через 180 минут поднималось до $600 \pm 14 \cdot 10^9/\text{л}$

Через 30 минут максимально увеличивались адгезия и агрегация тромбоцитов соответственно с $20 \pm 2,0$ до $65 \pm 3,0$ и $37 \pm 2,4$ до $76 \pm 4,6$ или в 3,3 и 2,1 раза. В дальнейшем через 120 минут адгезия уменьшилась на 20%, а агрегация на 57%, а через 180 минут возрастает в 2-1,5 раза по отношению к исходу. Аналогично изменялась и ретракция сгустка. Так через 30 минут время ретракции уменьшилось с $14 \pm 0,8$ до $8,0 \pm 0,6\%$ или на 43%, через 60 минут до $6,0 \pm 0,4$ или на 57%, через 120 минут она практически не отличалась от исхода и через 180 минут сократилось на 65% до $5 \pm 0,4\%$

При введении Лагоцината в дозе 50 мг/кг количество тромбоцитов увеличилось через 30 минут с $450 \pm 18 \cdot 10^9/\text{л}$ до $600 \pm 20 \cdot 10^9/\text{л}$ или на 33%. Через 60 минут резко падает до $200 \pm 16 \cdot 10^9/\text{л}$ или на 56%. Через 120 минут количество тромбоцитов поднималось до $250 \pm 15 \cdot 10^9/\text{л}$, а через 180 минут - до $350 \pm 14 \cdot 10^9/\text{л}$

Через 30 минут максимально увеличивались адгезия и агрегация тромбоцитов с $23 \pm 2,0$ до $67 \pm 3,0\%$ и с $35 \pm 2,4$ до $63 \pm 1,6\%$ или в 2,9 и 1,8 раза. В дальнейшем через 180 минут адгезия уменьшилась на 30%, а агрегация на 43%, по отношению к исходу.

Через 30-60 минут Дицинон увеличивал адгезию тромбоцитов с $21 \pm 1,6$ до $42 \pm 2,0$ и $45 \pm 2,0\%$ или в 2 раза. Максимальное увеличение адгезии тромбоцитов под влиянием Дицинона приходилось на 120 минут, и составило $53 \pm 2,4\%$ или в 2,4 раза было выше исхода. Через 30, 60 и 120 минут спонтанная агрегация соответственно составила 54 ± 4 , 60 ± 6 и $59 \pm 4\%$ Максимальное увеличение спонтанной агрегации под действием Дицинона наблюдали через 180 минут с $33 \pm 3\%$ до $72 \pm 3\%$, или в 2 раза. Максимальное сокращение времени ретракции сгустка также приходилось на 180 минут и составило $12 \pm 1,0$ минут или на 60% было меньше исхода.

Выводы. Механизм действия Лагоцината как и Дицинона, связан с его влиянием на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Наиболее активной дозой Лагоцината оказалась до 25 мг/кг. В этой дозе максимальное увеличение количества, адгезии и агрегации приходится на 30-60 минут. Максимальное действие Дицинона на агрегацию и адгезию тромбоцитов приходится на 120-180 минут. Лагоцинат превосходит Дицинон не только по эффективности, но и по времени наступления максимального эффекта.

Литература

1. Плоткин Д.В., Поварихина О.А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии. Москва., 2006. С 5.

2. Редькин Ю.В., Лысенко А.С. и др. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз при травматической болезни//Экспер. И клин. Фармакология, 2004 Том 67 №4 С.41-43.

3. Лабораторные и инструментальные исследования в клинике: Справочник./ Под ред. В.Н.Титова. М.: «ГОЭТАР-МЕД», 2004. 960с.

4. Балуда В.П. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ГАУЗ «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН»

Кадысева Э.Р.¹, Нигмедзянова А.З.^{1,2},
Кулагина Л.Ю.^{1,2}, Максимов М.Л.^{1,2}

¹ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»,

² КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Терапевтический лекарственный мониторинг является одним из методов персонализированной медицины, позволяющий индивидуализировать применение лекарственного средства и повысить их эффективность и безопасность. Наряду с широким использованием этого метода за рубежом, в большинстве российских медицинских учреждениях он практически не используется. Возможными причинами является как недостаточное финансирование, так и отсутствие в рутинной практике навыков лабораторного контроля доз назначенных препаратов.

Цель настоящей работы: определить реальную ситуацию в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан» по использованию персонализированного подхода к фармакотерапии.

Материалы и методы: анализ медицинских карт стационарного больного и данных клинико-диагностической лаборатории и на предмет определения концентрации лекарственного препарата в сыворотке крови, изучение информации о проведении терапевтического лекарственного мониторинга в других регионах.

Результат: в ходе анализа выявлено, что в ГАУЗ «РКБ проводится терапевтический лекарственный мониторинг только такролимуса у пациентов с пересаженными органами (почки, печень). Отмечается увеличение исследований более чем в 2 раза за 2 года (2018-779 исследований, и за 11 месяцев 2019-1600 исследований). Что связано с ростом количества операций.

Изучив материалы по результатам терапевтического лекарственного мониторинга в других регионах Российской Федерации, обращает на себя внимание опыт работы в ООО «Центре клинической фармакологии и фармакотерапии», г. Ставрополя. По данным 2016 года у них проведено более 3000 анализов на определение концентрации в сыворотке крови 13 лекарственных средств. Также, активно проводится терапевтический лекарственный мониторинг в ведущих клиниках гг Москвы и Санкт-Петербурга.

Выводы: ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан» является крупнейшим многопрофильным медицинским учреждением Республики Татарстан, оказывающим медицинскую помощь более 50 000 пациентам в год в стационаре, проводится около 300 тысяч амбулаторных посещений ежегодно. Определенное количество пациентов нуждается в индивидуальном подборе доз лекарственных препаратов. И терапевтический лекарственный мониторинг позволит рационально использовать лекарственные средства, а также, снизить осложнения и стоимость проводимой терапии.

В связи с этим, планируется расширение спектра лекарственных препаратов для проведения терапевтического лекарственного мониторинга с целью внедрения в ежедневную рутинную практику принципов персонализированной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Учебник «Клиническая фармакология» под ред. академика РАН Кукеса В.Г., проф. Сычева Д.А. – 5-е изд., перераб. и доп. - Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1056 с.
2. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: метод.реком. /Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития – М.,2015 .-22 с
3. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум: учебное пособие / под ред. В. Г. Кукеса; Д. А. Сычев, Л.С. Долженкова, В.К. Прозорова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.: ил.
4. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология (в 2-х томах). 2-е издание // М.: Бином, 2009.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ.ред. А.Г. Гилмана. М.: Практика, 2006. - 2850 с.
6. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике. Мастер-класс: учебник / М.: Гэотар-Медиа, 2011. - 880 с.
7. Национальное руководство по клинической фармакологии (Серия «Национальные руководства»)/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.К. Лепехина, В.Г. Кукеса, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, (2014) – 976 с.
8. Моисеев В. С. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: рук.для врачей: / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев ; ред. В. С. Моисеев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с
9. Большой справочник лекарственных средств / под редакцией проф. Зиганшиной Л.Е.,чл.-кор. РАМН В.К.Лепехина, акад.РАМН В.И. Петрова, чл.-кор. РАМН Р.У.Хабриева - М.: ГЭОТАР-Медиа, (2011)

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ: СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ФЕМИБИОНА

Кадысева Э.Р.¹, Кулагина Л.Ю.^{1,2}, Нигмедзянова А.З.^{1,2},
Максимов М.Л.^{1,2}

¹ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»,

² КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Цель исследования. Анализ нежелательной побочной реакции на фоне длительного применения БАДа.

Материалы и методы. Проспективный анализ медицинской карты стационарного больного.

Результаты. Пациентка Х., беременность 33 недели, поступила в перинатальный центр по СМП с жалобами на сильный кожный зуд по всему телу, а также на периодические боли в правом подреберье. Впервые кожный зуд появился на 28 неделе беременности, на сроке 33 недели кожный зуд усилился. Биохимический анализ крови 12.01.2020г: АЛТ-370 ед/л, АСТ-446 ед/л,Общий билирубин-18 мкмоль/л, ЛДГ-409 ед/л . Предварительный диагноз: Беременность 33 недели. Хронический гепатит неясной этиологии. Анемия средней тяжести.

Из анамнеза: с июля 2020 г по рекомендации гинеколога по месту жительства принимала Фемибион (витаминный комплекс: Витамины С,РР,Е,В1,В2,В5,В6,В12,фолаты,фолиевая кислота,йод,биотин и вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (наполнитель), гидроксипропилцеллюлоза (наполнитель), мальтодекстрин, гидроксипропилметилцеллюлоза (глазирователь), крахмал кукурузный, гидроксипропилцеллюлоза (глазирователь), титана диоксид (краситель), глицерол (регулятор кислотности), магниевые соли жирных кислот, железа оксид (краситель)) по 1 капсуле 1 р/д (610 мг) без перерыва.

В печени синтезируются многие факторы свертывания крови, а при повреждении печени возрастает угроза геморрагических нарушений, встал вопрос о срочном родоразрешении, ввиду опасения риска кровотечения во время родов. Врачом клиническим фармакологом произведена отмена БАДа.

На фоне инфузионной терапии Sol.Glucosae 5% 400 мл в/в кап 1 р/день и приема урсодезоксихолевой кислоты(Урсосан) 250 мг 3 р/д внутрь у пациентки постепенно в течение 6 дней начали снижаться показатели АЛТ до 186 и АСТ до 106. Своевременная отмена БАДа и назначенное лечение позволило стабилизировать состояние пациентки и продлить беременность до 37 недель.

Выводы. Таким образом, бесконтрольное и длительное применение БАДов может привести к неблагоприятным побочным реакциям, тем более действие БАД на плод во время беременности вопрос не изученный. Необходимы совместные усилия врачей и органов здравоохранения по выявлению новых случаев нежелательной реакции и просвещению населения о рисках применения биологически активных добавок. Данный пилотный анализ будет продолжен.

Список литературы.

1. Учебник «Клиническая фармакология» под ред. академика РАН Кукеса В.Г., проф. Сычева Д.А. – 5-е изд., перераб. и доп. - Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1056 с.

2.«Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок»/М.Л.Максимов,С.А.Симакова/ НПЖ Безопасность и риск фармакотерапии 2018.-68-77 с

3.«Биологически активные добавки к пище, как основа фармаконутрициологии»/ А.А.Спасов, И.В.Ивахненко, Н.А.Гурова// Доклад кафедры фармакологии ВМА.-2001.

4.Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: метод.реком. /Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития – М.,2015 .-22 с

5. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения./ Д.А.Сычев (ред.)/ учебник пособие. 2-е изд., испр. и доп.-СПб.: ЦОП «Профессия»,2018.-272с.,ил.

6. Национальное руководство по клинической фармакологии (Серия «Национальные руководства»)/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.К. Лепяхина, В.Г. Кукеса, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, (2014) – 976 с.

КИШЕЧНЫЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ГУАНИЛИН И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РАБОТЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Каннер Илья Дмитриевич ¹, Лапкин Никита Михайлович ²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

² ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

Введение

Семейство гуанилиновых пептидов включает в себя гуанилин, урогуанилин, лимфогуанилин и недавно открытый реногуанилин. Это растущее семейство предположительно представляет собой кишечные натрийуретические пептиды. После приема соленой пищи, гуанилин и урогуанилин выделяются в просвет кишечника, где они подавляют всасывание натрия и вызывают секрецию анионов и воды. Также эти гормоны стимулируют экскрецию почечных электролитов, вызывая натрийурез, калийурез и диурез и,

таким образом, предотвращают гипернатриемию и гиперволемию после приема соленой пищи. В кишечнике рецептором для гуанилина является гуанилатциклаза С (GC-C), активация которой увеличивает внутриклеточную концентрацию цГМФ. Еще только предстоит выяснить физиологическую роль гуанилина в других органах (печень, поджелудочная железа, легкие, потовые железы, мужская репродуктивная система). Однако известно, что они участвуют в развитии таких патологических состояний, как муковисцидоз, астма, опухоли кишечника, почечная и сердечная недостаточность, ожирение и метаболический синдром. В данном реферате внимание уделено гуанилину и его роли в функционировании ЖКТ.

1. Структура Гуанилин состоит из 15 аминокислот и содержит две дисульфидные связи между молекулами цистеина (между 4-12 и 7-15 положениями) (рис. 1). Конформационная стабилизация дисульфидными связями необходима для осуществления гуанилином своих биологических функций.

2. Биосинтез Ген, отвечающий за синтез гуанилина, расположен у человека в первой хромосоме и содержит 3 экзона и два интрона. Поскольку гуанилин по структуре является пептидным гормоном, он изначально синтезируется в виде препрогормона, состоящий из 115 аминокислотных остатков. Затем от N-конца препрогормона отщепляется участок из 21 аминокислоты и образуется прогормон. От прогормона также в свою очередь отщепляется участок из 89 аминокислот и в результате образуется гормон.

Гуанилин секретируется в виде прогормона преимущественно в подвздошной, слепой и толстой кишке бокаловидными клетками. Это обусловлено тем, что гуанилин проявляет наибольшую активность при pH 8.

3. Метаболизм После употребления соленой пищи бокаловидные клетки начинают активно секретировать гуанилин в просвет кишечника и в кровь. Гуанилин присутствует в плазме в основном в виде прогормона в концентрации 30-40 пМ. Затем гуанилин в виде прогормона подвергается фильтрации в клубочках нефрона.

Девятым аминокислотным остатком в структуре гуанилина является тирозин, что делает гормон чувствительным к действию протеаз, таких как химотрипсин. В связи с этим гуанилин подвергается деградации химотрипсином, присутствующим в различных отделах нефрона, и поэтому гуанилин в моче не обнаруживается. Помимо возможной деградации пептидазами он может действовать на рецепторы, расположенные на апикальной мембране клеток почечного канальца.

4. Рецепция и проведение сигнала Когда гуанилин секретируется в просвет кишечника, он стимулирует энтероциты путем связывания с мембраносвязанной гуанилатциклазой С (GC-C), которая локализована на апикальной мембране. Активация GC-C приводит к синтезу цГМФ из ГТФ (рис. 4) [3]. Увеличение концентрации цГМФ ведет к активации протеинкиназы G II (PKG II) и ингибированию фосфодиэстеразы III (PDE III). PDE III отвечает за деградацию цАМФ, поэтому ингибирование PDE III будет приводить к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Вслед за увеличением внутриклеточной концентрации цАМФ будет происходить активация протеинкиназы A (PKA). Также цГМФ частично тормозит абсорбцию ионов натрия из просвета кишечника в кровь путем ингибирования апикального Na^+/H^+ -обменника второго типа (NHE2), вследствие чего предотвращая быстрое увеличение концентрации натрия в крови после употребления соленой пищи. PKG II и PKA увеличивают секрецию Cl^- , взаимодействуя с трансмембранным регулятором муковисцидоза (CFTR), после чего активируется белок-переносчик семейства Slc26, который обменивает ион Cl^- на бикарбонат-ион, что приводит к секреции HCO_3^- .

Также гуанилин способен оказывать влияние на клетки проксимального извитого канальца и собирательной трубки.

В проксимальном извитом канальце гуанилин активирует два различных сигнальных пути. Первым является GC-C-зависимым: ГТФ переходит в цГМФ, что приводит к снижению реабсорбции натрия из-за торможения работы ряда мембранных транспортеров.

Другой сигнальный путь включает в себя связывание гуанилина с рецептором, сопряженным с G-белком.

В собирательной трубке гуанилин активирует фосфолипазу A_2 (PLA₂), что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации арахидоновой кислоты и ингибированию калиевых каналов, расположенных на люминальной мембране.

5. Регуляция секреции Выработка гуанилина в первую очередь регулируется потреблением соли. Высокосолевая диета приводит к активной секреции гуанилина в просвет кишечника. И, напротив, низкосолевая диета ведет к торможению секреции гуанилина, что является защитным механизмом от потери ионов натрия в периоды ограничения соли в пище.

Секреция гуанилина в кишечнике стимулируется парасимпатической нервной системой благодаря активации блуждающего нерва.

На данный момент известно очень мало про регуляцию секреции гуанилина. В ходе недавнего исследования ученые пытались выявить вещества, которые бы регулировали выработку гуанилина, но пока этого сделать не удалось. Также неизвестен механизм увеличения секреции гуанилина после определенных операций, такие как пересадка кишечника или операция по шунтированию желудка.

6. Физиологическое действие В связи с активацией GC-C сигнального пути происходит секреция ионов Cl^- и HCO_3^- в просвет кишечника, что приводит к сопутствующей секреции воды. Также замедляется абсорбция воды и ионов натрия в связи с ингибированием белков-переносчиков. Корректная секреция жидкости в просвет кишечника крайне важна для процесса пищеварения и вносит вклад в конечное формирование и консистенцию кала. Также жидкость, секретируемая в кишечник, косвенно стимулирует перистальтику кишечника.

Необходимо упомянуть, что важную функцию в работе кишечника выполняет близкий родственник гуанилина урогуанилин. Он секретируется преимущественно в начальных отделах кишечника и аналогично действует на GC-C.

Кишечник является не единственной мишенью действия гуанилина. Он также действует на почки, увеличивая экскрецию ионов натрия и хлора почками после соленого приема пищи. Несмотря на это, основную роль в поддержании гомеостаза натрия играет урогуанилин. В моче людей, которые принимали пищу с высоким содержанием соли, обнаруживалось большее количество урогуанилина, чем у людей, которые принимали пищу с низким содержанием соли (урогуанилин не подвержен действию пептидаз, поэтому его можно обнаружить в моче). В отличие от урогуанилина, гуанилин в основном отвечает за выведение ионов калия.

Гуанилин и урогуанилин также способны увеличивать концентрацию цГМФ в клетках поджелудочной железы, что может указывать на их роль в секреции железой ионов бикарбоната. В печени гуанилин локализован в эпителиальных клетках желчного протока и желчного пузыря, что позволяет предположить о его роли в продукции желчи путем паракринной регуляции транспорта воды и электролитов. В легких же действие гуанилина и урогуанилина приводит к расслаблению гладкомышечных клеток трахеи и увеличению секреции слизи.

Гуанилин и родственные пептиды можно также обнаружить в потовых железах, мозговом слое надпочечников и мужской половой системе. Есть даже предположение, что урогуанилин может регулировать аппетит, связываясь с GC-C в гипоталамусе.

В целом GC-C-зависимый сигнальный путь является основным в большинстве органов, кроме почки, в которой имеется несколько различных рецепторов к гуанилину и урогуанилину и ряд сигнальных путей.

7. Методы тестирования уровня гуанилина Для количественной оценки уровня гуанилина в плазме и моче используется радиоиммунный анализ, использующий антитела, связывающиеся с N-концом прогуанилина. Для определения уровня экспрессии мРНК гуанилина в кишечнике, как правило, используются методы вестерн-блоттинга и нозерн-

блоттинга.

8. Патофизиологическое действие и патологии, связанные с нарушением продукции и рецепции гуанилина Снижение экспрессии гуанилина может являться маркером наличия у пациента аденокарциномы толстой кишки или полипов в кишечнике. Но более важной причиной возникновения патологических состояний является нарушение работы GC-C сигнального пути в целом. Далее будут рассмотрены основные заболевания, вызванные нарушением его функционирования.

Висцеральная боль GC-C сигнальный путь снижает интенсивность стимуляции афферентных путей, участвующих в болевой чувствительности ЖКТ. Боль в животе является главным симптомом функциональных заболеваний ЖКТ и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). цГМФ, который синтезируется в клетках кишечника при активации GC-C, может быть транспортирован во внеклеточное пространство при помощи специального белка MRP4, расположенного на базолатеральной мембране. Повышение концентрации цГМФ во внеклеточном пространстве приводит к снижению проводимости сигнала ноцицептивными нейронами, тем самым облегчая болевые ощущения в области живота. Также GC-C сигнальный путь может косвенно снижать чувство боли, уменьшая воспаление, благодаря поддержанию кишечного барьера, который в свою очередь не позволяет факторам из просвета кишечника активировать ноцицептивные и иммунные механизмы. Нельзя забывать и про участие GC-C в регуляции ионного состава и pH в просвете кишечника, что крайне важно для формирования кишечного микробиома. Исходя из этого, нарушение работы GC-C сигнального пути будет приводить к возникновению висцеральной боли и гиперчувствительности.

Нарушение функционирования слизистой оболочки

Кишечный барьер участвует в поддержании иммунной функции слизистой и препятствует развитию воспалительных реакций. Потеря GC-C у мышей привела к увеличению проницаемости эпителия кишечника и воспалению. Это было вызвано ослаблением плотных межклеточных контактов путем активации киназы легких цепей миозина, которая снижает уровень клаудина-2 и молекулы адгезии плотных контактов A, и активации серин/треонин киназы 1, которая снижает уровень клаудина-4 и окклюдина.

Воспаление

Нарушение работы GC-C сигнального пути на ранних стадиях воспаления может привести к ускорению прогрессии ВЗК. В связи с этим результатом снижения экспрессии GC-C или гуанилина будет нарастание воспалительного процесса в кишечнике. Аналогично у пациентов с язвенным колитом была обнаружена сниженная экспрессия гуанилина. Воспалительный цитокин TNF α (фактор некроза опухолей альфа) тормозит экспрессию мРНК гуанилина и соответственно снижает уровень самого белка.

Канцерогенез

В нормальных условиях эпителий кишечника быстро регенерирует, проходя стадии пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза, что приводит к полному обновлению эпителия каждые 3-5 дней в тонком кишечнике и каждые 5-7 дней в толстом кишечнике. GC-C сигнальный путь является основным регулятором жизненного цикла клеток эпителия кишечника. Подавление работы этого пути будет приводить к гиперпролиферации, ускоренной миграции, ухудшению дифференцировки и способности к апоптозу. Также результатом нарушения функционирования гуанилатциклазного сигнального пути будет снижение способности клеток к обнаружению и репарации ошибок в ДНК, из-за чего будет происходить постепенное накопление драйверных мутаций, связанных с трансформацией клеток. Наиболее часто происходит мутация гена, отвечающая за выработку гуанилина. Наличие этой мутации обычно встречается у пациентов с колоректальным раком.

В целом нарушение работы GC-C сигнального пути может быть ассоциировано с такими заболеваниями, как язвенный колит, хронический идиопатический запор, синдром раздраженного кишечника с запорами, колоректальный рак и болезнь Крона. Это

обусловлено тем, что основными причинами возникновения данных патологий являются нарушения барьерной функции слизистой, пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза клеток эпителия, баланса жидкости и электролитов и регуляции рН в просвете кишечника.

9. Препараты, являющиеся агонистами рецепторов GC-C

Для лечения хронического идиопатического запора и синдрома раздраженного кишечника с запорами могут использоваться агонисты рецепторов GC-C линаклотид и плеканатид.

Линаклотид – синтетический препарат, активирующий цГМФ сигнальный каскад, увеличивающий секрецию жидкости и электролитов в просвет кишечника, что приводит к облегчению симптомов запора.

Плеканатид – аналог урогуанилина, связывающийся с высокой аффинностью с GC-C в слабокислых средах (рН 5-6) двенадцатиперстной кишки. Механизм действия плеканатида аналогичен.

Побочным действием обоих препаратов является диарея. Стоит отметить, что в группе пациентов, принимавших плеканатид, риск возникновения диареи был ниже, чем в группе пациентов, принимавших линаклотид. Вероятно, это связано с тем, что плеканатид является рН-зависимым препаратом и действует лишь в начальных отделах кишечника.

Выводы. На данный момент имеется целый ряд нерешенных вопросов, касающихся участия гуанилина в возникновении различных патологических состояний желудочно-кишечного тракта. Но уже сейчас можно сказать, что GC-C сигнальный путь гуанилина является одним из основных механизмов поддержания нормальной работы кишечника, что делает его перспективной терапевтической мишенью в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваний кишечника.

Источники

1. Sindic A: Current understanding of guanylin peptides actions. *ISRN nephrology* 2013, 2013:813648.
2. Waldman SA, Camilleri M: Guanylate cyclase-C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders. *Gut* 2018, 67(8):1543-1552.
3. Sindic A, Schlatter E: Cellular effects of guanylin and uroguanylin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006, 17(3):607-616.
4. Dye FS, Larraufie P, Kay R, Darwish T, Rievaj J, Goldspink DA, Meek CL, Middleton SJ, Hardwick RH, Roberts GP *et al*: Characterisation of proguanylin expressing cells in the intestine - evidence for constitutive luminal secretion. *Scientific reports* 2019, 9(1):15574.
5. Kuhn M, Kulaksiz H, Adermann K, Rechkemmer G, Forssmann WG: Radioimmunoassay for circulating human guanylin. *FEBS letters* 1994, 341(2-3):218-222.
6. Li Z, Knowles JW, Goyeau D, Prabhakar S, Short DB, Perkins AG, Goy MF: Low salt intake down-regulates the guanylin signaling pathway in rat distal colon. *Gastroenterology* 1996, 111(6):1714-1721.

ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.Д. Каннер¹, Н.М.Лапкин², М.Л. Максимов³, Б.К. Романов³

¹ – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

² - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

³ - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Лечение онкологических заболеваний основывается на использовании трех основных методов — хирургическое вмешательство, лучевая терапия и фармакотерапия, либо их различных сочетаний.

Цель противоопухолевой терапии – вызвать гибель наибольшего числа опухолевых клеток (желательно всех) и тем самым ликвидировать опухоль. Потенциальными мишенями для действия противоопухолевых ЛС могут быть критически важные для жизни опухолевых клеток органеллы (мембраны, микротубулярный аппарат, митохондрии, рибосомы, протеосомы и пр.), а также процессы и реакции.

Лекарственная терапия опухолевых заболеваний, обычно обозначаемая как противоопухолевая химиотерапия, включает использование цитотоксических препаратов, гормонотерапию, иммунотерапию, а также применение молекулярно-нацеленных, таргетных препаратов, т.е. все виды лекарственных воздействий, тормозящих пролиферацию опухоли или необратимо повреждающих опухолевые клетки. Современная клиническая лекарственная терапия опухолевых заболеваний строится на принципе

индивидуализации (персонализации), т.е. выбора терапевтического режима в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли с учетом биологической особенности организма больного.

Основные принципы химиотерапии опухолей:

1) у каждого больного должны быть четко определены стадия и морфологическая верификация процесса;

2) подбор препарата производится в соответствии со спектром чувствительности конкретной опухоли данной локализации и морфологии;

3) выбор оптимальной дозы, режима и способа введения препарата должен обеспечивать отсутствие необратимых изменений здоровья пациента;

4) необходимо учитывать факторы, требующие коррекции дозы и режима введения препарата, во избежание осложнений химиотерапии.

5) химиотерапию целесообразно проводить при тех заболеваниях, при которых химиотерапия улучшает прогноз даже в случае генерализованной стадии процесса

6) используется полихимиотерапия, т. е. комбинация из 2—3 цитостатиков или гормонов.

В схемы полихимиотерапии, как правило, включают препараты, имеющие сходный спектр противоопухолевой активности, но различные по механизму действия на опухолевую клетку.

Возможности лекарственной терапии опухолевого заболевания зависят не только от степени чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам, но и от состояния больного – носителя опухоли и от его биологических особенностей. Фармакогенетические исследования показали, что переносимость некоторых препаратов, так же, как и их эффективность, может зависеть от особенностей генотипа пациента. Большое значение имеют оценка общего состояния пациента и его возможности перенести химиотерапию. У больных в терминальном состоянии с огромной массой опухолевой ткани с минимальными резервами кроветворения, выраженными проявлениями печеночной, почечной недостаточности, применение противоопухолевых препаратов может быть опасно и, соответственно, нецелесообразно. Исключение составляют больные с высокочувствительной к противоопухолевым препаратам опухолью, сдавливающей жизненно важные органы, где быстрое начало лекарственной терапии может изменить судьбу больного. Современный принцип выбора противоопухолевой лекарственной терапии – ее индивидуализация в зависимости от патоморфологических и биологических (молекулярно-генетических) особенностей опухоли и особенностей больного.

Чувствительность опухолей к противоопухолевым препаратам различна:

– высокочувствительными опухолями являются хорионэпителиома матки, семинома яичка, опухоль Беркита, острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфогранулематоз.

– хороший клинический эффект удается получить при раке яичников, тела матки, молочной и предстательной желез, гемобластозах, некоторых костных опухолях.

– малой чувствительностью к химиотерапии обладает рак печени, поджелудочной железы, почек пищевода, матки, легкого.

Создание новых противоопухолевых препаратов, учитывая современные данные о молекулярно-биологических особенностях канцерогенеза, индивидуализация их использования изменили возможности терапии ряда опухолевых заболеваний. Современное направление лекарственной терапии – таргетные препараты – лекарственные средства, направленные на определенные мишени в опухолевой клетке. В современной мировой практике используется около 125-140 противоопухолевых препаратов, из них порядка 50 таргетных, с которыми связывают наиболее значимые достижения в фармакотерапии злокачественных опухолей. Клиническое применение таргетных препаратов продемонстрировало значение биомаркеров для оптимального выбора программы противоопухолевой терапии, ее индивидуализации (персонализации) в зависимости от биологических особенностей опухоли.

Лекарственные препараты, применяемые в качестве противоопухолевых средств, могут быть представлены следующими группами:

I Алкилирующие агенты

II Антиметаболиты

III Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

IV Препараты растительного и природного происхождения

V Ферментные препараты

VI Гормоны и антигормоны

VII Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

VIII Модификаторы биологических реакций

Алкилирующие антинеопластические препараты — это химиотерапевтические противоопухолевые цитостатические лекарственные препараты, чей механизм действия основан на присоединении алкильной группы к ДНК и, как следствие, нарушении структуры ДНК и невозможности для злокачественной клетки поделиться, осуществить митоз. Это, в свою очередь, запускает в поврежденной клетке механизм апоптоза. Алкильная группа при этом присоединяется к гуаниновому нуклеотидному основанию ДНК, у 7-го атома азота пуринового кольца.

Поскольку злокачественные клетки, в целом, обычно делятся гораздо чаще и быстрее, и с меньшей «коррекцией ошибок», чем нормальные здоровые клетки, то они более чувствительны к различным повреждениям ДНК, таким, как её алкилирование. Поэтому алкилирующие антинеопластические ЛС с успехом используются для лечения некоторых видов злокачественных опухолей. Однако алкилирующие препараты также токсичны и для нормальных здоровых клеток, что приводит к их повреждению и гибели. Особенно чувствительны к повреждающему действию алкилирующих агентов лабильные клетки, то есть клетки тканей, которые и в норме быстро делятся (клетки костного мозга и иммунокомпетентных тканей, клетки слизистой желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочевыводящих путей, клетки кожи и её придатков (волосы, ногти), клетки герминативной ткани яичек и яичников. Тем самым, алкилирующие агенты при применении в терапевтических дозах закономерно и неизбежно вызывают алопецию, угнетение костномозгового кроветворения с развитием лейкопении, тромбоцитопении и анемии, угнетение иммунитета (чреватое инфекциями), повреждения кожи (дерматит, изъязвления кожи), мукозит слизистых оболочек (стоматит, глоссит, хейлит, гастрит, эзофагит, дуоденит, колит, проктит, цистит, уретрит). Негативное влияние на гонады может привести к потере фертильности. Негативное влияние на функцию печени может привести к развитию токсического гепатита. Большинство алкилирующих агентов также являются сильными мутагенами, канцерогенами и тератогенами. Лечебная гипертермия значительно усиливает противоопухолевый эффект именно алкилирующих препаратов, так как при высокой температуре активнее протекают все химические реакции, в том числе и реакции алкилирования ДНК.

К такому же эффекту приводит сочетание алкилирующих препаратов с одновременно проводимым ионизирующим облучением, поскольку ионизирующая радиация, вызывая массивное образование в клетках свободных радикалов, не только непосредственно повреждает ДНК сама по себе, но и повышает вероятность алкилирования ДНК вводимым одновременно препаратом данной группы.

В настоящее время ЛС этой группы цитостатических препаратов назначают в схемах химиотерапии солидных новообразований (рака яичника, молочной железы, саркомы мягких тканей, мелкоклеточного рака лёгких). Циклофосфамид также используют при гемобластозах (множественной миеломе и остром лимфоидном лейкозе). Тиотеп останавливает митотическое деление опухолевых клеток, образуя при этом поперечные связи между параллельными цепями молекулы ДНК. Это препятствует её репликации. Он показан при наличии рака молочной железы и яичников, а также опухолевых серозитов. Производные платины способны бифункционально алкилировать нити ДНК. Это способствует подавлению на протяжении продолжительного времени биосинтеза нуклеиновых кислот и приводит к неминуемой гибели клеток. Эти соединения не обладают специфичностью в отношении фаз клеточного цикла. Они работают только в фазе G₀. На первом этапе происходит торможение синтеза ДНК, РНК и белков, а на втором же этапе образуются продукты метаболизма, которые подавляют синтез ДНК.

Широким спектром цитотоксической активности обладают лекарственные средства группы производных нитрозомочевины. Их противоопухолевый эффект обусловлен способностью переносить алкильные группы на нуклеофильные центры ДНК, РНК, а также белков. Они также алкилируют их молекулы, что приводит к гибели раковой клетки. Производные нитрозомочевины способны проникать проходить через гематоэнцефалический барьер. У них отсутствует перекрестная резистентность с производными этилениминов и хлорэтиламинов. Эти алкилирующие препараты показаны при первичных опухолях головного и спинного мозга и метастазах в мозг рака иной локализации.

При обострениях такого заболевания, как хронический миелолейкоз, показаны производные метансульфоновой кислоты. Они подвержены процессам внутримолекулярной циклизации, которая происходит с образованием иона этиленимина.

Антиметаболитами называют вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам метаболизма и ингибирующие, в результате конкурентных отношений, определенные биохимические процессы, что сопровождается нарушением функции клеток и торможением клеточного роста.

К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относят структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.), пиримидинов (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.).

Цитостатическое действие всех этих соединений связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Антиметаболиты являются фазоспецифичными средствами — они преимущественно действуют в S-фазе клеточного цикла.

Антагонисты фолиевой кислоты и пурина в основном назначают при острых лейкозах. Метотрексат применяют при лейкозах, хорионэпителиоме матки, при полихимиотерапии опухолей яичка, раке молочной железы, легкого. Антагонист пиримидина фторурацил применяют при раке желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника, молочной железы. Препарат весьма токсичен. Показаниями к применению фторафура являются рак молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников. Тиогуанин и цитарабин применяют при острой миелоидной и лимфоидной лейкемии.

Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты. Ряд антибиотиков наряду с противомикробной активностью обладает выраженными цитотоксическими свойствами, обусловленными угнетением синтеза и функции нуклеиновых кислот. В настоящее время из противоопухолевых антибиотиков наибольшее практическое применение имеют антрациклины (антрахиноновые соединения), блеомицин, относящийся к

флеомицинам, дактиномицин, являющийся актиномицином, и митомицин — своеобразный антибиотик с алкилирующим механизмом действия.

Особенность действия:

- одновременно обладают противоопухолевым и противомикробным действием;
- комбинируются с алкилирующими противоопухолевыми средствами и антиметаболитами;
- широкий спектр противоопухолевой активности;
- применение – все истинные опухоли и гемобластозы.

Характерным для данной группы противоопухолевых ЛС побочным эффектом является кардиотоксическое действие, панцитопения и в более редких случаях печеночно-почечную недостаточность.

Антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, карубицин и эпирубицин) относятся к наиболее эффективным противоопухолевым средствам. Структурной основой антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков является тетрагидротетраценхиноновый хромофор, состоящий из шестичленного алифатического и трех ароматических колец. В химическом отношении они отличаются друг от друга заместителями в хромофоре и наличием сахарных остатков.

Механизм цитотоксического действия антрациклиновых антибиотиков связан, главным образом, с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот путем интеркаляции между парами азотистых оснований, нарушением вторичной спирализации ДНК за счет взаимодействия с топоизомеразой II, а также связыванием с липидами клеточных мембран, сопровождающимся изменением транспорта ионов и клеточных функций. Такой механизм обуславливает высокую антимитотическую активность при низкой избирательности действия.

Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики применяют при многих злокачественных новообразованиях — различных гематологических видах рака, саркомах мягких тканей, карциномах и других солидных опухолях. Главным из побочных эффектов является потенциально необратимая кумулятивная дозозависимая кардиотоксичность, которая предположительно обусловлена свободнорадикальным повреждением клеточных мембран миокарда. Антрациклиновые антибиотики обладают также эмбриотоксическими, мутагенными и тератогенными свойствами. Применение их в комбинации с другими противоопухолевыми средствами позволяет уменьшить дозы и снизить частоту и выраженность токсических эффектов.

Блеомицин представляет собой смесь различных гликопептидов, продуцируемых *Streptomyces verticillus*. Он также подавляет синтез нуклеиновых кислот (главным образом ДНК) и белка, индуцируя фрагментацию ДНК с последующим образованием свободных радикалов. Более активен на ранних стадиях опухолевого процесса, относительно мало угнетает костномозговое кроветворение, не оказывает существенного иммуносупрессивного действия. Применяют блеомицин главным образом при комбинированном лечении тестикулярных видов рака, карцином и лимфом. Так же как и другие противоопухолевые антибиотики, блеомицин вызывает ряд побочных эффектов, наиболее тяжелыми из которых являются анафилактический шок, респираторная токсичность и лихорадка.

Дактиномин, как и антрациклиновые антибиотики, встраивается между парами азотистых оснований, образуя стойкий комплекс с ДНК, и нарушает ДНК-зависимый синтез РНК. Применяют его в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или в комбинации с винкристином, циклофосфамидом и метотрексатом при лечении опухоли Вильмса, рабдомиосаркомы, хориокарцином и некоторых других видов опухолей. Основной дозозависимый токсический эффект дактиномицина — угнетение функции костного мозга, вплоть до развития апластической анемии.

Митомицин, в отличие от других противоопухолевых антибиотиков, проявляет свойства алкилирующего агента, вызывая избирательное ингибирование синтеза ДНК, а в высоких концентрациях и супрессию клеточной РНК и синтеза белка. Применяют его в

качестве вспомогательного средства при лучевой терапии и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами (в т.ч. и противоопухолевыми антибиотиками) при лечении диссеминированных аденокарцином различной локализации, хронического лимфо- и миелолейкоза. Основным побочным эффектом митомицина является тяжелая миелосупрессия с относительно поздним токсическим действием на все три ростковых элемента костного мозга.

Гормоны и антигормоны, обладающие противоопухолевой активностью и используемые в онкологической клинике, включают ряд стероидных гормонов и их синтетических производных, а также нестероидные синтетические соединения со стероидным и стероид-антагонистическим действием, аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза, а также тиреоидные гормоны и аналоги соматостатина.

Механизм действия препаратов этой группы связан как с их способностью изменять гормональные соотношения в организме, так и с возможностью непосредственно влиять на опухолевые клетки. Наличие специфических рецепторов гормонов в опухолевых клетках лежит в основе их чувствительности к препаратам этой группы. Действие антагонистов гормонов определяется их конкуренцией с соответствующими гормонами на уровне клеточных рецепторов.

Задача гормональной терапии гормонозависимых опухолей – подавить продукцию гипофизарных и тканевых гормонов-стимуляторов роста опухолевых клеток и блокировать передачу сигналов, способствующих прогрессии последних.

Стероидные гормоны образуют комплексы с белковыми молекулами рецепторов, проникают в ядра клеток, связываются с хроматином и нарушают синтез нуклеиновых кислот в клетках-мишенях (клетках, чувствительных к данному гормону); в определенных дозах они угнетают пролиферативные процессы в молочной железе (антиэстрогены), предстательной железе (антиандрогены), эндометрии (гестагены).

Возможны также стимуляция или торможение аутокринных и паракринных факторов роста. Эффект гормонотерапии может осуществляться также с помощью непрямого воздействия на гипоталамус и продуцируемые им гормоны, регулирующие продукцию гормонов гипофиза. В конечном счете мишенью гормонотерапии является опухолевая клетка, сохранившая некоторую способность отвечать на прямые или опосредованные гормональные воздействия.

Таргетные молекулярно-нацеленные препараты – это принципиально новая группа противоопухолевых средств, мишенью которых являются молекулы, участвующие в канцерогенезе. За последние почти 20 лет таргетные препараты уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии. Препараты, относящиеся к данной группе, показали свою эффективность в лечении различных опухолей на стадии диссеминированного (метастатического) процесса.

Мишенями для воздействия таргетных препаратов являются:

1) рецепторы к эпидермальным факторам роста (EGFR) и факторам роста сосудов – VEGF

(рецепторы ангиогенеза – VEGFR);

2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул;

3) молекулы, контролирующие запуск и течение программированной смерти клеток;

4) гены, отвечающих за рост и деление раковых клеток;

5) перспективная новая технология направлена на «выключение» (сайленсинг, от англ. silence – молчание) генов на основе механизма РНК-интерференции (механизма ингибирования экспрессии гена на стадии трансляции с помощью малых интерферирующих РНК).

По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы). Антитела – продукты природного

происхождения с очень высокой специфичностью. Они не проникают внутрь клетки, мишенью являются мембранные рецепторы. Процедура получения антител дорогостоящая и всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило мыши. В-лимфоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализируются посредством слияния с бессмертными клетками – клетками миеломы. «Чистые» мышинные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из технологических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышинных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина.

Малые молекулы – продукт химического синтеза с умеренной специфичностью («мультитаргетные препараты»). Они проникают внутрь клетки и имеют широкий спектр мишеней. Способность малых молекул проникать в ЦНС используется для профилактики и лечения метастазов в головной мозг. Стоимость производства – умеренная.

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы:

- нацеленные на функцию дефектной молекулы и на пути передачи сигнала в опухолевой клетке;
- нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки.

Учитывая механизм действия таргетных препаратов, их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов. Большинство современных таргетных препаратов оказывают наиболее выраженный противоопухолевый эффект в составе лекарственных комбинаций с классическими противоопухолевыми препаратами. Актуальна разработка режимов комбинированной химиотерапии с одновременным использованием молекулярно нацеленных таргетных и классических противоопухолевых препаратов, работающих на супрамолекулярном уровне.

В онкогематологии введение в практику таргетных препаратов имело революционизирующее значение. Применение иматиниба при хроническом миелолейкозе, ритуксимаба и алектумаба при лимфомах, бортезомиба при миеломной болезни принципиально изменило возможности лечения этих гемобластозов.

Для больных с такими опухолями, как HER2 позитивный рак молочной железы и гастроинтестинальные стромальные опухоли использование препаратов этой группы жизненно необходимо, являясь единственным меняющим их судьбу методом лечения.

Для больных метастатическим светлоклеточным раком почки появление таргетных препаратов, таких, как сорафениб, сунитиниб, ингибиторов m-TOR – это первый луч надежды, позволяющий рассчитывать на то, что дальнейшая разработка этого направления позволит реально улучшить возможность их лечения.

При плоскоклеточных раках головы и шеи, КРП, НМРЛ таргетные препараты стали признанным компонентом комбинированной химиотерапии и лучевой терапии, улучшая результаты лечения, не меняя, однако, кардинально исход заболевания.

Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от токсичности большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетающем действии на кроветворение эти препараты чаще вызывают кожные сыпи, диарею, аллергические реакции, нарушение общего состояния, усталость. Препараты, имеющие своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (эрлотиниб, gefitinib, цетуксимаб) вызывают характерные кожные изменения, что нередко положительно коррелирует с эффективностью этих препаратов. При клинических испытаниях антиангиогенных препаратов лимитирующей

токсичностью оказались геморрагии и артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения.

Благодаря таргетной терапии терапевтический нигилизм в отношении лекарственного лечения целого ряда злокачественных опухолей преодолен. Улучшены контроль симптомов и качество жизни больных. Заболевания остаются неизлечимыми, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных. Дальнейшее улучшение результатов лечения возможно при условии индивидуального выбора лечения, использования новых таргетных препаратов, в том числе в комбинации с цитостатиками.

В заключение, в отношении противоопухолевой фармакотерапии важно подчеркнуть следующее:

– Недопустимо применение химиотерапии вместо хирургического вмешательства, если путем последнего можно достичь радикального эффекта.

– Эффективность препаратов возрастает в связи с увеличением их концентрации в очаге, но токсические эффекты сдерживают повышение дозы. Поэтому высокие ударные дозы применяют лишь в том случае, когда есть возможность снизить токсический эффект путем введения специальных антидотов (например для метотрексата таковым является лейковорин), или когда больной нуждается в экстренной помощи (опухоль средостения со сдавлением трахеи).

– Устойчивый эффект возможен лишь при проведении повторных курсов лечения. Интервалы лечебных курсов не должны превышать 1 месяца. Во избежание развития привыкания необходима смена препаратов.

– Эффективность химиотерапии повышается при использовании комбинации препаратов. Лечение больных комбинацией препаратов является основной методикой химиотерапии.

– Необходимо применять различные химиопрепараты с разными механизмами действия. Некоторые из разработанных комбинаций оказались настолько эффективными, что используются в качестве оптимальных стандартных схем при лечении ряда злокачественных опухолей.

ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

И.Д. Каннер¹, Н.М.Лапкин², Ермолаева А.С.³

¹ – ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

² - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

³ - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Различные причины, вызывающие развитие гипотензии, определяют спектр лекарственных средств, применяемых для повышения АД.

Основные причины развития гипотензии — это уменьшение сердечного выброса, снижение ОПСС и нарушение регуляции сосудистого тонуса нейрогенной природы.

Гипотензия может быть, как хронической, так и острой (шок, коллапс, острая кровопотеря).

Хроническая гипотензия (систолическое АД менее 105 мм рт. ст.) может проявляться первичной идиопатической гипотензией и вторичной гипотензией.

Первичная идиопатическая гипотензия может вызывать утомляемость и головокружение, но программы необходимых физических упражнений бывает вполне достаточно для нормализации состояния без вмешательства лекарственной терапии.

Вторичная гипотензия является симптомом, требующим медикаментозного лечения для его устранения. Так, при снижении ударного объема сердца при сердечной

недостаточности назначают сердечные гликозиды для усиления сократимости миокарда и повышения ударного объема сердца, что приводит к повышению АД.

Острая артериальная гипотензия может быть вызвана недостаточностью ортостатической регуляции (сосудистый коллапс), обусловленный недостаточностью вегетативной периферической системы и/или острой недостаточностью сердца, то есть падение АД происходит за счет снижения сердечного выброса и/или уменьшения периферического сопротивления сосудов.

Артериальная гипотензия у детей и подростков

Проблема артериальных дистоний у детей чрезвычайно актуальна. Гипотонические состояния встречаются у детей чаще, чем у взрослых и составляют до 20,9%.

Классификация гипотонических состояний (по Н.С.Молчанову)

1. Физиологическая гипотония:

- гипотония как индивидуальный вариант нормы;
- гипотония повышенной тренированности (у спортсменов);
- адаптивная компенсаторная гипотония жителей высокогорья;

2. Патологическая гипотония (первичная и вторичная)

Первичная артериальная гипотензия развивается на фоне синдрома вегетососудистой дистонии с яркой клинической симптоматикой, характерной для ваготонии. Она может протекать с нестойким обратимым течением. У части детей заболевание формируется в выраженную стойкую форму — гипотоническую болезнь. К гипотонической болезни относят стойкое снижение артериального давления, сопровождаемое выраженной симптоматикой в виде головокружений, головных болей, ортостатической дизрегуляцией.

Вторичная (симптоматическая) артериальная гипотензия возникает на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, протекающих с синдромом сердечной недостаточности (болезни миокарда, нарушения сердечного ритма), эндокринных болезней (гипофункция надпочечников, щитовидной железы и пр.), патологии нервной системы, сопровождающейся повышением внутричерепного давления, анемии различного генеза, на фоне приема лекарственных препаратов (антигипертензивных, антигистаминных, антидепрессантов, части противоаритмических средств).

В настоящее время первичная артериальная гипотензия рассматривается как мультифакториальная патология, в развитии которой чрезвычайно важны наследственная предрасположенность и комплексное воздействие экзо- и эндогенных факторов. Наследственная предрасположенность по артериальной гипотензии выявляется при сборе семейного анамнеза до 60,9% случаев, чаще по материнской линии. У пациентов с астенической конституцией артериальная гипотензия является практически облигатным атрибутом.

Необходимо отметить, что неблагоприятное течение беременности и родов в сочетании с низким артериальным давлением у матери во время беременности формирует негативную метаболическую память у внутриутробного пациента и вегетативную дисфункцию со склонностью к снижению артериального давления. Чаще всего артериальная гипотензия манифестирует в подростковом возрасте, что обусловлено пубертатным спуртом и личностными особенностями подростка. Из экзогенных факторов, предрасполагающих к развитию артериальной гипотензии, следует отметить хроническое психоэмоциональное напряжение (неполные семьи, смерть близких и пр.), очаги хронической инфекции, неблагоприятные социальные условия, умственное переутомление и гиподинамию.

Критериями тяжести артериальной гипотензии являются:

- стабильный характер артериальной гипотензии;
- интенсивность кардиалгий;
- наличие и частота вегетативных кризов;
- степень психофизической дезадаптации;
- ортостатическая дизрегуляция и обмороки.

При артериальной гипотонии нейровегетативного генеза (одним из наиболее распространенных вариантов гипотонии у детей и подростков) необходимо не только принимать меры по нормализации АД, но и проводить коррекцию вегетативного дисбаланса. В связи с этим основными направлениями терапии являются:

1. Нивелирование вегетативных нарушений путем воздействия как на высшие вегетативные центры, так и на активность периферических отделов ВНС (парасимпатического и симпатикотонического).

2. Устранение или сведение к минимуму негативных воздействий окружающей среды и асоциального поведения подростков (курение, употребление алкогольных напитков и наркотических средств).

В настоящее время общепризнанными являются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения артериальной гипотонии. Детям и подросткам, имеющим лабильную артериальную гипотонию, умеренные проявления вегетативной дистонии, целесообразно назначение немедикаментозной терапии. При длительной и стойкой гипотонии и выраженном вегетативном дисбалансе показано сочетание немедикаментозной терапии с назначением медикаментозных препаратов.

На современном этапе немедикаментозная терапия представляет собой систематизированный комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, включающий:

- различные формы психотерапии, индивидуально подобранные в зависимости от конкретного фонового состояния (аутогенная тренировка; рациональная психотерапия; групповая; семейная; игровая и др.).

- нормализацию режима дня, предусматривающую необходимость чередования умственной и физической нагрузок, особенно у подростков; полноценный ночной сон продолжительностью не менее 8–10 часов с возвышенным изголовьем, что стимулирует образование прессорных аминов

- рациональное питание, при котором кратность приема пищи составляет не менее 4–5 раз в день без ограничения соли; достаточный, но не избыточный питьевой режим;

- витаминотерапию, обоснованную дефицитом важнейших микронутриентов в детском и подростковом возрасте, независимо от времени года и характера питания, путем регулярного приема витаминно-минеральных комплексов;

- лечебный массаж шейно-воротниковой зоны, икроножных мышц, кистей рук;

- водолечение (гидротерапия);

- иглорефлексотерапию, принцип действия которой заключается в нормализации нейровегетативных взаимодействий, улучшении микроциркуляции и, соответственно, восстановлении обеспечения тканей кислородом;

- физиотерапию с применением процедур, обладающих стимулирующим эффектом, приводящим к нормализации сосудистого тонуса;

- ароматерапию (лечение ароматами).

Ниже приведена классификация средств, применяемых при артериальной гипотензии (средства, повышающие тонус кровеносных сосудов).

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему: ангиотензинамид

- Средства центрального действия:

- Психостимуляторы

- Аналептики

- Транквилизаторы

- Антидепрессанты

- Средства, стимулирующие периферическую нервную систему:

- Стимуляторы α - и β -адренорецепторов: эпинефрин, эфедрин

- Стимуляторы преимущественно α -адренорецепторов: норэпинефрин (Норадреналин), фенилэфрин (Мезатон), мидодрин

- Стимуляторы дофаминовых, α - и β -адренорецепторов: допамин

- Средства, восстанавливающие объем циркулирующей плазмы крови
- Растительные общетонизирующие средства, адаптогены: препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи и пр.

Препараты данной группы применяют при шоковых состояниях различного генеза, коллапсах, артериальной гипотензии, аллергических реакциях, особенно сопровождающихся понижением АД, при бронхиальной астме. Выбор препаратов определяют в первую очередь в зависимости от: нозологической формы, состояния основных функций миокарда (сократимости, возбудимости, автоматизма), выраженности НЛР, наличия сопутствующих заболеваний и функционального состояния органов выведения.

Для оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы наряду с данными клинического осмотра (характер пульса, дыхания, состояние кожных покровов, проявлениями расстройств микроциркуляции и т.д.) необходимо регулярное измерение АД, анализ всех параметров ЭКГ, наблюдение за показателями центральной и периферической гемодинамики (по данным эхокардиографии, реографии), контроль за ритмом сердца по данным ЭКГ-мониторирования, уровнем глюкозы и молочной кислоты в крови, выявление клинических признаков затруднения мочеиспускания, угнетения моторики ЖКТ.

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему: ангиотензинамид (Гипертензин).

Ангиотензинамид стимулирует ангиотензиновые АТ1-рецепторы артериол, оказывая сильное и быстрое сосудосуживающее действие, в результате которого повышается ОПСС. Наиболее сильно суживаются сосуды внутренних органов, кожи и почек. Сопряженное влияние ангиотензинамида на продукцию альдостерона приводит к изменениям в объеме электролитов, а именно: в организме задерживаются натрий и вода, увеличивается объем экстрацеллюлярной жидкости, и повышается АД. Под влиянием ангиотензинамида увеличивается выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников, препарат также стимулирует сосудодвигательный центр и симпатические ганглии.

Препарат вводят внутривенно, действует он кратковременно, и считается, что 50% введенной дозы разрушается за один кругооборот крови. Поэтому целесообразна инфузия раствора ангиотензинамида с определенной скоростью для обеспечения необходимого уровня АД.

Из побочных эффектов следует отметить: аллергические реакции, брадикардию, головные боли.

Средства центрального действия – Средства, тонизирующие сосудодвигательные центры ЦНС и ССС К группе препаратов центрального действия относятся ЛС, которые опосредованно могут повышать сосудистый тонус. Поскольку гипертензивное действие этих средств не является основным фармакологическим эффектом, в данном разделе их клиническая фармакология не рассматривается. (см. разделы «Психомоторные стимуляторы», «Аналептические средства», «Препараты, тонизирующие ЦНС»)

Средства, стимулирующие периферическую нервную систему – Средства периферического сосудосуживающего и кардиотонического действия (см. разделы «Средства, возбуждающие адренорецепторы» и «Кардиотонические средства»)

Эпинефрин (адреналин) - прямой адреномиметик, действующий на α - и β -адренорецепторы. В физиологических концентрациях он расширяет артерии скелетной мускулатуры, головного мозга, незначительно - сердца, что способствует адаптации к усиленной физической и умственной деятельности. В более высоких концентрациях эпинефрин суживает артериолы и вены кожи, а также органов брюшной полости, что обуславливает резкое, хотя и кратковременное, повышение систолического и диастолического АД и увеличение венозного возврата. При длительном и частом приеме эпинефрина возможно развитие толерантности к препарату, которая исчезает при его отмене.

В отличие от эпинефрина, эфедрин и псевдоэфедрин (дэфедрин) выступают в основном непрямыми стимуляторами α - и β -адренорецепторов (симпатомиметиками). Действие препаратов связано с вытеснением норэпинефрина из пресинаптических окончаний

симпатических нервов, торможением его обратного захвата, повышением чувствительности адренорецепторов к норэпинефрину и эпинефрину, высвобождением последнего из коры надпочечников.

Эфедрин слабее, но более длительно, чем эпинефрин, повышает систолическое АД. Псевдоэфедрин менее активен, чем эпинефрин, но при этом и реже вызывает НЛР. Повторное введение эфедрина в больших дозах (40-60 мг/сут в течение 3-4 дней) приводит к истощению запасов норадреналина и к развитию тахифилаксии. В то же время даже при длительном применении эфедрина в дозе 10-20 мг резистентность не развивается, так как запасы катехоламинов в синапсах успевают восстановиться.

Наряду с влиянием на α -адренорецепторы, препараты этой группы обладают β -стимулирующим действием, за счет чего оказывают выраженное бронхорасширяющее, положительное ино-, хроно-, дромо- и батмотропное действие, понижают тонус и ослабляют перистальтику ЖКТ, увеличивают гликогенолиз в печени и других тканях, ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, повышают обмен веществ, вызывают мидриаз, расслабляют мускулатуру матки, повышают тонус сфинктера мочевого пузыря и т.д. Установлено, что внутривенное введение эпинефрина нормотоникам может вызывать рефлекторное замедление ЧСС в связи с увеличением сердечного выброса. Эпинефрин и эфедрин оказывают слабое стимулирующее воздействие на проведение импульсов в нервно-мышечном синапсе. Вследствие их влияния на ретикулярную формацию появляются беспокойство, тревога, тремор, а у больных паркинсонизмом - ригидность мышц. Кроме того, эпинефрин и эфедрин за счет преобладающего влияния на β -адренорецепторы тучных клеток способны тормозить высвобождение гистамина и МРС-А, наблюдаемое при аллергической реакции.

Норэпинефрин - агонист α -адренорецепторов и слабый агонист β_1 -адренорецепторов сердца. Основное фармакологическое действие проявляется повышением тонуса артериол с увеличением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и АД, снижением почечного и печеночного кровотока. В обычно используемых дозах норэпинефрин слабо воздействует на β_1 -адренорецепторы сердца, так как увеличение его доз (когда он бы оказывал большее влияние на β_1 -адренорецепторы) ограничено появлением ишемических изменений в коже, мышцах, почках и других органах. Поэтому в тех дозах, в которых препарат вводят в качестве гипертензивного средства, он не изменяет или умеренно повышает сократимость миокарда, не изменяет или даже снижает ЧСС (рефлекторная реакция в ответ на повышение АД). Норэпинефрин однонаправленно с эпинефрином действует на ЦНС, обмен веществ, гладкомышечные клетки, но степень его эффекта превосходит действие последнего.

Фенилэфрин, этилэфрин, мидодрин оказывают преимущественно прямое стимулирующее действие только на α -адренорецепторы, а на β_1 -рецепторы сердца практически не влияют. Фенилэфрин и этилэфрин также умеренно повышают выброс норадреналина из пресинаптических окончаний. Вызывая повышение АД, препараты этой группы могут приводить к умеренной кратковременной рефлекторной брадикардии. По силе эффекта фенилэфрин уступает эпинефрину и норэпинефрину, но превосходит их по длительности действия. Этилэфрин менее эффективен, чем фенилэфрин.

Допамин стимулирует α -, β - и дофаминовые рецепторы. Выраженность эффекта зависит от дозы: в малых дозах (0,5-2 мкг/кг в 1 мин) препарат влияет преимущественно на дофаминовые рецепторы, что приводит к расширению сосудов почек и кишечника; в более высоких дозах (2-10 мкг/кг в 1 мин) препарат вызывает дополнительно стимуляцию β_1 -адренорецепторов сердца и оказывает не прямое действие за счет ускоренного высвобождения норадреналина. Оба фактора приводят к повышению сократимости миокарда, увеличению работы сердца, возрастанию систолического и пульсового АД при малом изменении диастолического давления. Коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде увеличиваются. В высоких дозах (выше 10 мкг/кг в 1 мин) допамин стимулирует α -адренорецепторы, что приводит к увеличению ОПСС, сужению почечных сосудов,

уменьшению фракции выброса у больных с хронической недостаточностью кровообращения. У людей с нормальной сократимостью миокарда повышаются систолическое и диастолическое АД, сократимость, сердечный и ударный выброс крови. Распределение доз условно и зависит от чувствительности рецепторов, но при этом ступенчатость влияния дофамина на различные рецепторные зоны сохраняется.

Средства, восстанавливающие объем циркулирующей плазмы крови (см. раздел «Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства»).

Растительные общетонизирующие средства: препараты лимонника, женьшеня, заманихи, аралии, элеутерококка, левзеи и пр.

Общетонизирующим действием на ЦНС обладает ряд средств, преимущественно растительного происхождения. Кроме неспецифического общетонизирующего действия на ЦНС, эти лекарственные средства улучшают эндокринную регуляцию и обменные процессы, а также повышают адаптацию организма к неблагоприятным факторам.

В большинстве случаев терапия гипотонии начинается с адаптогенов – средств, стимулирующих ЦНС и активность симпатического отдела ВНС. При наличии заторможенности, апатии, сниженной умственной работоспособности, повышенной сонливости, сопровождающихся головными болями, головокружением, обмороками, детям и подросткам назначают адаптогены растительного происхождения. Обладающие адреномиметическим действием указанные средства способствуют формированию приспособительных реакций путем регуляции равновесия между процессами возбуждения и торможения в коре и подкорковых вегетативных центрах, активизации функций внутренних органов, повышению сосудистого и мышечного тонуса.

К таким растительным средствам относятся: лимонник, аралия, женьшень, левзея, радиола розовая (золотой корень), элеутерококк, заманиха татарник, листья и кора лещины, заячья капуста. Идеальным адаптогеном для детей является корень солодки.

Необходимо помнить о нежелательных эффектах адаптогенов:

— феномен истощения нервной системы при беспорядочном, неконтролируемом приеме;

— повышение артериального давления и психоэмоциональное возбуждение;

— феномен передозировки с развитием парадоксальных реакций;

Адаптогены 1 и 2 групп нежелательно назначать при нарушении сердечного ритма; лимонник противопоказан при внутричерепной гипертензии, женьшень — при кровоточивости.

Адаптогены назначаются 1 раз в сутки в утренние часы в виде настоев, настоек и отваров. Продолжительность курса лечения 3 недели.

Комплексы биологически активных веществ левзеи, китайского лимонника, заманихи, аралии обладают общетонизирующим действием. Препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы розовой и др. растений сочетают общетонизирующий эффект с адаптационными свойствами.

Механизм общетонизирующего и адаптогенного действия пока остается неясным. Предполагается, что в реализации адаптогенного действия играет роль усиление адаптивного синтеза РНК и белков, активности ферментов энергетического обмена и процессов регенерации.

Спектр действия общетонизирующих средств включает прежде всего общетонизирующий эффект, который развивается постепенно и выражается в повышении тонуса и жизнедеятельности организма. В основе общетонизирующего действия лежит активация метаболизма, эндокринной и вегетативной регуляции. Общетонизирующее действие сопровождается усилением аппетита, повышением тонуса полых органов, секреции желез ЖКТ. Помимо этих эффектов отмечается восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение АД и работы сердца. Помимо общетонизирующего для препаратов этой группы характерен не ярко выраженный психостимулирующий эффект. Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и

психической), уменьшении признаков астении и утомления. Этот эффект не сопровождается признаками возбуждения, в т.ч. эйфории. Следует отметить, что проявление и общетонизирующего и психостимулирующего эффектов находится в диапазоне физиологической нормы.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА CYP3A5 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кличова Ф.К.

*Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Бухарского государственного медицинского института, Узбекистан*

Актуальность. Несмотря на достижение медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств, проблема эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность в настоящее время. Целесообразно, что одним из путей повышения эффективной и безопасной фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологию персонализированной (персонифицированной) медицины.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является широко распространенным заболеванием, для которого характерны обострения, снижающие качество жизни пациентов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) признаны основными препаратами для лечения язвенной болезни, в том числе ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Эффективность лечения зависит от ряда факторов, из которых немаловажное значение имеют индивидуальные особенности пациентов, которые заключаются в генетически обусловленной активности ферментов биотрансформации и белков переносчиков, участвующих в процессе транспорта ингибиторов протонной помпы [Сычев Д.А., 2011; Кукес В.Г. и др., 2015]. Полиморфизмы генов системы цитохрома P-450 и гликопротеина P обуславливают высокую вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы у пациентов-носителей данных полиморфизмов.

Ген CYP3A5 кодирует изофермент CYP3A5 цитохрома P450. Изофермент CYP3A5 играет роль в метаболизме ингибиторов протонной помпы, которые являются препаратами первого ряда при лечении язвенной болезни и других лекарств (Megraud F., и соавт. 2003). Исследования показали, что аллельный вариант CYP3A5*3 (A6986G, rs776746) гена CYP3A5 оказывает влияние на скорость метаболизма ингибиторов протонной помпы и других лекарств, следовательно, на их фармакологическое действие (Громова А.Ю. и соавт., 2015).

Изучение влияния носительства полиморфного маркера CYP3A5 у пациентов с язвенной болезнью на эффективность фармакотерапии имеет клиническое значение.

Однако, исследования, посвященные изучению влияния полиморфных вариантов гена CYP3A5 на эффективность лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника, отсутствуют, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Изучение влияния полиморфизма гена CYP3A5 на фармакотерапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника для разработки метода дифференцированного подхода к лечению данной патологии.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами проводится комплексное обследование 70 неродственных больных с ЯБ. Эти больные составят основную группу. Контрольную группу составят 30 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии ЖКТ лица, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачи исследования:

1. Определение уровня присутствия и активности полиморфизма гена CYP3A5 у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстного кишечника;
2. Изучение влияния полиморфизма гена CYP3A5 на фармакодинамику и эффективность препаратов, применяемых для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника;
3. Разработка методов дифференцированного подхода к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника с учетом полиморфизма гена CYP3A5.

Методы исследования. Будут использованы следующие методы исследования:

- клиничко-инструментальные (обследование больных, проведение ФГДС);
- лабораторные (проведение генетических тестов для выявления полиморфизма гена CYP3A5 у больных с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника);
- статистические (использование специальных компьютерных программ статистической обработки данных для определения коэффициента Стьюдента).

Заключение. Таким образом, на основании выполненных ранее работ, можно сделать вывод, что генетическая принадлежность организма имеет огромное влияние на эффективность и безопасность применяемой фармакотерапии. Используя полиморфизма генов на фармакотерапию язвенной болезни можно разработать дифференцированный подход к лечению данной патологии у каждого больного, уменьшая таким образом затраты на повторные курсы лечения и риска возникновения побочных действий.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Кличова Ф.К¹, Ибрахимов Ш.Ф².

*Бухарский Государственный Медицинский Институт¹
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт²*

Актуальность. Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Новизна данного исследования является в том, что впервые будет изучаться влияния полиморфизмов генов CYP2C19, CYP3A5 и MDR-1 на фармакокинетику и эффективность препаратов, применяемых для лечения язвенной болезни, а также разработка методов персонализации фармакотерапии данной патологии с учетом генетических маркеров.

Цель исследования. Оценка значения полиморфизма генов на фармакотерапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника для разработки метода дифференцированного подхода к лечению данной патологии.

Материалы и методы. Будут изучены 70 больных с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника, постоянно проживающих в Бухарской области Узбекистана.

Методы исследования. Будут использованы следующие методы исследования:

- клиничко-инструментальные (обследование больных, проведение ФГДС);
- лабораторные (проведение генетических тестов для выявления полиморфизма генов у больных с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника);
- статистические (использование специальных компьютерных программ статистической обработки данных для определения коэффициента Стьюдента).

Задачей данного исследования является анализ имеющихся данных о распространенности полиморфизма генов CYP2C19, CYP3A5 И MDR-1 и их сопоставление с результатами генотипирования у больных ЯБ, проживающих в Бухарской области. Также

целью является экономическое обоснование необходимости включения методики выявления полиморфизма генов в стандарт обследования больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, как критерий персонафицированного подхода к выбору фармакотерапии.

Заключение. Таким образом, на основании выполненных ранее работ, можно сделать вывод, что использование полиморфизма генов на фармакотерапию язвенной болезни можно разработать дифференцированный подход к лечению данной патологии у каждого больного, уменьшая таким образом затраты на повторные курсы лечения и риск возникновения побочных действий за счет снижения вероятности лекарственного взаимодействия у лиц.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ α -ЦИАНОТИОЦЕТАМИДА, В ТЕСТЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

д.м.н. М.В. Корокин ¹, И.В. Бибик ²

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»

² ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Актуальность. В современном мире наблюдается чрезвычайно широкое применение нестероидных противовоспалительных средств во всех областях медицины, что во многом обусловлено уникальным сочетанием свойств – анальгетических, противовоспалительных, жаропонижающих и дезагрегантных. Причиной столь высокой распространенности НПВС является безрецептурная реализация в аптечных сетях и использование данных препаратов в качестве самолечения. Десятки миллионов человек в мире ежедневно принимают НПВС, причем в 2/3 случаев – без врачебного назначения и контроля.

Общеизвестно, что безопасных лекарств не существует, но НПВП занимают особое место как лидирующие по частоте побочных эффектов (группа А) средства. Так, с каждым годом увеличивается число госпитализаций и смертей, связанных с осложнениями терапии НПВП: до 60% лиц, госпитализированных с желудочными кровотечениями, указывают на предварительный различной продолжительности прием НПВП. Основной причиной смерти от кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта признана гастропатия, возникшая вследствие приема НПВП: только в США регистрируется более 100 000 госпитализаций в год и более 10 000 смертей в год. Вышеперечисленные факторы определяют высокую медико-социальную значимость проблемы безопасной фармакотерапии современными противовоспалительными препаратами. А это, в свою очередь, диктует крайнюю необходимость поиска новых потенциальных НПВС с высокими эффективностью и профилем безопасности. В ранее проведенных исследованиях нами были обнаружены выраженные антипиретические, противовоспалительные и анальгетические свойства отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида.

Цель исследования. Определение острой пероральной токсичности *in vivo* производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами **TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 и OC05184.**

Материалы и методы. Для исследований использовались вышеуказанные образцы производных α -цианотиоацетамида. Определение острой пероральной токсичности проводили на 63 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test №423:2001,

IDT). До начала исследования на протяжении 5 дней осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Крысы были распределены на 6 опытных, по количеству исследуемых производных α -цианотиоацетамида, и контрольную группы. Исследуемые соединения вводились однократно внутрижелудочно из расчета 50, 300 и 2000 мг/кг. Минимальную дозировку (5 мг/кг), указанную в Стандарте, не вводили, поскольку в ранее проведенных исследованиях биологической активности этих соединений на 245 крысах разного пола, признаков токсичности обнаружено не было. При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата, ежедневно в течение последующих 14 дней.

Результаты и обсуждение. О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Нами не было зафиксировано ни одного случая гибели крыс ни на одной из указанных дозировок за 14-дневный период наблюдения после внутрижелудочного введения препаратов. Все животные контрольных и опытных групп были активными с сохраненным аппетитом и потребностью в воде. Даже введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридона и гексагидрохинолина с лабораторными шифрами **TD0364**, **TD0353**, **TD0351**, **CV036** и **CV125** характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ульцерогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной токсичности является нецелесообразным. Соединение с лабораторным шифром **OC 05184** после внутрижелудочного введения в дозе 2000 мг/кг привело к гибели всех крыс в группе в течение первых 12 часов. На протяжении этого времени животные были заторможены, с 4 часа находились в боковом положении, не принимали воду и корм. Введение образца **OC 05184** в дозировке 300 мг/кг не привело к гибели животных на протяжении 2 недель. Более того, никаких признаков токсичности с первых минут внутрижелудочного введения в этой дозировке нами не было зарегистрировано.

Заключение. Пять исследуемых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов с шифрами **TD0364**, **TD0353**, **TD0351**, **CV036** и **CV125** относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности, $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг). Соединение с лабораторным шифром **OC 05184** относится к 4 классу токсичности, $LD_{50} \geq 1000$ мг/кг.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Корокин Михаил Викторович; MKorokin@mail.ru; +389290038683

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ)

Кондратьев А.В.¹, к.м.н., Шульмин А.В.², д.м.н.,
Шнайдер Н.А.³, д.м.н., Петрова М.М.¹, д.м.н.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

²УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет", кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, Минск, Белоруссия

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучение проблемы менеджмента головной боли (ГБ), в том числе эффективности и безопасности фармакотерапии ГБ среди жителей закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) Железногорск Красноярского края с использованием опросника HURT.

Материал и методы. Проведение настоящего исследования одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол №76/2016 от 04.05.2017) и выполнено в рамках НИР «Организация медицинской помощи взрослым больным с первичной головной болью и разработка новых технологий её профилактики с позиций персонализированной медицины», протокол утверждение № 3 от 22.07.17.

Для изучения проблем менеджмента ГБ и эффективности фармакотерапии ГБ нами использовался опросник HURT (Questionnaire of Headache Under-Response to Treatment, англ.), разработанный организацией Lifting The Burden of The Global Campaign against Headache и опубликованный на её официальном сайте. 4-й, 5-й, 6-й и 7-й вопросы опросника позволяют оценить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

За период 2015-2017 гг. анонимно анкетировано 520 жителей, ЗАТО Железногорск Красноярского края, обратившихся в поликлиники №1 и №2 ФГБУЗ Клиническая больница №51 ФМБА России по любому поводу, в том числе при прохождении предварительных и периодических медосмотров или при осмотрах перед донорской кровосдачей. Из 520 участников мужчины составили 201 (38,65% ± 2,14%) человек, женщины 319 (61,35% ± 2,14%) человек. Средний возраст участников анкетирования составил 45,64 ± 0,63 лет, Me (P₂₅;P₇₅) = 45 (34;55,7) лет. Межгрупповые различия по возрасту и полу в общей выборке были статистически незначимыми (p<0,05).

Результаты.

76,35% пациентов из общей выборки страдали ГБ, а ГБ частотой 6 и более дней в месяц беспокоят 17,69% жителей, ЗАТО Железногорск.

На четвёртый вопрос «Сколько дней в прошлом месяце Вы принимали препараты для облегчения ГБ (не считая профилактического лечения)?» примерно равные количества граждан ответили: «ни одного» - 37,88% и «1-4 дня» - 39,23%. У 10,58% опрошенных этот показатель составил более 10 дней. Более 16 дней в месяц лекарственные препараты для лечения ГБ принимали 5% опрошенных, что с высокой вероятностью позволяет нам предположить у этих пациентов осложнение в виде лекарственно-индуцированных ГБ (ЛИГБ).

Так, среди пациентов, страдавших ГБ в течение 6-16 дней в месяц анальгетики 10 и более дней в месяц принимали более трети (35%) опрошенных, а среди пациентов, страдавших ГБ 16 и более дней в месяц анальгетики принимали 16 и более дней в месяц две трети (65,63%) опрошенных.

Анализируя зависимость частоты встречаемости ГБ среди жителей ЗАТО Железногорск от пола опрошенных, обращает на себя внимание, что женщины, по сравнению с мужчинами, чаще страдали ГБ, что составило 84,01% против 64,18% соответственно. В целом, женщины имели более высокий риск ЛИГБ, поскольку частота встречаемости ГБ 6–16 дней в месяц составила у женщин 12,85% против 9,45% у мужчин, а частота 16 дней в месяц и более – 7,84% против 3,48% у мужчин.

По результатам ответов на 4 вопрос приверженность к медикаментозной терапии в рамках самолечения была выше у женщин, по сравнению с мужчинами (69,28% и 50,75% соответственно). При этом, приём анальгетиков 10 и более дней в месяц отметил 12,23% женщин против 7,96% мужчин.

На пятый вопрос «Когда Вы принимаете препарат от ГБ, одной дозы достаточно, чтобы снять боль и не допустить её возобновления?» более половины (59,62%) опрошенных ответили: «всегда» и «часто». Однако, 12,88% опрошенных ответили: «редко», а 8,85% – «никогда». Таким образом, у 21,73% выявленных по анкетированию больных ГБ проводимая фармакотерапия была мало- или неэффективной, что так же может быть обусловлено недооценкой и низкой выявляемостью ЛИГБ среди жителей ЗАТО Железногорск.

На шестой вопрос «Вы чувствуете контроль над Вашими ГБ?» значительная часть опрошенных (40,38%) ответили «всегда», 11,15% – «редко», 14,42% – «никогда». Таким

образом, около трети выявленных лиц с ГБ (28,57%) не удовлетворены проводимой фармакотерапией ГБ и не чувствуют возможности контроля ГБ.

На седьмой вопрос «Вы избегаете или задерживаете принятие лекарства от ГБ, потому что Вам не нравятся его побочные эффекты?» наиболее частыми были ответы «никогда» и «редко» – в 38,08% и 22,5% соответственно. При этом 16,73% участников анкетирования ответили «часто» и «всегда». Таким образом, достаточно большое количество выявленных больных с ГБ нуждаются в коррекции лечения в связи с НПР, ассоциированными с длительным приёмом анальгетиков.

Статистически значимых различий в женской и мужской подвыборках при анализе самооценки пациентами фармакотерапии ГБ не выявлено.

Выводы

В целом, 76,35% пациентов из общей выборки страдали ГБ, а ГБ частотой 6 и более дней в месяц беспокоят 17,69% жителей ЗАТО Железнодорожск. По количеству дней с ГБ, по количеству дней приёма анальгетиков женщины статистически значимо ($p < 0,05$) преобладают над мужчинами. Более 50% жителей нуждаются в специализированной медицинской помощи по поводу ГБ. ЛИГБ страдают 5% участников анкетирования, что коррелирует и несколько превышает данные мировой и отечественной литературы (1-2%). У 21,73% выявленных больных ГБ проводимая фармакотерапия мало- или неэффективна. Четверть лиц с ГБ (25,58%) не чувствуют возможности контроля ГБ, что увеличивает тревожность, усугубляет ГБ, повышает риск ЛИГБ. Достаточно большое количество больных (16,73%) нуждаются в коррекции фармакотерапии в связи с НПР, ассоциированными с длительным приёмом анальгетиков.

ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫЕ ПИРИДИНЫ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ОСТРОМ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ

Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А.,
Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»*

Научный руководитель – д.м.н., проф. Бибик Е.Ю.

Актуальность: Проблема токсических поражений внутренних органов, и прежде всего печени, вследствие потребления высоких дозировок лекарственных средств является важнейшей проблемой клинической медицины.

Научная новизна: Поиск новых потенциальных гепатопротекторов в ряду замещенных ди- и тетрагидропиридинов, относящихся к малотоксичным соединениям ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг) в опытах по острой пероральной токсичности, что подтвердило результаты ранее проведенного предикторного анализа *in silico*.

Цель исследования: Скрининг частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели острого тетрациклинового гепатита.

Материалы и методы: Исследование проведено на 80 лабораторных белых беспородных крыс-самцах массой 180-210 г, на экспериментальной модели острого медикаментозного поражения печени (при внутрижелудочном введении тетрациклина гидрохлорида в дозе 1000 мг/кг на протяжении 5 суток). Для исследования использовались 6 новых замещенных ди- и тетрагидропиридинов с шифрами **CV042, CV043, CV046, CV047, CV080, CV146**. Крысы были разделены на десять групп: первая – интактная, вторая – контрольная (животные с тетрациклиновым гепатитом), третья группа сравнения (получали тиотриазолин в дозе 50 мг/кг), четвертая группа сравнения (карсил в дозе 100 мг/кг соответственно). Крысы опытных групп (с пятой по десятую) получали образцы

исследуемых производных пиридина в дозе 2,5 мг/кг. После окончания эксперимента на шестые сутки был произведен забор крови из бедренной вены. Стандартными методиками на спектрофотометре SOLAR PM 2111 определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и тимоловую пробу.

Результаты и их обсуждения: Скрининговые исследования шести частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели острого тетрациклинового гепатита при применении их в дозе 2,5 мг/кг показали высокую гепатопротекторную и детоксицирующую активность у всех соединений. Они стабилизируют уровень биохимических показателей крови, удерживая их на уровне нормы в условиях гепатотоксичности, индуцированной применением высоких дозировок тетрациклина *in vivo*.

Выводы: Учитывая результаты проведенных ранее исследований на моделях острого тетрациклинового и сочетанного парацетамольно-алкогольного гепатитов, а также результатов тестов про острой пероральной токсичности, их следует считать перспективными в плане дальнейших доклинических исследований.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ: ПРИМЕНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ БИРСА

Хазиахметова В.Н., Максимов М.Л. ,
Абакумова Т.Р., Шикалева А.А., Алесандрова Э.Г.

*КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
ФГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет»*

Критерии Бирса® (AGS Beers Criteria®) Американского общества гериатрии (AGS) широко используется практикующими врачами, педагогами, исследователями, организаторами здравоохранения. С 2012 года через каждые три года AGS обновляет список критериев.

Критерии Бирса - это точный список потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ПНЛ), которые обычно лучше избегать у пожилых пациентов в большинстве случаев или в определенных клинических ситуациях.

Для обновления 2019 года, междисциплинарная группа экспертов рассмотрела доказательства, опубликованные с момента последнего обновления (2015), чтобы определить, должны ли быть добавлены новые критерии или нужно изменить, удалить существующие критерии в соответствии с появлением новых существенных доказательств.

Каждый из пяти типов критериев в обновлении 2015 года были сохранены и в 2019: 1) лекарственные средства (ЛС), которые потенциально являются нежелательными для пожилых; 2) ЛС, которые обычно следует избегать пожилым пациентам, страдающим определенными заболеваниями; 3) ЛС, которые следует использовать у пожилых с осторожностью; 4) лекарственные взаимодействия 5) регулировка дозы ЛС в зависимости от функции почек.

Цели обновления Критериев Бирса 2015

Конкретная цель состояла в том, чтобы обновить критерии Бирса 2015, используя всесторонний систематический анализ и оценку доказательств о проблемах, связанных с лекарствами, а также побочных эффектах у лиц пожилого возраста. Стратегии для достижения этой цели заключались в следующем:

- Включить новые данные о ПНЛ, сравнить с Критериями Бирса 2015 года и доказательства относительно новых критериев или изменений существующих критериев, рассматриваемых для обновления 2019 года.
- Оценить силу и качество каждого утверждения ПНЛ на основе уровня доказательств и рекомендаций.

- Создать междисциплинарную группу из 13 экспертов в области гериатрической помощи и фармакотерапии, которые будут применять модифицированный метод Дельфи, основанный на систематическом анализе и оценке, для достижения консенсуса по обновленной версии 2019 года.

- Включить исключения в Критерии Бирса, которые комиссия сочла клинически целесообразными. Эти исключения будут разработаны, чтобы сделать критерии более индивидуализированными для клинической практики и быть более актуальными в разных условиях оказания медицинской помощи.

Предназначение критериев Бирса

Основной целевой аудиторией для Критериев Бирса являются практикующие врачи. Критерии предназначены для использования во всех амбулаторных и стационарных условиях оказания медицинской помощи (кроме хосписа и паллиативной помощи) у пациентов 65 лет и старше. Также широко используют критерии Бирса потребители, исследователи, провизоры, менеджеры по компенсациям и льготам, регуляторы и политики.

Цель Критериев Бирса - улучшить выбор лекарственных средств; обучение врачей и пациентов; уменьшение побочных эффекты ЛС, а также служить инструментом для оценки качества медицинской помощи, стоимости и моделей потребления лекарств пожилыми людьми.

Как и в случае ранее опубликованных Критериев Бирса, цель обновления 2019 года - это улучшение ухода за пожилыми людьми за счет снижения воздействия ПНЛ, которые имеют неблагоприятный баланс преимуществ и вреда по сравнению с альтернативными вариантами лечения. Это достигается путем использования Критериев Бирса, как образовательного инструмента и как меру качества - два применения, которые не всегда согласованы - и группа экспертов рассмотрела и активно обсудила оба варианта. Критерии Бирса не предназначены для карательного применения. Решения о назначении лекарств не всегда четко определены, и врачи должны учитывать множество факторов, в том числе и прекращение приема лекарств, которые больше не указаны. Показатели качества должны быть четко определены, легко применяться и измеряться с помощью ограниченной информации, и, таким образом, хотя они и полезны, они не могут в полной мере отличать надлежащий и ненадлежащий уход. Периодический анализ доказательств, проведенный группой экспертов, выявил подгруппы лиц, которые должны быть освобождены от определенного критерия или к которым должен применяться конкретный критерий. Такой критерий не может быть легко применен как мера качества, особенно когда подгруппы не могут быть легко идентифицированы через структурированные и легко доступные электронные базы данных о здоровье. Например, комиссия считала, что рамки критериев не должны расширяться, так как включить всех взрослых 65 лет и старше в одну подгруппу нельзя, потому что только определенные подгруппы имеют неблагоприятное соотношение пользы и вреда для лекарственного средства, или наоборот, когда значительная подгруппа пожилых людей могут быть подходящими кандидатами для лекарств. Несмотря на прошлые и нынешние усилия по претворению критериев в жизнь, на практике и в политике продолжают преобладать некоторые споры и мифы об их использовании. Комиссия рассмотрела эти проблемы и мифы, написав сопроводительную статью к обновлению критериев Бирса 2015 года и короткую статью к обновлению 2019 года, которая остается лучшим способом информирования пациентов, компаний-поставщиков и системы здравоохранения по вопросам использования (и не использования) 2019 критериев Бирса [Steinman MA, Beizer JL, DuBeau CE, et al. How to use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria: a guide for patients, clinicians, health systems, and payors. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(12):e1-e7.].

МЕТОДЫ

Методы, используемые для 2019 обновления Критериев Бирса были аналогичны тем, которые использовались в 2015 году, с дополнительным акцентом на расширение строгости процесса анализа и обобщения фактических данных.

Эти методы были основаны на рекомендациях GRADE для разработки клинических рекомендаций и согласуются с рекомендациями Национальной медицинской академией США.

СОСТАВ КОМИССИИ

Экспертами обновления Критериев Бирса 2019 были: 13 специалистов, включая врачей, фармацевтов и медсестер, каждый из которых участвовал в обновлении 2015 года. Члены группы имели опыт работы в различных условиях практики, включая амбулаторную помощь, уход на дому, неотложную помощь в больнице, учреждение с квалифицированным медицинским уходом и долгосрочным уходом. К тому же, в состав группы входили представители Центров программы медицинского страхования пожилых людей, Национального Комитета по обеспечению качества и Качественный Альянс аптек. Потенциальные конфликты интересов были раскрыты в начале процесса и перед каждым полным комиссионным составом. Участники дискуссии были отстранены от обсуждения в областях, в которых у них был потенциальный конфликт интересов.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Поиск литературы проводился в PubMed и Кокрановской библиотеке с 1 января 2015 года по 30 сентября 2017.

Поисковые термины для каждого критерия включали индивидуальные лекарственные препараты, классы лекарств, конкретные условия и их комбинации, каждый из которых был сфокусирован на «побочных эффектах лекарственного средства» и «побочных реакциях на лекарственные средства».

Считается, что некоторые лекарства имеют низкий уровень использования (например, мепробамат и центральные α -агонисты антигипертензивных средств, кроме клонидина) или более не доступные в США, были исключены из поиска литературы. Поиск целевых контролируемых клинических испытаний, наблюдательных исследований и систематических обзоров, и мета-анализов, с фильтрами для участников, 65 лет и старше, проводился на английском языке. Клинические обзоры и руководства были также включены, чтобы обеспечить контекст. Отчеты о случаях, серии случаев, письма редактору, и редакционные статьи были исключены.

Поиск выявил 17 627 ссылок; 5403 тезисов были отправлены экспертам для рецензирования, из которых 1422 ссылки были отобраны для полнотекстового анализа. Из них 377 статей были обобщены в таблицы доказательств, в том числе 67 систематических обзоров и/или мета-анализов, 29 контролируемых клинических испытаний и 281 наблюдательных исследований.

ПРОЦЕСС РАЗРАБОТКИ

В период с февраля 2016 года по май 2018 года группа провела серию видеоконференций и 1 личную полудневную встречу.

Кроме того, комиссия была разделена на четыре рабочие группы, каждая из которых делилась на подмножество критериев. Процесс разработки начался с запроса идей от участников дискуссии о критериях, которые следует изучить для дополнения, изменения или удаления. Каждая рабочая группа провела анализ и обобщение фактических данных для своего подмножества критериев, организуя видеоконференции и общение по электронной почте.

Чтобы единообразно вести процесс выбора, анализа и обобщения доказательств, каждая рабочая группа предприняла упражнение, чтобы определить приоритет, какие клинические результаты, показания и группы сравнения будут наиболее важными при рассмотрении доказательств для каждого критерия (т. е. «желаемое доказательство» для проверки каждого критерия). Эти обсуждения не считались обязательными, но руководство по ведению обзора и обобщению доказательств были сосредоточены на том, что было бы наиболее клинически значимым.

Каждая рабочая группа рассмотрела тезисы из литературных поисков критериев в своей сфере деятельности и совместно выбрала подмножество для полнотекстового обзора.

Этот процесс отбора учитывал методологическое качество каждого исследования, его значимость для пожилых людей и его соответствие желаемым доказательствам, указанным выше. Изучив полный текст каждой выбранной статьи, рабочая группа консенсусом решила, какие статьи представляют наилучшие имеющиеся доказательства, основываясь на балансе этих же трех ключевых критериев (методологическое качество, актуальность для пожилых людей и соответствие желаемым доказательствам)

Особый акцент был сделан на выбор систематических обзоров и мета-анализов при наличии, потому что нехватка ресурсов препятствует проведению этих видов комплексного анализа. В общем, исследование считалось актуальным для пожилых людей, если средний возраст участников был старше 65 лет, и особенно актуально, если большинство или все участники были старше, чем этот возрастной порог.

Статьи, содержащие лучшие доступные доказательства, были отобранные сотрудниками AGS в таблицы доказательств. Эти таблицы приведены с расчетами участников и результатами каждого исследования и определены маркерами методологического качества GRADE и AMSTAR. Рабочие группы затем синтезировали доказательства для каждого критерия по данным литературы от 2015 до 2017 годов на основе принципов GRADE и рекомендаций Американского колледжа в рамках классификации доказательств для врачей таблица 1 (см. Приложение).

Используя данные литературы с 2015 до 2017гг, доказательств, выводов из предыдущих обновлений в 2012 и 2015 годах, а также клинического суждения, каждая рабочая группа предоставила в полном объеме свои выводы и предложения для изменения (или отсутствия изменений) к критериям, с последовавшей дискуссией. Для большинства критериев был достигнут консенсус, чтобы оставить существующий критерий от 2015 г без изменений, чтобы изменить его, чтобы удалить его полностью, или добавить новый критерий. Потенциальные изменения заключались в добавлении ЛС в критерии, рекомендации, обоснования, качество доказательств, и силу рекомендации. Как отмечено в руководящих принципах GRADE, рейтинги силы рекомендаций включают в себя различные соображения, в том числе мнения экспертов, клинические суждения и контекст, и, следовательно, не всегда соответствуют качеству доказательств. После обсуждения предложенных изменений, провели анонимный метод Delphi (используется для установления консенсуса комиссии), который включает шкалу Лайкерта, состоящую из пяти пунктов с вариантами ответов от «категорически не согласны» до «полностью согласны». Как правило, критерии «согласны» или «полностью согласны» с оценками более 90% участников дискуссии были включены. Остальные были возвращены для группового обсуждения с окончательными решениями на основе консенсуса.

В дополнение к изменениям, сделанным на основе доказательств, комиссия определилась с несколькими модификациями для улучшения ясности и удобства использования критериев Бирса. Они включали удаление ряда лекарственных препаратов, которые используются только в редких случаях. Эти удаления не следует интерпретировать как оправдывающее использование этих лекарств, а скорее предназначены для «очищения» критериев Бирса и не отвлекают от информации о наиболее часто используемых препаратах.

В отдельных случаях комиссия изменила формулировку определенных критериев, рекомендаций, обоснований и заключений, внесла ясность, чтобы избежать возможных неправильных толкований.

Окончательный набор критериев был рассмотрен Исполнительным комитетом AGS и Комитетом по уходу за пожилыми людьми, впоследствии был выпущен для общественного обсуждения. Комментарии были запрошены от широкой общественности и 39 медицинских организаций. Они были приняты в течение 3-недельного периода с 13 августа 2018 года, до 4 сентября 2018. В общей сложности 244 комментария были получены от 47 лиц (79 комментариев), 6 фармацевтических компаний (10 комментариев) и 22 экспертных организаций (155 комментариев).

Все комментарии были рассмотрены и обсуждены группой и предлагаемые изменения в критериях были переданы всей группе экспертов для окончательного утверждения.

Важные изменения в «Потенциально нежелательные лекарства для пожилых людей» 2019 года, по сравнению с 2015

Таблицы 2–6 (см. Приложение) показывают критерии 2019 года. В таблице 7 (см. Приложение) перечислены препараты с сильными антихолинергическими свойствами, которые иногда упоминаются в таблицах 2-6. По сравнению с критериями 2015 года, несколько препаратов были удалены из Таблицы 2 (см. Приложение, лекарства, которые потенциально неуместны у большинства пожилых (ПНЛ)), таблицы 3 (см. Приложение, лекарства, которые потенциально не подходят для пожилых (ПНЛ) с определенными заболеваниями), и Таблицы 4 (см. Приложение, лекарства, которые следует использовать с осторожностью).

В некоторых случаях рекомендация была удалена полностью, потому что комиссия решила, что проблема, связанная с препаратами для пожилых, была недостаточна специфична (например, использование стимулирующих препаратов у пациентов с бессонницей или отказ от препаратов, которые могут снизить судорожный порог у больных с эпилепсией). Эти удаления не подразумевают, что эти лекарства в настоящее время считаются безопасными для пожилых; скорее, они были сделаны, чтобы помочь оптимизировать критерии Бирса и сосредоточиться на лекарствах, особенно проблематичных для пожилых людей.

Антагонисты H_2 -рецептора были удалены из списка «избегать» у пациентов с деменцией или когнитивными нарушениями. Это связано с тем, что доказательства неблагоприятных когнитивных эффектов в этих условиях слабы, поэтому, комиссия выразила обеспокоенность тем, что пересечение этого критерия с еще одним критерием (который препятствует длительному использованию ингибитора протонного насоса в отсутствие сильных доказательств) чрезмерно ограничит терапевтические возможности для пожилых людей с деменцией и гастроэзофагеальным рефлюксом или аналогичными заболеваниями. Тем не менее, антагонисты H_2 -рецепторов остаются в критериях «избегать» у пациентов с делирием. К тому же, формулировка этого критерия была изменена, чтобы подтвердить, что небензодиазепиновые, снотворные - агонисты бензодиазепиновых рецепторов (т. е. «препараты Z»: золпидем, эзопиклон и залеплон) следует избегать у пожилых людей с делирием.

Два препарата с сильными антихолинергическими свойствами пириламид и метскопаламин, были добавлены в список антихолинергических препаратов, которые следует избегать. Изменения в критериях сердечно-сосудистых препаратов включают незначительные обновления в обоснованиях и небольшие изменения, чтобы разъяснить рекомендации по избеганию дигоксина в качестве первой линии терапии при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности (Таблица 2; см. Приложение). Обоснование избегания скользящей шкалы инсулина было пересмотрено с целью уточнения его смысла и целей (Таблица 2). Глимепирид был добавлен в список препаратов сульфонилмочевины, так как он обладает большим риском развития тяжелой длительной гипогликемии (Таблица 2). Продолжительность использования метоклопрамида должна соответствовать инструкции (Таблица 2). Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) были добавлены в список препаратов, которые следует избегать пациентам с падениями и переломами в анамнезе (Таблица 3). Следуя принципу, который применяется ко всем критериям, комиссия признает, что могут быть ситуации, когда СИОЗСиН, как и другие антидепрессанты, а также и другие лекарства, перечисленные в этом критерии, могут быть подходящими для людей с историей падений или переломов, исходя из потенциальных преимуществ и отсутствия более безопасных альтернатив. После рассмотрения и обсуждения доказательства антипсихотических ЛС для лечения психоза у пациентов с болезнью Паркинсона, комиссия решила удалить арипипразол, как предпочтительный, и добавить

пимавансерин. Таким образом, Критерии Бирса 2019 года признают, что кветиапин, клозапин и пимавансерин являются исключениями из общей рекомендации «Избегать всех антипсихотиков у пожилых людей с болезнью Паркинсона» (Таблица 3; см. Приложение). Тем не менее, ни один из этих трех препаратов не приближается к идеальному, имеются минусы либо в эффективности, либо в безопасности.

Критерии лекарств, которые следует избегать у пожилых с сердечной недостаточностью, были реорганизованы, чтобы добавить клинический нюанс, основанный на доказательствах, других рекомендациях и клинических соображениях. Обновление рекомендаций заключается в том, что недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, следует избегать у пожилых людей, у которых имеется сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы циклооксигеназы-2(иЦОГ-2), тиазолидиндионы («глитазоны») и дронедазон следует использовать с осторожностью у пожилых людей с сердечной недостаточностью.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА КАРОЛИ

Кропова О.Е., к.м.н. Шиндина Т.С., д.м.н. Александрова Е.Б.

ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ

Болезнь и синдром Кароли, заболевание печени, относящееся к группе редких болезней. Терминология (определение)

а) «Врожденное сегментарное, мешотчатое расширение внутрипеченочных протоков без других гистологических изменений печени» – болезнь Кароли.

б) Болезнь Кароли часто сочетается с врожденным «фиброзом печени» и тогда это состояние называется – синдром Кароли.

Оба заболевания развиваются в следствие сходных нарушений формирования эмбриональной протоковой пластинки на разных уровнях билиарного дерева. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Обусловлено врожденной аномалией внутрипеченочных желчных протоков. Симптомы заболевания неспецифичны и обусловлены прогрессирующим поражением печени.

В настоящем сообщении представлен клинический случай синдрома Кароли, с быстрым прогрессированием заболевания, который наблюдался в ФГБУ Поликлиника №5 УДП РФ.

Болезнь Кароли (БК, Caroli's disease, CD) – редкая врожденная аномалия внутрипеченочных желчных протоков, характеризующаяся их эктазией и дилатацией, которая может включать желчный тракт в локализованной или мультифокальной форме [1, 3, 4]. Чаще встречаются у лиц мужского пола. Манифестировать может в любом возрасте, но более характерно в детском и подростковом периоде жизни. В настоящее время эта патология включена в 5-ю группу по классификации Todani заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, и впервые была описана французскими гастроэнтерологами Жак Кароли и др. в 1958 году [1,2].

В настоящее время описывается два типа БК. Тип I, или простой, состоит из изолированных кистозных дилатаций внутрипеченочных желчных протоков. Тип II (комплексный), известный как синдром Кароли (то есть БК с врожденным фиброзом печени), связан с фиброзом или циррозом печени, портальной гипертензией [6, 7, 8]. БК II типа может сопровождаться холангиокарциномой, камнями во внутрипеченочных протоках, холангитом, кистами поджелудочной железы, кистозным заболеванием почек [9].

Клинические проявления заболевания не специфичны, и могут проявляться:

- тяжестью в правом подреберье
- кожным зудом

- желтухой
- рецидивирующими приступами холангита
- при прогрессировании заболевания, на фоне развития цирроза печени, формируется асцит, болезнь может осложниться кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода

Клинические проявления зависят от выраженности поражения печени

Диагностика БК и синдрома Кароли (СК) осуществляется с помощью:

1. Холангиографии (золотой стандарт)
2. МРХПГ
3. КТ
4. УЗИ
5. Ядерной сцинтиграфии [1,4,8,9]

Дифференциальная диагностика БК и СК проводится с такими заболеваниями как:

- первичный склерозирующий холангит;
- рецидивирующий гнойный холангит;
- поликистозное заболевание;
- первичный билиарный цирроз печени [1,4,8,9]

Лечение:

1. Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) - лечение и предотвращение будущих эпизодов первичного гепатиколитиаза и холангита;
2. Эндоскопическое лечение (редкий вариант лечения, ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией и с установкой стента, в сочетании с приемом УДХК; используется при развитии холедохолитиаза);
3. Хирургическая резекция (частичная гепатэктомия, лобэктомия) - остается предпочтительным выбором для сегментарного или одностороннего поражения печени при болезни Кароли без риска иммуносупрессии, связанной с трансплантацией печени;
4. Трансплантация печени (единственный способ лечения, доступный для пациентов с БК, которая не ограничена одним сегментом или долей печени) [1,2,8,9]

Клинический случай.

Пациентка К. 50 лет.

Впервые, в 46 лет, при диспансерном обследовании в поликлинике предъявила жалобы на дискомфорт в правом подреберье, общую слабость, быструю утомляемость, легкий зуд кожи. Проведено обследование: состояние оценено как удовлетворительное, осмотр: кожные покровы и склеры иктеричны, живот мягкий, безболезненный, печень + 13-15 см из под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась, стул, диурез в норме.

Лабораторно-инструментальное обследование.

Общий анализ крови: гемоглобин 118г/л, СОЭ-34. Биохимический анализ крови: общий билирубин 65,8 мкмоль/л, прямой билирубин 20,1 мкмоль/л, ЩФ 1210 Е/л. УЗИ брюшной полости (впервые): гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, множественные кисты печени, взвесь в желчном пузыре. С учетом данных осмотра, лабораторно-инструментальных исследований окончательного диагностического заключения высказано не было и пациентка была госпитализирована в стационар, для дообследования и лечения.

При дообследовании в стационаре выставлен диагноз: первичный билиарный цирроз печени, серонегативный. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Поликистоз печени. Назначен курс инфузионной терапии, урсодеоксихолевой кислоты из расчета 20мг на кг (1750мг в сутки). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего состояния: уменьшился кожный зуд, снизилось СОЭ, снизились показатели общего и прямого билирубина, ГГТП и ЩФ.

Далее пациентка регулярно наблюдалась в поликлинике с контролем анализов крови и УЗИ, постоянно принимала УДХК 1750мг в сутки, проходила стационарное лечение с положительной динамикой.

При контрольном обследовании через 3 года: УЗИ впервые установлена киста поджелудочной железы и множественные кисты почек, анемия (умеренная) продолжала

сохраняться; по\вилась лейкопения и тромбоцитопения; биохимия крови – сохранялся умеренный цитолиз и холестаз. Продолжался прием УДХК 1750мг в сутки.

Через 4 года от начала заболевания, отмечается резкое прогрессирование заболевания: нарастание общей слабости, быстрая утомляемость, усиление кожного зуда, снижение диуреза. При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы иктеричные, печень увеличена +13-15см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется, отмечаются отеки голеней, диурез отрицательный (-100мл), стул в норме.

При лабораторном исследовании в ОАК гемоглобин 118г/л, тромбоциты 131, лейкоциты 8,2e/мл, эритроциты 3,97e/л, СОЭ 13мм/ч; биохимический анализ крови: АЛТ 46 (норма до 50 Е/л), АСТ 85,8 (норма до 38 Е/л), общий билирубин 363,25 (норма до 21 мкмоль/л), прямой билирубин 227,56 (норма менее 5 мкмоль/л), ЩФ 542 (норма до 258 Е/л), ГГТП 59 (норма до 61 Е/л). УЗИ брюшной полости – множественные кисты печени, спленомегалия, расширение селезеночной вены, киста поджелудочной железы, кисты левой почки.

Пациентка госпитализирована в стационар.

При дообследовании в стационаре, на КТ множественные кисты печени, максимальные размер до 60мм, контуры печени ровные, селезенка увеличена 16x60x127мм, расширение селезеночной вены до 16мм, в левой почке киста 35x28мм. ЭГДС – эрозивный гастрит, язва субкардиального отдела желудка, сдавление передней стенки антрального отдела желудка извне (проведен курс терапии, при контроле ЭГДС эрозии эпителизировались, язва зарубцевалась). ФКС – хронический колит. В ОАК сохранялись признаки анемии, тромбоцитопении, в б/х крови (на фоне инфузионной терапии и 3х дневного редуцированного курса терапии преднизолоном 210мг в сутки) отмечалось снижение общего билирубина до 228мкмоль/л, прямого билирубина до 104 мкмоль/л. С учетом отрицательной динамики по данным лабораторных исследований, данных инструментальных исследований, проводилась дифференциальная диагностика между поликистозной болезнью печени и первичным билиарным циррозом печени.

В связи с отсутствием эффекта консервативной терапии, пациентка направлена в институт Вишневого, для консультации трансплантолога и решения вопроса о трансплантации печени. При дообследовании в институте Вишневого на МТР: МР-картина может соответствовать синдрому Кароли (мешковидное расширение просвета внутрипеченочных желчевыводящих протоков без признаков обструкции, узлов перестройки печени, возможно в следствие явлений фиброза), поликистоз почек, одиночное жидкостное образование хвоста поджелудочной железы, гепатоспленомегалия, внепеченочная портальная гипертензия, асцит, застойный желчный пузырь.

Врожденный поликистоз печени, почек, кистовидное расширение билиарного внутрипеченочного дерева, фиброз печени, портальная гипертензия (увеличение селезенки, расширение селезеночной вены), выраженное прогрессирование болезни с развитием печеночной недостаточности – убедили в характере болезни (болезнь-синдром Кароли) и пациентка признана кандидатом на трансплантацию печени, однако, несмотря на проводимую терапию, прогрессивно нарастали признаки печеночной недостаточности. И через 4 года от момента первого выявления патологии пациентка умерла. Проведенное секционное исследование подтвердило диагноз.

Список литературы:

1. Скворцов В. В., Левитан Б. Н., Луныков М. В., Морозов А. В. Болезнь и синдром Кароли: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 115–120
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва, 2006, с.269-270
3. Man Mohan Harjai, RK Bal, SK Mohanty et al. Caroli Disease And Caroli Syndrome. Med J Armed Forces India. 2017 Apr; 55(2): 155–156.

4. Скворцов В.В., Тумаренко А. В. Клиническая гастроэнтерология: краткий курс / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко.–Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 183 с.
5. Mabrut JY, Kianmanesh R, Nuzzo G, Castaing D, Boudjema K, Létoublon C, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, Caroli's disease and syndrome: longterm results of the French Association of Surgery Multicentre Study. Ann Surg. 2013; 258:713–721.
6. Ko JS, Yi NJ, Suh KS, Seo JK. Pediatric liver transplantation for fibropolycystic liver disease. Pediatr Transplant. 2012; 16:195–200.
7. Eiko Hasegawa, Naoki Sawa, Junichi Hoshino. Recurrent Cholangitis in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) and Caroli's Disease. Intern Med. 2016 Oct 15; 55(20): 3009–3012.
8. Kozlova I. V., Pahomova A. L. Prakticheskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachei: uchebnoye posobie dlya sistemi poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachei / I. V. Kozlova, A. L. Pahomova. Moskva: Drofa, 2010. Tom 2. 345 s.
9. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54:580–587.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А.И. Кукош, О.Н. Кукош, Т.М. Коньшкіна, Д.А. Кулагина, В.И. Борисов, Ю.А. Белькин, Т.М. Радаева, П.А. Ширіпов, М.А. Косатая

ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Цель: оценить эффективность применения у пациентов с артериальной гипертензией находящихся на амбулаторном лечении в городской поликлинике №21 Нижегородского района г.Нижнего Новгорода в 2017-2019 гг. препаратов монотерапии и комбинированных гипотензивных средств.

Материалы и методы: материалом исследования являлись данные амбулаторных карт 250 пациентов, находящихся под наблюдением поликлинического терапевта. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста: к первой группе относились пациенты до 50 лет; ко второй – от 50 до 70 лет; в состав третьей группы входили пациенты старше 70 лет. Данные были проанализированы статистическим методом, методом выборок, сравнения и группировки. Во время исследования использовалась программа Statistica.

Результаты: в группе 1 наблюдалось 46 человек: (18,4%), в группе 2 -183 (73,2%) пациента, в группе 3 – 21 человек (8,4%). В первой группе было обнаружено небольшое число препаратов в связи с относительно молодым возрастом пациентом и преобладании на немедикаментозном лечении: оптимизация физической активности, отказ от курения и употребления алкоголя, рационализация питания. У 17 (36%) пациентов после исключения факторов риска наблюдалось снижение артериального давления и медикаментозная терапия не требовалась, 12 человек (39%) принимали конкор, 10 пациентам (22%) была назначена комбинированная гипотензивная терапия в виде периндоприла и индапамида, 7 пациентов принимают в качестве гипотензивной терапии трипликсам. Во второй группе пациентов самым применяем препаратом оказался трипликсам, который был назначен 69 пациентам (40%). 48 человек (27%) принимали конкор, 15 из которых совмещали терапию с трипликсамом, 13 человек с препаратом престанс, 7- с нолипрелом. У некоторых пациентов наблюдалось наблюдались следующие комбинации препаратов: вальсакор-160 мг, конкор -10 мг, диувер-5 мг и амлодипин – 10 мг; конкор-5 мг и лозап-50 мг (у 7% пациентов); конкор – 5 мг, тулип – 10 мг и гипосарт-16 мг принимали 11 %, комбинация из препаратов тулип-20 мг, тромбо АСС-100 мг и конкор -5 мг была обнаружена у 3% пациентов. 25 (14%) пациентам был назначен лозап. 17 человек (0,09%) принимали престанс. 17 (9%) пациентам

были назначены следующие препараты: амлодипин-10 мг, физиотенс-400 мг, вальсакор-160 мг. 7 человек (4%) принимали нолипрел в качестве гипотензивной терапии.

В третьей группе пациентов которая включала: 5 человек (24%), в качестве гипотензивного препарата использован трипликсам, 2 пациента (9%) принимали трипликсам совместно с конкором. 3 пациентам (14%) был назначен лозап плюс, также некоторые пациенты (2 человека – (9,5%) принимают конкор и индапамид, один человек – лозап плюс и амлодипин. 3 человека (13%) в качестве гипотензивной терапии применяют конкор, 5 пациентов принимали следующие препараты: метопролол, лизиноприл, амлодипин, физиотенз.

В процессе лечения комбинированными препаратами у пациентов стабилизировалось артериальное давление до целевого уровня. Лечение монопрепаратами было менее эффективным, у 10% пациентов артериальное давление не достигло нормальных значений.

Выводы: в ходе исследования было выявлено, что монотерапия, при лечении артериальной гипертензии, у определенных групп пациентов уступает комбинированной гипотензивной терапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: ЧАСТНЫЕ ВОРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Кучаева А.В., Цебекова Э.А., Максимов М.Л., Шикалева А.А.

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Доказательства эффективности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по сравнению с плацебо при острых болевых состояниях неопровержимы и широко представлены в отечественной и иностранной литературе. Критерии эффективности определяет заболевание, при котором их применяют. Например, для оценки эффективности НПВС у пациентов с суставной патологией разработана система оценки, для которой необходимо получение следующих сведений: оценка больным общей выраженности болей в суставах, учет длительности утренней скованности в суставах, суставной индекс, суставной счет и т.д.

Отдельные представители группы НПВС различаются по анальгетической эффективности, но в целом их эффективность зависит от назначаемой дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие, причем НПВС в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам.

Все НПВС в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект, поэтому их использование показано в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний. В этот круг входит не только острая или хроническая мышечно-скелетная боль, возникшая на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата, но и боль при дисменорее, головная боль различного генеза, а также боль, связанная с онкологическими заболеваниями (в это случае НПВС применяется как компонент паллиативной обезболивающей терапии).

Также НПВС могут использоваться в периоперационном периоде (как компонент мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту возникновения у пациентов нежелательных реакций, ассоциированных с опиоидами.

Если рассматривать различные лекарственные формы НПВП, представленные на рынке, то нужно сказать, что использование инъекционных форм (в/в и в/м введение), а

также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул. При назначении инъекционных форм врач должен руководствоваться результатами опроса пациента об уровне боли (например, зафиксировать субъективные ощущения пациента с помощью визуальной аналоговой шкалы).

Обычно боль является одной из основных жалоб пациентов, которым назначаются препараты из групп НПВС. Оценка боли является основным показателем при контроле эффективности лечения. Результаты позволяют оценить уровень боли у конкретного пациента как непосредственно на месте, так и в течение более длительного периода времени (от 1 недели до 6 месяцев). Визуальная аналоговая шкала в данном случае является ценным инструментом для оценки интенсивности боли и изменений, вызванных терапией.

Действительно, все еще существуют противоречия относительно того, какой НПВС будет более эффективен и одновременно безопасен при хроническом болевом синдроме. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВС обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием в режиме «по требованию». В таких клинических ситуациях не стоит отказываться от назначения местных форм НПВП, так как именно локальные формы НПВП наряду с пероральными и парентеральными формами обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью, но не оказывают системных эффектов и не вызывают соответствующих нежелательных реакций.

Таким образом, выбор НПВС зависит от профиля безопасности препарата и факторов риска, имеющихся у пациента на момент консультации, причем минимальная эффективная доза НПВС должна вводиться максимально коротким курсом приема, при этом следует регулярно пересматривать вопрос о необходимости лечения.

Безопасность. Использование НПВС ассоциируется с широким спектром НЛР, многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациентов. Проблема осложнений особенно важна с учетом того, что большинство «потребителей» НПВС – люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания.

Алгоритм выбора НПВС. Стратегия выбора конкретного НПВС для длительного применения включает оценку:

1. безопасности лечения с учетом наличия или отсутствия соответствующих факторов риска
2. стоимости лечения
3. предпочтения пациента (для лиц, уже принимающих эти препараты в течение длительного времени).

Рациональная терапия НПВС должна строиться на основании учета выявленных у пациента факторов риска, при этом следует учитывать данные о преимуществах отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по назначению НПВС, практикующему врачу доступно три основных сценария применения НПВС.

В первом случае, при низкой вероятности развития осложнений – отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE=0. При данном варианте развития событий допустимо использовать любые НПВС.

По второму сценарию, у пациента имеется умеренная вероятность развития осложнений – наличие «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и индекс SCORE составляет от 1 до 4. Такому пациенту показано использование наиболее безопасных НПВС (а это преимущественно селективные), без дополнительной профилактики. Либо другие НПВС на фоне медикаментозной профилактики осложнений.

Третий сценарий предполагает высокую вероятность осложнений – наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE ≥ 5 . Тогда рекомендуется применение

наиболее безопасных для желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой.

Конечно, подходы к профилактике НПВС-ассоциированных осложнений должны быть дифференцированными. Так, очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений (наличие ИБС, перенесенный ИМ или инсульт, ХСН ≥ 2 NYHA) следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВС. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков, таких как комбинация парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВС и ГКС (последних в виде внутри- и околосуставных инъекций).

Список литературы:

1. Клиническая фармакология: учебник./Кукес В.Г. и [др.] ; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, (2018) – 1024с.:ил.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. — 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012 – 832 с.
3. Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 352 с.
4. Боль, лихорадка, воспаление. Клинические аспекты фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами: Учебное пособие по клинической фармакологии/ Э.А. Цебекова, А.В. Кучаева, М.Л. Максимов, Н.М. Киселева. - Казань: КГМА, 2020. - 39 с.
5. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. / Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Учебное пособие –Москва: МИА (Медицинское информационное агентство), 2018 – 368 с.
6. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. №1. с. 4-23.
7. Максимов М.Л., Сологова С.С. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста: вопросы эффективности и безопасности. - Медицинский Совет.- 2015;(18):84-89.
8. Максимов М.Л. | Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов | «РМЖ» №28 от 09.12.2014 - стр. 2015
9. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. Русский мед. журнал. 2013. 21, 34: 1734-1736.
10. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687-696

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ ПРИНИМАЮЩИХ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

к.м.н. Кучаева А.В., к.м.н. Михайлова Е.Б.

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Актуальность: Одним из наиболее эффективных методов лечения при непсихотических депрессиях является прием антидепрессантов. Несмотря на достижения современной психофармакологии и появление антидепрессантов нового поколения, обладающих лучшей переносимостью по сравнению с предшественниками, нежелательные

явления при терапии этими препаратами возникают, по данным разных авторов, у 30-75% больных. В этой связи в последние годы неуклонно растет интерес к изучению вопросов безопасности и переносимости терапии антидепрессантами. Проблема безопасности тимоаналептической терапии актуальна для рационального и эффективного назначения антидепрессантов данной группе пациентов.

Цель исследования: изучение проявлений нежелательных лекарственных реакций в результате приема антидепрессантов при непсихотической депрессии для оптимизации психофармакотерапии

Материал и методы исследования: Ретроспективно было обследовано 214 пациентов с непсихотической депрессией: 70 пациентов, с диагнозом органическое депрессивное расстройство - F.06.3, 79 пациентов - с диагнозом депрессивный эпизод легкой степени выраженности F32.0; 65 пациентов с диагнозом депрессивный эпизод средней степени выраженности F32.1. Все пациенты находились на стационарном лечении в ГАУЗ РКПБ МЗ РТ им. акад. В.М.Бехтерева г. Казани, 2018 г. Пациенты получали лечение: антидепрессанты или их комбинации. Для оценки степени выраженности холинолитических нежелательных лекарственных реакций использовали шкалу оценки побочных эффектов UKU (Side Effect Rating Scale). Изучена структура назначения антидепрессантов при различных типах непсихотической депрессии с использованием АТХ классификации. Статистическая обработка материалов проведена с использованием стандартного пакета программ Statistica 6 for Windows, с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при уровне статистической значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования: Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 67% ($n=143$) пациентов с изучаемыми нами типами непсихотических депрессий ($p < 0,05$). Проведенное сравнительное исследование у всех изучаемых нами пациентов с непсихотическими депрессиями показало, что при терапии антидепрессантами были представлены психические - $12,98 \pm 0,94$ неврологические - $5,15 \pm 0,27$ и вегетативные (холинергические) - $14,98 \pm 1,51$ нежелательные явления (в соответствии с классификацией по шкале UKU) ($p < 0,05$).

Вышеуказанные нарушения имели тенденцию к увеличению в отношении холинергических реакций: запоры 22%, нарушение мочеиспускания (задержка) – 18%, учащенное сердцебиение/тахикардия – 16%, нарушение аккомодации – 14%, ортостатизм – 10%, тошнота/рвота – 8%, усиленное потоотделение – 5%, усиленное слюноотделение (гиперсаливация) – 4%, диарея – 2%, нарушение мочеиспускания (усиление) – 1% ($p < 0,05$). Вегетативными нежелательными лекарственными реакциями страдали 71 пациент. Наблюдаемые у больных вегетативные побочные эффекты терапии, проявляясь в течение $10 \pm 5,51$ дней. Средняя степень выраженность вегетативных нежелательных лекарственных реакций по шкале UKU во всех группах пациентов с изучаемыми нами непсихотическими депрессиями, получавших антидепрессанты разных фармакологических групп составила 1,1-2,7 балла.

Так как вегетативные нежелательные лекарственные реакции были выявлены чаще других изучаемых нами побочных эффектов, мы проанализировали суточные дозы (DDD) антидепрессантов, определенные АТС/DDD системой, вызывающих вегетативные нежелательные лекарственные реакции (шкала UKU) разной степени выраженности у пациентов с изучаемыми нами нозологиями (F06.36, F32.0, F32.1, F33.0, F33.1, F41.2.). При всех изучаемых нами типах непсихотических депрессий вегетативные нежелательные лекарственные реакции были в значительной степени обусловлены применением классических антидепрессантов. В большинстве случаев использования антидепрессантов имела место политерапия, Среднее число тимоаналептиков на одного пациента с вегетативными реакциями составила 2.4 антидепрессанта. Антидепрессанты, вызвавшие вегетативные реакции: амитриптилин, сертралин, циталопрам, пароксетин, кломипрамин, эсциталопрам использовали в комбинированной терапии, сменными курсами и в дозах в 0,5 раза превышающих DDD-УСД. Также применяли антидепрессанты в дозах меньших, чем

DDD-УСД: флуоксетин, моклобемид, мirtазапин. Наиболее частые комбинации антидепрессантов при лечении непсихотической депрессии у пациентов с вегетативными нежелательными лекарственными реакциями, с усреднёнными суточными дозами в единицах DDD (приведёнными в скобках): флуоксетин (0,87 DDD) + кломипрамин (1,54 DDD); amitриптилин (1,44 DDD) + сертралин (1,24 DDD) + циталопрам (1,52 DDD); amitриптилин (1,56 DDD) + пароксетин (1,32 DDD); amitриптилин (1,47 DDD) + эсциталопрам (1,20 DDD). Одновременное назначение нескольких тимоаналептических средств привело к увеличению риска возникновения побочных явлений, и не позволило подобрать наиболее эффективный для пациента препарат. Комбинированная терапия тимоаналептиками была связана с продолжительностью лечения, что, безусловно, говорит о все возрастающей тяжести непсихотических депрессивных расстройств.

Выводы: При лечении непсихотической депрессии антидепрессантами наиболее часто были выявлены вегетативные (холинергические) нежелательные лекарственные реакции. Развитию вегетативных (холинергические) нежелательных лекарственных реакций способствовала политерапия – комбинированное назначение нескольких тимоаналептических лекарственных средств.

РАННИЙ МАРКЕР ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ – УРОВЕНЬ ТАУРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Лапкин Н.М.1, Каннер И.Д.2, Максимов М.Л.3

1 - ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

2 - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

3 - ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сахарный диабет признается как совокупность расстройств, характеризующихся гипергликемией и непереносимостью глюкозы как их отличительная черта; либо из-за недостатка инсулина, либо из-за снижения эффективности действия инсулина, либо из-за их комбинации. Основными типами сахарного диабета являются 1 тип (инсулин зависит от сахарного диабета), 2 тип (неинсулин зависит от сахарного диабета) и другие категории как генетический дефект функции В-клеток, генетический дефект действия инсулина, эндокринопаты и гестационный диабет. Воздействие сахарного диабета 2-го типа (T2DM) становится все более ощутимым во всем мире, и его распространенность в последние десятилетия резко возрастает. В развитых и развивающихся странах рост составит 42% и 170%, соответственно. В 2013 году диагноз диабета во всем мире был поставлен 382 миллионным взрослым, и ожидается, что в 2035 году это число достигнет 592 миллионов человек.

Несмотря на различия в экономическом положении этих стран, диабет широко распространен во всех арабских странах. Таким образом, генетическая восприимчивость, культурные факторы, ожирение и снижение физической нагрузки могут играть важную роль в развитии заболевания. Большинство случаев диабета 2-го типа наблюдается у детей с избыточным весом и ожирением, причем среди девочек распространенность диабета в два-шесть раз выше. У них есть клинические признаки резистентности к инсулину, такие как нигричане акантоза. Средний возраст наступления заболевания в большинстве популяций примерно равен половому созреванию. В настоящее время основой дифференциации диабета у детей является неадекватность и использование клинических характеристик, таких как тяжесть наступления, применение инсулина, возраст наступления, диабетический кетоацидоз и семейный анамнез диабета. Египет входит в первую десятку стран мира по количеству больных диабетом. Споры о том, что диабет является проблемой общественного здравоохранения и ложится тяжелым бременем на египетскую экономику.

Распространенность диабета составляет около 15,5% среди взрослого населения в возрасте от 20-79 лет. Следует отметить, что распространенность диабета в Египте резко возросла за относительно короткий период времени. С 2007 по 2013 год число больных диабетом увеличивается с 4,4 млн. до 7,5 млн. человек. Такой тревожный рост можно отнести на счет плохого образа жизни, нездоровых привычек питания и малоподвижного образа жизни египетской молодежи. Развитие хронических сосудистых осложнений широко распространено у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. В целом, они делятся на микро- и макрососудистые осложнения. Наиболее распространенными микроваскулярными осложнениями являются ретинопатия, нефропатия и невропатия, тогда как сердечные, периферические артериальные и цереброваскулярные заболевания являются наиболее распространенными макрососудистыми осложнениями, связанными с диабетом.

Эпидемиологические исследования показали, что у больных диабетом больше шансов заболеть раком. Механизмы, с помощью которых это может произойти, изучены недостаточно хорошо. В 2010 г. сообщалось, что цель исследования состояла в изучении связи между диабетом и раком, изучении факторов риска для обоих заболеваний, изучении их возможных биологических связей и определении того, изменяют ли некоторые методы лечения диабета риск развития рака.

Ретинопатия - это клинически четко определенное, специфическое микрососудистое осложнение диабета. Это наиболее распространенное осложнение, приводящее к потере зрения у взрослых в трудоспособном возрасте в развитых странах мира. Клиническими признаками диабетической ретинопатии являются микроаневризм, кровоотечение, внутрисосудистые нарушения и неоваскуляризация. Микроаневризм является первым клиническим признаком диабетической ретинопатии, они представляют собой ослабление стенок капилляров. Кровоотечение - это повреждение кровеносных сосудов. Это может происходить глубже в сетчатке и следовать за слоем нервных волокон сетчатки. Внутрисосудистые микрососудистые нарушения, вызванные плохой функциональностью или неперфузией капилляров, которые препятствуют нормальному кровообращению. Неоваскуляризация может произойти с сетчаткой в ответ на ишемию и является признаком поздней стадии ретинопатии. Представленная неоваскуляризация повышает риск потери зрения у больных сахарным диабетом. Несмотря на успехи в лечении диабетической ретинопатии, отек макулы остается основной причиной слепоты среди диабетического населения. Эффект макулярного отека достигает 14% всех больных сахарным диабетом. Офтальмоскопическое обследование играет важную роль в скрининге, мониторинге диабетической ретинопатии и является более точным и объективным методом диагностики этих заболеваний. Оно предлагает изображения высокого разрешения, трехмерные или поперечные изображения, близкие к гистологическому виду сетчатки. Согласно офтальмоскопическому изображению, ретинопатия может быть разделена на непролиферативную и пролиферативную ретинопатию. Непролиферативная ретинопатия далее подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую. Целью данной классификации является выявление стадий ретинопатии, которые могут представлять значительную угрозу остроте зрения или создавать высокий риск развития ретинопатии до тех стадий, которые, в свою очередь, отслеживают продолжительность и необходимость вмешательства. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), являющийся ангиогенным фактором с селективной митогенной активностью эндотелиальных клеток, является ключевым медиатором изменений сосудов сетчатки, связанных с развитием и прогрессированием диабетической ретинопатии.

При диабетической ретинопатии VEGF играет важную роль в неоваскуляризации пролиферативной ретинопатии и в разрушении кровеносного барьера, характеризующегося гиперпроницаемостью сосудов сетчатки. Также было установлено, что его уровень заметно повышен в стекловидных и водных жидкостях у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Треть больных диабетической ретинопатией включают в себя поздние стадии тяжелой или пролиферативной ретинопатии. Распространенность

пролиферативной ретинопатии составляет 23% (младшая группа начала заболевания), 10% (старшая группа начала заболевания инсулином) и 3% у людей, не принимающих инсулин. Необходимы усилия, включая увеличение частоты обследований и криков для тех, кто подвержен риску развития пролиферативной диабетической ретинопатии. Три основных модифицируемых фактора риска, включая гипергликемию, гипертонию и дислипидемию, играют важную роль в лечении диабетической ретинопатии, снижая уровень гликозилина на 1% благодаря интенсивному гликемическому контролю, снижая риск возникновения ДР на 15-40%.

Таурин (2-аминоэтановая сульфоновая кислота) широко распространен и содержится в миллимолярной концентрации в тканях млекопитающих. Таурин - незаменимая аминокислота, вырабатываемая в печени, получаемая из метаболизма метионина и цистина. Основным источником таурина является диетическое потребление мяса или морепродуктов. Оказывает большое положительное влияние на организм человека. Таурин модулирует истинность клеточных функций, ионное движение, осморегуляцию и модуляцию нейротрансмиттера. Он играет важную роль в иницировании и развитии иммунного ответа, тем более имеет защиту от гипергликемии, гипертонии, эндотелиальной дисфункции и неоплазии.

Таурин был вовлечен во многие аспекты гомеостаза сетчатки. Он находится в высокой концентрации во внешней сетчатке, стержневой клетке, пигментном эпителии сетчатки и фото рецепторах.

Более того, за счет модуляции мембранных ионных каналов таурин повышает Ca^{++} до уровня, способствующего передаче зрительных сигналов от сетчатки к мозгу, а также важен для регенерации поврежденных клеток сетчатки.

Материал и методы

Восемьдесят пациентов с Т2ДМ, проходящих лечение от диабета (только таблетки) в возрасте от (18-60) лет, были приняты на работу в рамках данного исследования. Десять из них не страдали диабетическими осложнениями и рассматривались как группа контроля диабета. Пациенты с тяжелой невропатией, нефропатией, со шрамами на стопах и сериями цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваний были исключены из участия в этих исследованиях. После поста в течение не менее 12 часов у всех пациентов отбирали образцы венозной крови для оценки уровня сывороточных триглицеридов, холестерина, HDL, LDL, HbA1c и таурина в сыворотке крови. При этом измерение уровня АСТ, АЛТ, VEGF, мочевины крови, креатинина, альбумина и микроальбумина в сыворотке крови не требовало постового периода. После полного клинического обследования пациенты были разделены на пять групп в зависимости от стадии офтальмоскопического обследования. Двадцать здоровых людей были зачислены в качестве волонтеров и рассмотрены как откровенная контрольная группа. Исследуемые группы таковы;

- Фрэнк контрольная группа (n=20)
- Контрольная диабетическая группа (n=10)
- Незначительная непролиферативная группа (n=10)
- Умеренная непролиферативная группа (n=10)
- Sever непролиферативная группа (n=20)
- Проплиферативная группа (n=30)

Комплекты для микроколоночной хроматографии HbA1c были получены от компании Biosystems, Испания. Сывороточный глюкоза, АЛТ, АСТ, тотальный и HDLcholesterol, триглицериды, мочевина, креатинин, альбумин были приобретены в лабораториях Randox, Великобритания. В то время как комплект для определения VEGF был приобретен у Wkea Med Supplies Corp. Сывороточный таурин определялся высокоэффективной жидкостной хроматографией в соответствии с методикой экстракции и дериватизации до колонок McMahon et al. в настоящей работе мы использовали Shimadzu, Япония, модель ВЭЖХ LC-10АТ. Отсутствие корреляции между полом и тяжестью или прогрессированием диабетической ретинопатии. Более того, как представляется, пол и возраст не влияют на

распространенность диабетической ретинопатии, когда вносятся коррективы в продолжительность заболевания [30].

Статистический анализ

После подтверждения нормального распределения для всех переменных, значимость различий оценивалась парным t-тестом или дисперсионным анализом (ANOVA). Взаимоотношения между переменными анализировались простым корреляционным анализом. Данные выражены в виде среднего SD, и значение $P < 0,05$ было критерием статистической значимости.

Результаты

Исследование включало семьдесят пациентов с диабетом, у которых наблюдалось только размытость зрения, и десять пациентов с диабетом, не страдающих от каких-либо диабетических осложнений. В качестве волонтеров было зачислено 20 здоровых людей. Что касается данных липидного профиля (табл. 1), то в результате получается, что желаемое значение общего холестерина во франк-контрольной группе менее 200 мг/дл и пограничной линии между 200-240 мг/дл и становится рискованным, когда оно достигает значения более 240 мг/дл. Таким образом, у всех обследованных больных сахарным диабетом наблюдалась легкая гиперхолестеринемия без существенных изменений ($P > 0,05$) между различными группами диабетиков, но с существенным увеличением внимания к франкоконтрольной группе. Результаты показали незначительное изменение ($P > 0,05$) в уровне триглицеридов (TG) между различными диабетическими группами или между диабетической группой и откровенными лицами. Высокая плотность липопротеина (HDL) показала значительное снижение у всех больных сахарным диабетом, независимо от того, какие стадии ретинопатии они контролируют или имеют ($P < 0,000$). Напротив, липопротеин низкой плотности (LDL) показал незначительные изменения между всеми больными диабетом и откровенным контролем. Что касается печеночных ферментов (АСТ, АЛТ). В лаборатории НИИДЕ и в соответствии с используемым методом уровень АСТ считался нормальным ниже 40 U/L. Таким образом, уровень обоих ферментов не показал существенных изменений между больными сахарным диабетом и откровенно контрольной группой.

Уровень креатинина в сыворотке крови у здоровых людей колеблется в пределах 0,5-1,5 мг/дл, поэтому патологических изменений между контрольной группой (0,72±0,09) и диабетической группой не зарегистрировано, поскольку все значения ниже, чем 1,5 мг/дл. То же самое наблюдение, зафиксированное в моче в моче крови, наши здоровые добровольцы показали значение $16,9 \pm 6,9$ мг/дл, а группа контроля диабета увеличилась до $29,5 \pm 10,9$ мг/дл и достигла $46,4 \pm 15,8$ мг/дл в легкой непролиферативной группе. Несмотря на очень значительное ($P < 0,001$) увеличение, зарегистрированное у других больных диабетом ($32,8 \pm 12,3$, $45,11 \pm 22,1$, $32,5 \pm 10,8$) в средней, тяжелой непролиферативной и пролиферативной группах соответственно. Эти приращения не указывали на почечную недостаточность. Сывороточный альбумин в контрольной группе составляет $3,5 \pm 0,12$ мг/дл и увеличивается незначительно при легкой непролиферативной ретинопатии до $3,8 \pm 0,23$ мг/дл. То же самое наблюдение было зафиксировано при измерении соотношения микроальбумин и альбумин/креатинин в моче, когда результат показал незначительное изменение между контрольной группой и различными диабетическими группами ($P > 0,05$). Таблица 3 иллюстрирует отмеченную высоту ($P < 0,0001$) в FBG у всего больного диабета по сравнению с тем, что зарегистрировано во Фрэнк контрольной группе. Логично, что HbA1c показал очень значительное ($P < 0,0001$) повышение у всего больного диабета, чтобы показать значение 101 ммоль/моль при пролиферативной ретинопатии до 35 ммоль/моль в откровенной контрольной группе. В противоположность этому, у пациентов с контролируемым диабетом слегка увеличился ($P > 0,05$), показав значение 48 ммоль/моль. Сыворотка VEGF показал незначительное снижение у всех больных сахарным диабетом, ссылаясь на то, что наблюдается в откровенной контрольной группе. Наиболее интересный момент в нашем результате показан в таблице 3, когда уровень таурина в сыворотке крови был заметно ($P < 0,0001$) снизился в контрольной группе диабетиков. Эти снижения

проходили параллельно стадии ретинопатии от легкой до умеренной и тяжелой стадии непролиферативной до стадии пролиферативной.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) В ФАРМАКОТЕРАПИИ ДИСЛИПИДЕМИИ

М.Л. Максимов, А.А. Шикалева, Н.М. Киселева, Б.К. Романов

Дислипидемия (ДЛП) является одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и вносит существенный вклад в общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. ДЛП могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным или моногенным ДЛП. Но в большинстве случаев они являются следствием сочетания генетических влияний с факторами внешней среды: никотиновой зависимостью, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни и пр. [5-7]

Недавно появился новый класс лекарств, ингибиторы PCSK9, активность которых связана с белком (PCSK9), участвующим в контроле рецепторов липопротеинов низкой плотности. В клинической практике эта группа представлена препаратами моноклональных антител эволокумабом и алирокумабом. Повышенная концентрация этого белка в плазме снижает экспрессию рецептора липопротеина низкой плотности, стимулируя при связывании низкоплотный рецептор липопротеина лизосомального катаболизма и последующее увеличение в плазме концентрации ЛПНП, в то время как более низкая концентрация PCSK9 связана с более низкими уровнями холестерина в липопротеине низкой плотности в плазме. [8-9]

Терапевтические методы были разработаны в основном с использованием моноклональных антител, механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме, который, в свою очередь, недоступен для связывания рецептора липопротеинов низкой плотности. Поскольку это взаимодействие запускает внутриклеточную деградацию рецептора липопротеина низкой плотности, а более низкие уровни циркулирующего PCSK9 приводят к повышенной экспрессии рецепторов липопротеина низкой плотности на поверхности клетки и, следовательно, к снижению циркулирующих уровней холестерина в липопротеине низкой плотности. В настоящее время единственными одобренными ингибиторами PCSK9 являются два полностью человеческих моноклональных антитела, алирокумаб и эволокумаб. Обработка статинами повышает циркулирующие уровни PCSK9 в сыворотке, и, таким образом, лучший эффект этих моноклональных антител был продемонстрирован в сочетании со статинами.

В клинических испытаниях было показано, что алирокумаб и эволокумаб по отдельности или в сочетании со статинами и/или другими гиполипидемическими препаратами значительно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности – в среднем на 60%, в зависимости от дозы. Эффективность в значительной степени не зависит от фоновой терапии. В сочетании с высокоинтенсивными или максимально переносимыми статинами алирокумаб и эволокумаб снижали холестерин липопротеина низкой плотности на 46–73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб. Среди пациентов, которым нельзя назначать статины, ингибирование PCSK9 снижало содержание холестерина в липопротеинах низкой плотности при введении в комбинации с эзетимибом. Также было доказано, что как алирокумаб, так и эволокумаб эффективно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с СД.

Суммарно эффекты ингибиторов PCSK9 можно представить следующими цифрами:

- Снижение ЛПНП на 45-70%
- Снижение апопротеина В 40-50%
- Снижение уровня липопротеина (а) 30-35%
- Снижение уровня триглицеридов 8-10%
- Увеличение ЛВП 8-10%
- Увеличение апопротеина А1 4-5%

Учитывая механизм действия, эти препараты эффективны для снижения холестерина липопротеина низкой плотности у всех пациентов, способных к экспрессии рецептора липопротеина низкой плотности в печени. Таким образом, этот фармакологический подход эффективен у подавляющего большинства пациентов, включая пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и, хотя и на более низком уровне, пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с остаточной экспрессией низкоплотностного рецептора липопротеина. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия с дефицитом рецепторов плохо реагирует на терапию (около 30-40%).

Ингибиторы PCSK9 рекомендуются в следующих ситуациях :

✓ пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с очень высоким риском, у которых уровень ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на максимально переносимом статине и эзетимибе, целесообразно добавить ингибитор PCSK9.

✓ У пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и с уровнем ЛПНП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба, можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9.

✓ у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с базовым уровнем ЛПНП 220 мг/дл и выше ($\geq 5,7$ ммоль/л), которые достигают уровня ЛПНП 130 мг/дл и выше ($\geq 3,4$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба, можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9.

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно, обычно раз в две недели, в дозировке до 150 мг. Наиболее часто встречаемые побочные явления при приеме препаратов – нежелательные реакции возникающие в месте введения препаратов. Для алирокумаба характерны субъективные реакции со стороны верхних дыхательных путей и кожный зуд, которые возникают в 1 – 10% случаев. Частые (1–10%) нежелательные реакции при применении эволокумаба проявляются инфекциями верхних дыхательных путей, тошнотой, кожными сыпями, болями в спине и артралгиями. Среди прочих нежелательных реакций следует отметить назофарингит 3,9-4%, скелетно-мышечные реакции 2,8-3,1%, боль в спине 2,2-2,3%, инфекция верхних дыхательных путей 2-2,1%, тошнота 1,2-1,8%, повышенная утомляемость 1%-1,6%, инфекция мочевыводящих путей 1,2-1,3%, кашель 0,7-1,2%, ОРВИ 1,1-1,2%. [8]

Таким образом, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) являются перспективными препаратами для применения в комбинированной гиполипидемической терапии, которые пока, учитывая результаты клинических исследований можно рекомендовать в третью очередь после статинов и эзетимиба. Однако важно отметить их достаточную безопасность, что позволяет назначать данные препараты в тройной комбинации в плюс к двум имеющимся уже в фармакотерапии у пациента препаратам первой линии. Дальнейшее изучение PCSK9 очевидно позволит расширить спектр их применения от лечения семейной гиперхолестеринемии до показаний в случаях ограничения приема статинов и необходимости более выраженного липид-снижающего эффекта с целью достижения целевых уровней холестерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества

атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий. Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 7–77

2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano et al. European Heart Journal, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017,3, 5-22

4. Клиническая фармакология гиполлипидемических средств: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.А. Шикалева, М.Л. Максимов, И.М. Филимонова, Н.М. Киселева, Е.А. Ацель. – Казань: ИД «МеДДоК», 2020. – 40 с.

5. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. С.А. Бойцов, Н.В. Погосова и соавт. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (6): 7–122

6. Клиническая фармакология: учебник./ Кукес В.Г. и [др.] ; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, (2018) – 1024с.:ил.

7. Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 352 с.

8. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.

9. Государственный реестр лекарственных средств – <http://grls.rosminzdrav.ru>

ДИМЕФОСФОН В КЛИНИКЕ ВНТУРЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ОБЗОР АКТУАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ

д.м.н. М.Л. Максимов¹, А.А. Шикалева¹, к.м.н. А.И. Малыхина²

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

² Многопрофильная клиника АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, г.Москва

Димефосфон относится к группе метаболических препаратов и обладает различными фармакологическими свойствами (гипотермическое, антиацидотическое, мембраностабилизирующее, антигипоксическое и антиоксидантное, противоотечное, ноотропное, антидепрессантное, антиагрегантное и вазоактивное, антирахитическое, иммуномодулирующее, тиреотимоактивирующее, ранозаживляющее и др.), что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Разнообразие фармакологических эффектов Димефосфона и низкая токсичность препарата, являются основой его широкого применения в клинической практике. Препарат запатентован не только в СССР и России, но и за рубежом, что подтверждает его оригинальность и высокую клиническую эффективность.

В.Н. Цыбулькиной (1996) доказана эффективность Димефосфона в лечении хронической крапивницы, Мельником В.А. получен положительный опыт применения Димефосфона в комплексной терапии атопического дерматита у детей раннего возраста.

Р.Х. Хафизьяновой (1991) изучено действие Димефосфона на энергетический обмен в тканях мозга при ишемическом и геморрагическом инсультах.

Л.Е. Зиганшиной (1988) изучены противовоспалительные свойства димефосфона. На основании полученных данных препарат стали широко использовать в качестве противовоспалительного средства с антисептической активностью для местного применения.

В исследованиях К.А. Святкиной, В.П. Булатова, С.В. Мальцевой, Т.П. Варгиной, М.П. Флоринских, Т.М. Егоровой и др. было показано, что димефосфон участвует в обмене фосфатов и кальция, снижает уровни пировиноградной кислоты и щелочной фосфатазы, что лежит в основе его противорахитного действия.

Зиганшина Л.Е. и соавт. изучали антиостеопоретический эффект димефосфона, который обусловлен снижением экскреции оксипролина, кальция и неорганического фосфата с мочой на фоне экспериментального остеопороза, вызванного введением преднизолона. В исследованиях, проведенных группой ученых в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (г. Москва), было показано иммуномодулирующее свойство димефосфона. На основании этих данных димефосфон был рекомендован для нормализации иммунного гомеостаза. В.П. Панковой (1978) впервые выявлена церебральная вазоактивность Димефосфона.

В.И. Даниловым и соавт. изучено сравнительное влияние димефосфона, сермиона и пираретама на реактивность мозговых сосудов и локальный мозговой кровоток у пациентов, оперированных по поводу опухолей (глиомы и менингиомы) больших полушарий головного мозга. Доказано преимущество димефосфона, как по продолжительности действия по сравнению с сермионом, так и по продолжительности и силе эффекта, по сравнению с пираретамом. В других работах автора показана уникальная церебральная вазоактивность и эффективность димефосфона в комплексном лечении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения димефосфона при острых нарушениях мозгового кровообращения, послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, болезни Меньера и вегетативной дисфункции, а также при спинномозговой травме.

Димефосфон также нашел широкое применение в пульмонологии и фтизиатрии. Препарат рекомендован в комплексной терапии у больных ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также пневмонии у новорожденных.

В работах Замотаева И.П. было показано, что при лечении Димефосфоном увеличивается паренхиматозное шунтирование крови в легких: у больных с увеличенным значением pO_2 происходило избирательное перемещение кровотока в гипervентилируемые участки легких, а у больных со сниженным pO_2 наблюдалось перемещение кровотока в гиповентилируемые участки легких.

При лечении туберкулеза димефосфон назначают в качестве корректора функциональных нарушений гемодинамики, гемостаза и функции печени.

В работах Зернова В.И., было показано, что применение димефосфона у детей с пиелонефритом улучшает концентрационную функцию почек. По данным Абдрахмановой А.И., применение димефосфона в монотерапии при латентной, гематурической и гипертонической формах гломерулонефрита, - улучшает микроциркуляцию и у 80% пациентов снижает АД на 20-30 мм рт. ст..

Мухамеджанова Л.Р. и соавт. доказали эффективность димефосфона в комплексном лечении заболеваний пародонта.

Перспективным остается применение димефосфона в кардиологии и онкологии. В результате проведенных клинических исследований у димефосфона были обнаружены антиаритмический эффект и способность предупреждать развитие склеротизации миокарда. В настоящее время димефосфон используется в онкологии как корректор иммуносупрессивных свойств противоопухолевых средств, и в качестве радиопротектора.

Заключение:

В данном обзоре показан полный круг фармакологического действия и аспекты клинического применения оригинального отечественного препарата Димефосфон. Многолетние клинические исследования в практической медицине показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность использования Димефосфона в

нейрохирургии и неврологии, эндокринологии, кардиологии, хирургии, нефрологии, педиатрии, дерматологии, пульмонологии и других областях медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арбузов Б.А. Способ получения кетоалкилфосфонатов (Непрерывный) / Б.А. Арбузов, А.А. Муслинкин, А.О. Визель [и др.] (Заявитель ИОФХ (один)) // Бюлл. изобр. – 1986. - №42 (Авт. свид. №510923 (08.01.1974)).
2. Малышев В. Г., Федосейкин И. В. «Применение димефосфона в медицине (фармакологические, патогенетические и клинические аспекты)» / - Москва: Наука, 2008 — 172 с.
3. Гараев Р.С. Биологическая активность оксафосфаленов и продуктов их превращений: автореф. дис. канд. мед. наук / - Казань, 1970. - 14 с.
4. Влияние димефосфона и ксидифона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс, длительно получавших преднизолон / И.Х. Валеева, Л.Е. Зиганшина, З.А. Бурнашова, А.У. Зиганшин // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - №2. - С. 40-43.
5. Зиганшина Л.Е. Возможности лекарственной регуляции воспаления / Л.Е. Зиганшина, А.У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал. - 1996. - №3. - С. 212-216.
6. Анохин, В.А. Димефосфон в комплексе патогенетической терапии бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / В.А. Анохин, Р.Р. Гиниатуллина, Л.М. Малышева, А.Д. Царегородцев // Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ: тез. докл. Российской конф. – 1996. – Вып. 3. – С.17.
7. Булатова, Н.А. Диагностика и корригирующая терапия сердечнососудистых нарушений у больных гриппом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Булатова Н.А. – Л., 1981. – 22 с.
8. Напылова, М.И. Влияние комплексного применения спиробромина с некоторыми иммуностимуляторами на состояние В-системы иммунитета / М.И. Напылова, В.Ф. Давыдов, В.Б. Кузин, А.А. Монахов // Актуальные проблемы эксперим. химиотерапии опухолей. – Черниголова, 1987. – С. 213-214.
9. Гилев, А.В. Применение димефосфона для купирования острой лучевой реакции при лечении рака пищевода и желудка / А.В. Гилев, Г.И. Володина // Всероссийская научно-практическая конференция: тез. докл. – Казань, 1991. – С. 61-63.
10. Насыров, Х.М. Радиопротекторные свойства и механизм действия производных 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты / Х.М. Насыров, И.А. Студенцова, А.У. Киньябулатов, А.О. Визель // Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически активных веществ: тез. докл. Российской конф., посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой. – 1996. – Вып. 3. – С. 93.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИМЕФОСФОНА

к.м.н. А.И. Малыхина², д.м.н. М.Л. Максимов¹,
А.А. Шикалева¹

¹ КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

² Многопрофильная клиника АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва,
г.Москва

Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, мол. масса – 208.20., брутто-формула C₈H₁₇O₄P.) Относится к группе синтетических малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений. Впервые был синтезирован в 1952 г в институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

Казанского Филиала АН СССР и на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета. В 1983 г препарат был разрешен для клинического использования в виде 15% водного раствора для приема внутрь и для наружного применения, а с 1993 г одобрен для парентерального введения. В настоящее время применение Димефосфона в России регламентировано Регистром лекарственных средств, согласно которому он принадлежит к трём фармакологическим группам:

- 1) регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния;
- 2) антигипоксанты и антиоксиданты;
- 3) антисептики и дезинфицирующие средства.

Как было показано многими исследователями, димефосфон обладает низкой токсичностью, а его DL50 (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей при внутрибрюшинном способе введения составила 2500 ± 150 мг/кг, для крыс и морских свинок - 2200-2500 мг/кг соответственно. Препарат имеет высокую биодоступность и проникает через гистогематические барьеры; наибольшая его концентрация создается в головном мозге, селезенке и эритроцитах. Димефосфон относится к группе метаболических препаратов и обладает различными фармакологическими свойствами (гипотермическое, антиацидотическое, мембраностабилизирующее, антигипоксическое и антиоксидантное, противоотечное, ноотропное, антидепрессантное, антиагрегантное и вазоактивное, антирахитическое, иммуномодулирующее, тиреотимоактивирующее, ранозаживляющее и др.), что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Механизмы действия димефосфона: Гипотермическое действие при введении больших доз димефосфона выявлено на мышах, крысах и кроликах. Температура тела в эксперименте понижалась в течение 1 часа после введения дозы 2000 мг/кг (МПД) и эффект сохранялся до 9 часов. Важно подчеркнуть, что данный эффект был получен на животных при дозировке значительно более высокой, чем терапевтическая (для терапевтических доз данный эффект не отмечался), но данные экспериментальные данные подчеркивают безопасность димефосфона. Параллельно со снижением температуры тела димефосфон снижает потребление кислорода, но не повышает устойчивость организма к гипоксии. Препарат подавляет метаболические процессы в печени, о чем свидетельствует его способность продлевать наркотическое действие гексенала.

Влияние димефосфона на систему дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях и микросомах печени животных было изучено в лаборатории молекулярной биологии и биоорганической химии им. А. Н. Белозерского Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова под руководством акад. АН РФ В. П. Скулачева, проф. Л.С. Ягужинского, с.н.с. Е.Н. Моховой. После введения димефосфона выявлено усиление потребления кислорода митохондриями печени подопытных крыс во всех метаболических состояниях. При этом индекс дыхательного контроля по Чансу и Ларди и коэффициент фосфорилирования не изменялись, таким образом, усиление скоростей дыхания митохондрий печени подопытных крыс не обусловлено нарушением сопряженности дыхания и фосфорилирования митохондрий.

Противосудорожное действие димефосфона было изучено при отравлении мышей стимуляторами ЦНС: коразолом, стрихнином и камфорой. Для каждого судорожного агента были определены параметры токсичности на интактных животных и на животных, получивших димефосфон в дозе 1000 мг/кг. Оценивались также способность уменьшать судороги и длительность латентного периода [32]. Результаты исследований показали, что наиболее сильный противосудорожный и антидотный эффект димефосфон проявил в отношении коразола (антагонист ГАМК-рецепторов). Токсичность камфоры и стрихнина на фоне димефосфона, наоборот, повышалась при одновременном снижении судорожной активности. Мишенью воздействия стрихнина являются глициновые рецепторы спинного мозга. Таким образом, исследователи делают вывод о том, что димефосфон, по-видимому, оказывает основное действие на головной мозг, и действие это носит мозаичный характер.

Димефосфон является антидотом обратимых (прозерин, эзерин) и необратимых ингибиторов (октаметил и фосфакол) холинэстеразы [4,33]. Терапевтические эффекты димефосфона у некоторых исследователей вызывают скептическое отношение, поскольку принято считать, что большинство синтетических фосфорорганических соединений угнетают ацетилхолинэстеразу (АХЭ) с последующим ингибированием ацетилхолина, что приводит к нарушению нейрогуморальной регуляции. Однако, установлено, что препарат не только не угнетает АХЭ, но даже повышает активность этого фермента.

Для изучения механизма антидотного действия димефосфона проводились исследования по влиянию на активность холинэстеразы *in vitro* и *in vivo*. Оказалось, что *in vitro* димефосфон не оказывал ни защитного, ни реактивирующего действия на холинэстеразу, в то время как *in vivo* повышал активность ингибированной холинэстеразы (ХЭ) мозга мышей [34]. Эти факты подтверждены нейростологическими и гистохимическими исследованиями [35]. При отравлении нибуфином наряду с повышением активности ХЭ в мозге, кишечнике и сыворотке, в печени наблюдается снижение уровня указанного фермента [36]. Доказан антидотный эффект димефосфона в отношении антихолинэстеразного хлорофоса. Димефосфон также предупреждает развитие судорог, фасцикуляций и снижает токсичность при отравлении животных этим ингибитором ХЭ.

В работах А.У. Зиганшина и Р.С. Гараева изучена кинетика гидролиза ацетилхолина на фоне димефосфона. Результаты экспериментов позволили предположить, что препарат взаимодействует с холинэстеразой (скорее по типу неспецифической сорбции), меняя конформационные свойства энзима.

Антиацидотическое действие Димефосфона реализуется за счет легочного и почечного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния (КЩС); препарат ускоряет реабсорбцию бикарбонатов и активирует процессы ацидо- и аммионогенеза в почках, а также усиливает вентиляцию легких, повышает сниженные показатели рН, уменьшает дефицит оснований, понижает парциальное давление углекислоты и увеличивает количество стандартных и истинных бикарбонатов крови [3, 39, 40]. Кроме этого димефосфон повышает содержание цитохромов с, с1, а, а3 в митохондриальной мембране и активирует адаптогенный внешний путь свободного окисления НАДН·Н в митохондриях печени. В отличие от гидрокарбоната натрия, действие которого связано с химической нейтрализацией кислых продуктов крови, димефосфон оказывает антиацидотическое действие, участвуя в метаболических процессах, в частности, нормализуя углеводный обмен в цикле Кребса и интенсифицируя распад глюкозы по пентозному циклу.

Вазоактивные свойства Димефосфона обусловлены влиянием на эндотелий микрососудов, что приводит к повышению синтеза NO и проявлению вазодилатирующего действия. На активацию и высвобождению NO из эндотелия сосудов также оказывают изменения концентрации Ca^{2+} .

Вазодилатирующие свойства Димефосфона также обусловлены предупреждением высвобождения норадреналина из симпатических терминале при ишемии [42] и блокированием сосудистых адренергических реакций.

Е. Н. Чужа с соавторами показали, что Димефосфон влияет на осцилляции концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} через мембраны гладкомышечных клеток (увеличение амплитуды пиогенных ритмов), что отражает активность локальных пейсмекеров внутри этих клеток сосудистой стенки.

Мембраностабилизирующий эффект Димефосфона, по всей видимости также обусловлен Ca^{2+} -зависимой вазодилатацией и сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Зиганшина Л.Е (1988) изучала влияние препарата на стабильность мембран эритроцитов в гипотоничной среде в сравнении с эталонными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота и диклофенак). По результатам проведенного исследования было показано, что димефосфон ослабляет

осмотический гемолиз эритроцитов в более широком диапазоне концентраций, чем препараты сравнения.

Антигипоксическое действие В основе любого типа гипоксии лежит дефицит АТФ, приводящий к однотипным метаболическим и структурным сдвигам в органах и тканях. Низкое содержание АТФ в клетках ингибирует ключевой фермент гликолиза — фосфофруктокиназу, тем самым способствуя активации анаэробного гликолиза и частично компенсируя дефицит АТФ, но приводит к повышению концентрации лактата и развитию ацидоза. Последний нарушает течение многих биохимических реакций и вместе с тем повышает активность некоторых фосфолипаз и протеаз, что в свою очередь ведет к увеличению распада фосфолипидов и белков, разрушению клеточных структур. Распад фосфолипидов и ингибирование их ресинтеза приводят к увеличению концентрации ненасыщенных жирных кислот и активизации их перекисного окисления. Активация ПОЛ в итоге приводит к подавлению и истощению антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталазы и др.) вследствие активации распада и ингибирования ресинтеза белковых составляющих данной системы. Продукты ПОЛ, в свою очередь, усугубляют нарушение как структуры, так и функции мембран. Антигипоксический эффект Димефосфона связан с уменьшением продукции лактата в структурах головного мозга одновременно с повышением активности ключевых ферментов энергообеспечения клеток: НАДФ — диафораза, сукцинатдегидрогеназа и глицеро-6-фосфат -дегидрогеназа, что сопровождается увеличением АТФ и креатинфосфата.

Антиоксидантные свойства Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КТ), так же как и ферменты системы глутатиона служат основными высокоспецифичными ферментами, оказывающими антиоксидантное действие и нейтрализующие такие активные формы кислорода, как супероксидный анион-радикал и перекись водорода. Система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и, поддерживая в восстановленном состоянии SH-группу белков, обеспечивает их функциональную активность. Глутатионпероксидаза (ГП) - фермент, восстанавливающий перекись водорода и липоперекиси с одновременным окислением глутатиона (GSH).

Антиоксидантные свойства димефосфона связаны с повышением активности СОД, ГП и КТ, что приводит к блокированию ПОЛ, уменьшению степени повреждения тканей и ускорению процессов репарации с.

Антиишемическое действие Димефосфона обусловлено антигипоксическим и антиоксидантными свойствами препарата. Антиагрегантное действие препарата связано с частичной блокадой трансмембранного транспорта кальция, что приводит к понижению скорости экспрессии высокоафинных рецепторов к фибриногену. Димефосфон подавляет спонтанную, АДФ - и адреналин индуцированную агрегацию тромбоцитов. Противовоспалительные свойства Димефосфона при резорбтивном действии обусловлено снижением уровня гистамина в крови и в тканях, стимулированием гистаминопексии сыворотки и повышением активности гистадиазы кожи. На моделях воспаления с экссудативным компонентом димефосфон проявляет антигистаминное и антисеротониновое действие, превосходящее по силе димедрол

Нефропротективные свойства димефосфона связаны с ингибированием активации перекисного окисления липидов (ПОЛ); препарат предупреждает развитие гиперкалиемии, повышает концентрацию натрия в плазме крови и усиливает его экскрецию, а также стимулирует выделение креатинина, повышает скорость клубочковой фильтрации на различных моделях повреждения почечной функции.

В экспериментах на животных Тумакаевым Р.Ф. было показано, что димефосфон способствует репарации и восстановлению функций поврежденных отделов спинного мозга, действуя на сосудистое русло и нейрональную активность спинного мозга. Применение димефосфона облегчает восстановление нейронов в зоне контузии, приводит к уменьшению пула реагирующих мотонейронов и подпороговой каймы [48].

Заключение:

Таким образом, в данном обзоре показан механизм действия оригинального отечественного препарата Димефосфон. Рассмотрены вазоактивный и антигипоксический, нейропротекторный и церебропротекторный, а также антиоксидантный эффекты димефосфона. Отмечена способность данного неантихолинэстеразного фосфорорганического соединения нормализовать цереброваскулярную реактивность, оптимизирует сосудистый тонус, нормализовать регионарный кровоток и кислородзависимый энергетический метаболизм в структурах ЦНС. Многолетние клинические исследования в практической медицине показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность использования Димефосфона в нейрохирургии и неврологии, эндокринологии, кардиологии, хирургии, нефрологии, педиатрии, дерматологии, пульмонологии и других областях медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арбузов Б.А. Способ получения кетоалкилфосфонатов (Непрерывный) / Б.А. Арбузов, А.А. Муслинкин, А.О. Визель [и др.] (Заявитель ИОФХ (один)) // Бюлл. изобр. – 1986. - №42 (Авт. свид. №510923 (08.01.1974)).
2. Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. // Болгарский национальный конгресс по фармакологии, 1-й: Материалы. — София, 1978. — С. 133—134.
3. Малышев В. Г., Федосейкин И. В. «Применение димефосфона в медицине (фармакологические, патогенетические и клинические аспекты)» / - Москва: Наука, 2008 — 172 с.
4. Арбузов Б.А., Визель А.О., и др. «Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью», Докл. АН СССР. - 1968. - Т. 182. - №1. - С. 101-104.
5. Гараев Р.С. Биологическая активность оксафосфаленов и продуктов их превращений: автореф. дис. канд. мед. наук / - Казань, 1970. - 14 с.
6. Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валеева И.Х. «Механизм действия димефосфона» // Экспер. и клин. Фармакология. - 1992. - Т. 53. - №2. - С. 43-45.
7. Студенцова И.А., Гараев Р.С., Мокринская И.С. и др. «Фармакотоксикологическая характеристика димефосфона», Тез. докл. науч. конференции. - Казань, 1990. - С. 101-102.
8. Димефосфон новое антиацидотическое лекарственное средство / И.А. Студенцова, И.В. Заиконникова, А.О. Визель [и др.] // Лицензинторг информирует. - 1996. - №18. - С. 29-30.
9. Зиганшина Л.Е. Обоснование благоприятного действия местного применения димефосфона при экспериментальных заболеваниях кожи / Л.Е.Зиганшина, И.А.Студенцова, А.У.Зиганшин // Вестник дерматологии и венерологии. - 1992. - №1.- С.15-19.
10. Зиганшина Л.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств. Механизмы возникновения и возможности лекарственной коррекции / Л.Е.Зиганшина, А.У.Зиганшин // Казанский медицинский журнал.- 1999.- №5.- С. 386-389
11. Визель, А.А. Димефосфон в комплексной терапии больных туберкулезом легких / А.А. Визель, М.Э. Гурьева // XII съезд врачей-фтизиатров: сборник резюме. – М., 1992. – С. 35-36.
12. Визель, А.А. Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом и хроническими неспецифическими болезнями органов дыхания: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.26 / Визель Александр Андреевич. – Казань, 1991. – 320

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСХОДОВ И ЗАТРАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Мокрова А.С.

Игнатьева В. И. – к.м.н., научный сотрудник Института прикладных экономических исследований, Лаборатории оценки технологий в здравоохранении.

Сологова С.С., к.б.н., доцент кафедры фармакологии ИФ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Аннотация: Современная терапия рассеянного склероза (РС) требует значительных затрат со стороны государства, что обуславливает необходимость тщательной оценки клинических и экономических последствий включения в практику новых препаратов для лечения этого заболевания.

Ключевые слова: оценка экономической эффективности, рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение заболевания, клинико-экономическая модель, фармакоэкономика.

Введение. Рассеянный склероз (РС) является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, поражающим преимущественно лиц трудоспособного возраста. Новые лекарственные препараты (ЛП) способны существенно улучшить прогноз для пациентов, но требуют значительных дополнительных затрат бюджета здравоохранения, что обуславливает необходимость использования клинико-экономического моделирования для аккуратной оценки возможных преимуществ новой терапии.

Цель исследования. Выявить клинико-экономические модели терапии РС, которые могут быть использованы в условиях российского здравоохранения, а также изучить методологические особенности выявленных моделей для последующего использования при разработке собственной модели РС.

Материалы и методы. В результате систематического поиска были выявлены опубликованные клинико-экономические исследования по РС, использовавшие моделирование. Далее было оценено методологическое качество идентифицированных моделей и возможность их адаптации к российским условиям. Наконец, были описаны основные методологические особенности моделей, такие, как: временной горизонт, подходы к моделированию движения потоков пациентов в модели и оценки затрат.

Результаты. В результате систематического поиска было найдено 20 публикаций, описывающих оригинальные модели терапии РС. Анализ методологических особенностей показал, что в последние годы была выработана унифицированная структура представления течения РС и моделирования эффекта использования ЛП. В результате проведенного анализа было выбрано 4 модели, которые могут быть адаптированы к условиям российского здравоохранения, учитывая качество описания моделей, обуславливающего возможности их воспроизведения, а также отсутствие отличий между моделируемыми практиками ведения и популяций пациентов с РС от российских.

Заключение. Было идентифицировано 4 клинико-экономических модели терапии РС, которые могут быть использованы в условиях российского здравоохранения [1–4]. Окончательный выбор модели или принятие решения о разработке собственной модели должны основываться на конкретных вопросах, стоящих перед исследователями, также влияние будут оказывать характеристики изучаемой технологии и доступность отечественных данных.

Список литературы

1. Chirikov V., Ma I. Cost-Effectiveness of Alemtuzumab in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis in the United States // Value in Health. 2019. № 2 (22). С. 168–176.
2. Hamidi V., Couto E. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis // Journal of Clinical Medicine Research. 2018. № 2 (10). С. 88–

105.

3. Melendez-Torres G.J., Auguste P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: Systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment. 2017. № 52 (21).

4. Soini E., Joutseno J., Sumelahti M.L. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis // Clinical Therapeutics. 2017. № 3 (39). С. 537–557.

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Морозов А.И., к.м.н. Иванцова Н.Л.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Цель исследования. Проанализировать применение сульфатированных гликозаминогликанов в офтальмологии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе офтальмологического отделения ГБУЗС «Первая городская больница имени С.И. Пирогова».

Результаты. Хондроитинсульфаты входят в состав специальных лекарственных форм для протекции роговицы – вискоэластиков. Они образуют на поверхности клеток тонкий защитный слой. Наиболее известные вискоэластики с ХС выпускает фирма Alcon, США. Широко используемым препаратом на основе 3% гиалуроната натрия и 4% хондроитинсульфата является Viscoat. Он обладает высокой способностью защищать эндотелий роговицы от травматического воздействия пузырьков, ультразвука. Благодаря достижениям современной фармакологии был получен комбинированный препарат DisCoVisc, содержащий гиалуроната натрия – 1,7% и хондроитинсульфатов – 4%. Препарат обладает когезивными и адгезивными свойствами. В 90-х годах группой ученых в России был разработан раствор для хранения трупных донорских роговиц, за счет входящих в него хондроитинсульфатов 2,7%. Обладает онкотическим действием, обеспечивает нормальную гидратацию и прозрачность роговицы.

Разработан и внедрен в практику препарат с противовоспалительными свойствами на основе сульфатированных гликозаминогликанов – Баларпан. Входящие в его состав сГАГ выделены из прозрачной стромы роговиц свиней, ткани которых наиболее близки по генетическим характеристикам к тканям человека. Смесь сГАГ обладает максимальной способностью к образованию комплекса с белковыми макромолекулами в местах их связывания за счет неизменной структуры и распределения активных групп. На основе гидроксиэтилцеллюлозы с добавлением хондроитин-4-сульфата (из хрящей трахеи быка) разработан модулятор репарации соединительной ткани глаза роговицы и конъюнктивы – Оквис.

Выводы. Таким образом, в настоящее время ведутся исследования возможного противовоспалительного и противоотечного действия сГАГ на сетчатку глаза. Большим преимуществом сГАГ можно считать то, что это естественные регуляторы различных процессов в ткани. У этих молекул отсутствует побочное действие на систему крови и гомеостаз в связи тем, что они обладают достаточно большой молекулярной массой и не проникают через ГЭБ при местном применении. Представляется актуальным дальнейшее исследование сГАГ для использования в офтальмологической практике.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА «ГЛИЯТОН» (ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ)

Мурадимова А.Р.¹, д.м.н. Усманова Д.Д.², Муйдинов М.И.³

¹ ФФ ТМА, г. Фергана, Узбекистан

² ТашПМИ, г. Ташкент, Узбекистан

³ МППКВ №2, Ферганская область, Кувинский район, Узбекистан

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и переносимость препарата холина альфосцерат («Глиятон», Фармак) при лечении больных с сосудистой деменцией в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы. Для исследования была отобрана группа из 37 пациентов (10 мужчин и 27 женщин), в возрасте от 54 до 83 лет (средний возраст $68,5 \pm 3,2$ года). Наблюдение за ними проводилось в амбулаторных условиях Кувинской районной многопрофильной поликлиники №2 Ферганской области. У всех больных диагностирована хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) III степени, осложнённая сосудистой деменцией. Критерии исключения из исследования: тяжелые, декомпенсированные соматические заболевания; опухоли; эндогенные психические заболевания; тяжелое В12- и йододефицитное состояние.

Обследование включало неврологический осмотр с проведением психометрических тестов (Краткий опросник оценки психических функций - Mini-mental state examination, MMSE; Монреальская шкала оценки когнитивных функций - MoCA тест). Субъективная оценка состояния проводилась на основании Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и по шкале САН (самочувствие, активность, настроение).

При неврологическом осмотре у большинства больных выявлялись координаторные (77,7%), чувствительные (64,4%) и двигательные – в виде умеренного гемипареза (34,0%) – нарушения. Когнитивные изменения: 1) по шкале MMSE средняя оценка составила $23,7 \pm 0,5$ балла; 2) по шкале MoCA - $20,7 \pm 0,5$ баллов.

Артериальная гипертония наблюдалась – у 26 (70%), ишемическая болезнь сердца - у 18 (49%), атеросклероз брахицефальных и мозговых сосудов – у 35 (95%).

Курс проводимой терапии заключался в следующем: раствор «Глиятон», Фармак 4 мл (1 г холина альфосцерата) вводился внутривенно капельно, предварительно разведённый на 100 мл 0,9 % Натрия хлорида, ежедневно на протяжении 14 дней, с последующим переходом в виде перорального приёма: по 1 капсуле (400 мг) 2 раза/сутки в течении 1 месяца. Контрольные осмотры проводились до начала лечения препаратом и после его окончания.

Результаты статистически обрабатывались с использованием программ Excel, Epi и Statistica 6.0. Достоверность различий определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий χ^2). Отличия принимались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке нейропсихологического статуса по окончании курса лечения Глиятон статистически значимое улучшение прослеживалось по большинству параметров шкалы MMSE и MoCA тест. Позитивный эффект препарата установлен по показателям внимания, памяти и счета ($p < 0,05$). Суммарный балл шкалы MMSE к моменту завершения исследования соответствовал: уровню среднетяжёлых когнитивных нарушений – $25,0 \pm 0,66$ (при 1-м визите – $23,7 \pm 0,5$ балла (деменция лёгкой степени), $p < 0,05$). Суммарный балл MoCA тест к моменту завершения исследования составил $23,8 \pm 0,5$ (при 1-м визите – $20,7 \pm 0,5$ баллов).

К окончанию курса лечения Глиятон у всех больных отмечались общее улучшение самочувствия, повышение повседневной активности, улучшение настроения, уменьшение выраженности подавленности, общей слабости, утомляемости. Зафиксированы достоверное

($p < 0,05$) улучшение показателей самочувствия, активности и настроения по шкале САН и по шкале субъективных нарушений ВАШ.

К моменту завершения исследования общую терапевтическую эффективность различной степени выраженности наблюдали у всех включенных в исследование пациентов (100%), в том числе очень хороший результат – у 7 (17,6%), хороший – у 26 (71,1%) и удовлетворительный – у 4 (11,3%) больных.

Значимых побочных проявлений терапии не выявлено. У 2 пациентов (5%) на фоне капельного введения препарата отмечались головная боль и головокружение. При пероральном приеме Глиятон в капсулах у 3 пациентов (8%) в первые 2 недели приема препарата наблюдались головная боль и тошнота. Эти жалобы не требовали дополнительного лечения или отмены препарата. Лёгкие вегетативные нарушения на фоне приема Глиятон в капсулах отмечались следующим образом: у 3(8%) больных - беспокойство, возбуждение; у 1 (3%) - нарушение сна, трудности при засыпании. В этих случаях был рекомендован прием препарата до 18:00 ч.

Заключение. Таким образом, полученные данные в ходе исследования свидетельствуют о том, что применение «Глиятон», Фармак (холина альфосцерат) у пациентов с сосудистой деменцией наблюдается положительная динамика состояния, о чём свидетельствует улучшение субъективных и объективных данных. Применение препарата «Глиятон», Фармак (холина альфосцерат) характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием тяжёлых побочных эффектов, требующих корректировки терапии.

Стажёр-соискатель: Мурадимова Альфия Рашидовна, +998916084289, baealfiyasarang@mail.ru

Научный руководитель: д.м.н., Усманова Дурдона Джурабаевна, +998909406864, durdona.usmanova@mail.ru

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ СТОРОНЫ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ ПРЕПАРАТОМ «ГЛИЯТОН» (ФАРМАК)

Мурадимова А.Р.¹, д.м.н. Усманова Д.Д.², к.м.н. Садиков У.Т.³

^{1,3}ФФ ТМА, г. Фергана, Узбекистан

²ТашПМИ, г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования: Оценить фармакоэкономическую сторону применения «Глиятон»/Фармак (холина альфосцерат) при лечении больных с лёгкой сосудистой деменцией (СД).

Материалы и методы. В исследование всего было включено 64 пациента в возрасте от 54 до 83 лет (средний возраст $68,5 \pm 3,2$ года), которых мы разделили на 2 группы по 32 пациента: 1 группа (контрольная группа) – с применением плацебо, 2 группа (группа сравнения) – с применением препарата Глиятон. В группу исследуемых входили больные, диагноз которых устанавливался с помощью КТ или МРТ; лица с лёгкой или умеренно выраженной СД, имеющие 10—24 баллов по шкале Краткого опросника оценки психических функций - MMSE и менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций - MoCA тест; и лица без тяжёлых сопутствующих других обменных, раковых и соматических заболеваний.

Первичными показателями эффективности являлись баллы по шкалам MMSE и MoCA тест. Изменения данных двух показателей к 6-й неделе по сравнению с исходными значениями были определены как первичные и конечные точки исследования.

Когнитивные изменения при первичном осмотре в обеих группах: 1) по шкале MMSE средняя оценка составила $20,7 \pm 0,5$ балла; 2) по шкале MoCA средняя оценка составила $15,7 \pm 0,5$ баллов.

Пациенты контрольной группы (плацебо) получали антиагрегантную терапию (100 мг ацетилсалициловая кислота) в день внутрь и 100 мл 0,9% Натрия хлорида внутривенно в течение 6 недель.

Пациенты группы сравнения также получали 100 мг ацетилсалициловой кислоты в день внутрь и по 4 мл (1000мг) Глиятона, разведённого в 100 мл физиологического раствора, внутривенно, в течение 30 минут ежедневно. Продолжение терапии также 6 недель.

Нами были рассчитаны прямые медицинские затраты при оказании медицинской помощи больным с сосудистой деменцией (CoI — cost of illness; стоимость болезни), которые равны сумме прямых медицинских затрат на лабораторную и инструментальную диагностику, консультацию специалистов, лекарственные препараты и лечение. Расчёты произведены по следующей формуле: $CoI = \Sigma DC$, где DC — прямые медицинские затраты/Direct Costs.

При расчёте стоимости медицинских услуг для впервые диагностированных больных при постановке диагноза деменции, согласно имеющимся стандартам оказания медицинской помощи, показало затрату в 680,000 сумм.

Стоимость препаратов рассчитывали следующим образом: в силу того, что препараты из группы контроля — плацебо (физиологический раствор) и ацетилсалициловая кислота — назначались равнозначно и в группе сравнения, то затраты на них были нулированы, и для дальнейших расчётов мы проанализировали только стоимость препарата Глиятон, который в оптовом сегменте фармрынка на 21.11.2019 г. стоил за 4 мл/сут 18,730 сумм. За весь 6-недельный курс терапии проводились 42 внутривенных введений по 18,730 сумм, в итоге получится: $18,730 \text{ сумм} \times 42 = 786,660 \text{ сумм}$ на одного больного.

Общая стоимость диагностики и лечения в сравниваемых группах такова: в группе контроля – 680,000 сумм, а в группе сравнения – 1,466,660 сумм.

Результаты. По результатам исследования на 6-й неделе отмечено существенное улучшение по шкале MMSE – стало $26,6 \pm 0,5$ баллов в группе препарата Глиятон по сравнению с $21,2 \pm 0,5$ балла в группе контроля. Оценка по MoCA тест: в группе контроля $22,7 \pm 0,7$ балла, а в группе сравнения – $17,2 \pm 0,7$ балла. Таким образом, данное исследование показало, что добавление Глиятона к ацетилсалициловой кислоте значительно улучшало клинический исход.

В сравниваемых группах был изучен показатель эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле: $CER = DC \div Ef$, где DC — прямые медицинские затраты; Ef — эффективность, выраженная в %.

Используя показатели эффективности сравниваемых стратегий, т. е. обобщённый процент больных, стоимости обследования и препаратов были рассчитаны показатели эффективности затрат (CER) для каждой стратегии лечения. Показатель эффективности затрат в группе контроля (плацебо) составил - 34,000 , в группе сравнения (Глиятон) – 18,333. Как видно наименьшим показателем эффективности затрат обладает Глиятон.

Выводы. Результаты данного клинико-экономического анализа показали, что назначение Глиятона в дозе 4 мл/сут для лечения пациентов с лёгкой СД является безопасным и клинически эффективным. Отмечено, что благоприятный эффект терапии длится не менее 6 недель. Также данная терапия является затратно-эффективной стратегией лечения пациентов с СД и может быть рекомендован для включения в региональные стандарты лечения больных с сосудистой деменцией.

Стажёр-соискатель: Мурадимова Альфия Рашидовна, +998916084289, baealfiyasarang@mail.ru

Научный руководитель: д.м.н., Усманова Дурдона Джурабаевна, +998909406864, durdona.usmanova@mail.ru

Заведующий кафедрой «Внутренние болезни и сестринское дело №2» Ферганского филиала Ташкентской медицинской академии: к.м.н. Садиков Умаржон Турсунбаевич, +998901662460, umarjon.sadikov@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Мусаева Д.М., Рахматова М.Р., Жалолова В.З., Клычова Ф.К.

Бухарский государственный медицинский институт Минздрава Узбекистана

Влияние клинической фармакологии на процесс создания новых ЛС проявляется в наибольшей степени при проведении клинических исследований. Целью клинического исследования является получение достоверных данных об эффективности и безопасности препарата, не подвергая при этом пациентов — субъектов исследования необоснованному риску. На заре проведения клинических исследований многие результаты фармакологических проб на лабораторных животных автоматически переносились на человека. Позднее, когда необходимость использовать в качестве субъекта исследования именно человека была всеми осознана, клинические исследования чаще проводились независимо от согласия пациентов. История знает случаи проведения заведомо опасных исследований на социально незащищенных лицах (заключенные, психически больные, национальные меньшинства). Потребовалось много времени для того, чтобы сравнительный дизайн исследования (группа вмешательства и группа сравнения) стал общепринятым. Неверное планирование исследований, ошибки в анализе результатов и откровенные фальсификации стали причиной ряда гуманитарных катастроф, связанных с выпуском токсичных препаратов: раствор сульфаниламида в этиленгликоле (1937), талидомид (1961), беноксапрофен (1982). Это потребовало участия государства в защите интересов субъектов исследований и потребителей ЛС. Первой государственной организацией, регулирующей вопросы, связанные с клиническими исследованиями, стала американская Food and Drug Administration (FDA), которая в 1977 г. предложила концепцию качественной клинической практики (Good Clinical Practice — GCP). Важнейшим документом, определяющим права и обязанности участников клинических исследований, является Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1968). В дальнейшем в результате многочисленных доработок появился итоговый документ — Руководство по качественной клинической практике (ICH, Guidelines for Good Clinical Practice — ICH GCP). Положения ICH GCP согласуются с требованиями к проведению клинических исследований ЛС в Российской Федерации и отражены в Федеральном законе «О лекарственных средствах» (№ 86-ФЗ от 22.06.98 с изменениями от 02.01.2000). Другим официальным документом, регламентирующим проведение клинических исследований в нашей стране, стал отраслевой стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (стандарт отрасли ОСТ 42-511-99, утвержден Минздравом России 29.12.98).

Согласно этим документам, под качественной клинической практикой понимается «стандарт планирования, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов, который служит для общества гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также защищенности прав, здоровья и анонимности субъектов исследования».

Выполнение клинических исследований на всех этапах (проведение исследования, сбор данных и их дальнейшая обработка) подвергается многостороннему контролю со стороны спонсора исследования, аудита, органов государственного контроля и независимого этического комитета (см. главу 4), а вся деятельность в целом осуществляется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Цели клинического исследования. Исследование может ставить своей целью изучение фармакологического действия препарата на человека, установление терапевтической (лечебной) эффективности или подтверждение терапевтической эффективности в сравнении с другими ЛС, а также определение терапевтического применения, т.е. той ниши, которую может занимать данный препарат в современной фармакотерапии.

Исследование может быть этапом подготовки препарата к регистрации, способствовать продвижению на рынок уже зарегистрированного препарата или служить инструментом решения научных проблем.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛС. РЕСПУБЛИКА УЗБЕКИСТАН - ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Д.М., Клычова Ф.К., Рахматова М.Р., Жалолова В.З.

Бухарский государственный медицинский институт Минздрава Узбекистана

Генетические факторы влияют на все этапы фармакокинетики ЛС: всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформацию), выведение (см. главу 5). Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм ферментов метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм свойствен как ферментам I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450, дигидропиримидин-дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и ферментам II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид-гидролаза). Экспрессия мутантных генов приводит к синтезу ферментов с измененной активностью, что обуславливает изменение скорости метаболизма ЛС (замедление или ускорение). В зависимости от скорости метаболизма ЛС популяцию разделяют на следующие группы.

- Экстенсивные (активные) метаболизаторы (*extensive metabolism*), имеющие нормальный ген того или иного фермента. К активным метаболизаторам принадлежит большинство населения.

- Медленные метаболизаторы (*poor metabolism, PM*) - носители мутаций гена, либо приводящих к синтезу дефектного фермента, либо вовсе не синтезирующих данный фермент. У медленных метаболизаторов ЛС накапливаются в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных лекарственных реакций вплоть до интоксикации. В связи с этим медленным метаболизаторам нужно тщательно подбирать дозу ЛС.

- Сверхактивные, или быстрые, метаболизаторы (*ultraextensive metabolism*) — носители мутаций, приводящих к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше среднетерапевтической.

Распространенность медленных и быстрых метаболизаторов по различным ферментам метаболизма ЛС в различных популяциях представлена в табл. 6.1.

Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм изо-ферментов цитохрома P450: 2D6 (CYP2D6) метаболизирует около 20% всех известных ЛС, 2C9 (CYP2C9) метаболизирует 18,5% ЛС, а также полиморфизм изофермента 2C19: CYP2C19 метаболизирует около 8,3% ЛС. В конце 70-х годов XX в. отмечено различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин (ЛС из группы α -адрено-блокаторов). Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У медленных метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект препарата был наиболее выражен. Позднее было показано, что у медленных метаболизаторов замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе фенацетина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаина, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина, метопролола. Так, например, у

медленных метаболитов по цитохрому 2D6 при применении кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола гораздо чаще наблюдается бронхоспазм (метопролол накапливается в крови в таких концентрациях, при которых кардиоселективность теряется). Фармакологический ответ на кодеин у медленных метаболитов по цитохрому 2D6 также изменен — менее выражен анальгетический эффект. Этот феномен объясняется снижением O-деметилирования кодеина, при котором образуется морфин. Медленным метаболитам для предотвращения нежелательных лекарственных реакций и интоксикации чаще всего необходима коррекция дозы ЛС-субстратов цитохрома P450.

Имеются данные о том, что у медленных метаболитов по цитохрому 2D6 чаще развиваются некоторые злокачественные новообразования: рак мочевого пузыря, желудка, глотки, легких (особенно у курильщиков), первичный рак печени. Предполагают, что причиной большей распространенности рака легкого у данной категории пациентов является их неспособность метаболизировать никотин.

Влияние генетических факторов на всасывание, распределение и выведение ЛС изучено недостаточно, их клиническое значение требует уточнения. Однако имеются данные о роли генетического полиморфизма гликопротеина P, который представляет собой белок-переносчик, локализованный на мембране клеток кишечника (энтероцитах) и играющий роль своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС (дигоксин, верапамил, дилтиазем, ингибиторы ВИЧ-протеазы, колхицин, циклоспорин А и др.) из клетки в просвет кишечника. Гликопротеин P является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от чужеродных химических соединений (ксенобиотиков). Идентифицировано несколько мутаций в гене гликопротеина P, приводящих к изменению фармакокинетики перечисленных выше ЛС.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Мусаева Д.М., Рахматова М.Р., Клычова Ф.К.

Бухарский государственный медицинский институт Минздрава Узбекистана

Клиническая фармакокинетика (от греч. *pharmakon* — лекарственное вещество и *kinein* — движение) — раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления, биотрансформацию, связь с белками плазмы и других тканей организма, распределение и выведение ЛС. Под фармакокинетикой также понимают количественную оценку процессов поступления, распределения и выведения ЛС из организма. Фармакокинетика изучает особенности поступления препаратов в организм в зависимости от пути введения; всасывание и биоусвояемость; связь с белками плазмы крови; распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма. Другими словами, фармакокинетика позволяет оценить динамику пребывания лекарства и его метаболитов в организме. Кинетика отвечает на вопрос: Что организм делает с лекарством? Для клинической фармакологии имеют значение исследования фармакокинетических процессов у здоровых и особенно у больных людей.

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов (см. дальше) и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию (С концентрацию, вызывающую желаемый эффект) лекарственного вещества в области рецептора. Определить концентрацию препарата в области рецептора крайне трудно, поэтому ее определяют в плазме (сыворотке) крови или слюне, которая является безбелковым ультрафильтратом крови, не связанной с белками. Обычно концентрация вещества в слюне пропорциональна его свободной фракции в крови, несвязанной с белками. Особенно важно определять концентрацию препаратов с малой шириной

терапевтического действия (синонимы: терапевтический диапазон, коридор безопасности), Терапевтическая широта — это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения определяют повторно, корреляция между концентрацией вещества и его фармакологическим эффектом. Крайне необходимо проводить терапевтический мониторинг в начале лечения и при изменении дозы назначаемого препарата. Определение концентрации ксе-нобиотика осуществляют различными способами: методом жидкостной и газо-жидкостной хроматографии, радиоиммунным, ферментно-химическим, полярографическим, спектрофотометрическим и другими методами.

Итак, выявление границ широты терапевтического действия лекарственного средства и оценка средних значений фармакокинетических параметров (о которых будет рассказано ниже) дают возможность определить режим дозирования, который обеспечит поддержание средней концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона. Проблема индивидуализации терапии сводится при этом к расчету режима дозирования (количество вводимого препарата и частота его назначения) в соответствии со значениями фармакокинетических характеристик лекарства у конкретного больного. При отклонении концентрации препарата в большую или меньшую сторону за пределы терапевтического диапазона требуется коррекция режима дозирования: изменение кратности назначения или дозы препарата. Величина терапевтической дозы может также меняться в зависимости от возраста, путей введения лекарственного вещества, желаемого терапевтического эффекта, тяжести течения заболевания, наличия беременности. Различают дозы, назначаемые на один прием, — разовые, в течение суток — суточные, на курс лечения, — курсовые. Лекарственное средство можно назначать из расчета на 1 кг массы тела, на 1 мг поверхности тела или на 1 год жизни ребенка.

Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить от величины массы больного человека к площади его поверхности тела. Так, массе человека 3,5 кг соответствует площадь поверхности тела 0,22 м²; 7 кг — 0,35 м²; 10 кг - 0,45 м²; 15 кг - 0,65 м²; 20 кг - 0,80 м²; 25 кг - 0,95 м²; 30 кг - 1,05 м²; 40 кг - 1,25 м², 50 кг - 1,5 м²; 70 кг - 1,72 м².

У детей с избыточной или недостаточной массой тела может отмечаться передозировка или малая дозировка при расчете на массу тела. В этом случае лучше пользоваться расчетом на площадь поверхности тела.

Существуют эмпирические формулы для расчета дозы лекарственных средств для детей, исходя из дозы взрослого. Например:

Доза для ребенка Доза для взрослого \times массу тела ребенка (кг) / 70 или

Доза для ребенка Доза для взрослого \times число лет ребенка / 24.

Однако при этом не учитывается фармакодинамика вещества, возрастные характеристики устойчивости и чувствительности к нему, а также индивидуальные особенности конкретного больного ребенка.

Поэтому дозы лекарственных средств для детей (как и у взрослых), как правило, определяют в клинических испытаниях, ориентируясь на желаемый фармакологический эффект и на опасность появления нежелательного влияния.

Средние дозы лекарственных средств хорошо известны и опубликованы в разных справочниках (например; М. Д. Машковский Лекарственные средства. Справочник Видаль и мн. др.). Кстати, дозы лекарственных препаратов для детей нами были приведены в справочниках Лекарства для детей и Справочник педиатра о лекарствах. Поэтому в данной книге дозы препаратов будут указаны только в особых случаях.

В клинических же испытаниях определяют также продолжительность сохранения терапевтической концентрации лекарства (в крови, моче, ликворе и т. п.) или его лечебного эффекта после однократного приема. Именно от этих показателей зависит кратность назначения препарата.

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ: ВЛИЯНИЕ ЛС НА ФУНКЦИИ ОРГАНА ИЛИ ТКАНИ

Мусаева Д.М., Клычова Ф.К., Рахматова М.Р.

Бухарский государственный медицинский институт Минздрава Узбекистана

Влияние ЛС на функции органа или ткани обусловлено прямым или косвенным воздействием на биохимические субстраты, от которых зависит та или иная функция. Прямое взаимодействие с субстратом чаще всего осуществляется путем соединения ЛС со специфическими рецепторами, которыми могут быть любые функционально значимые макромолекулы или их фрагменты.

Химическая природа молекул-мишеней сложна и неоднородна. Специфические рецепторы имеют определенное пространственное расположение функциональных групп. Некоторые рецепторы, в частности н-холинорецепторы скелетных мышц, выделены в изолированном виде и установлено их детальное строение. Большинство специфических рецепторов относится к клеточным протеинам, локализованным либо на клеточной мембране (холинорецепторы, инсулиновые рецепторы и др.), либо в цитоплазме (рецепторы большинства стероидных гормонов). Известны специфические рецепторы и иной химической природы, например ядерные нуклеиновые кислоты, с которыми взаимодействуют ал-килирующие противоопухолевые средства. Специфические рецепторы также могут быть представлены липидами, нуклеотидами, гликозидами.

Существует большое количество специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов. Так, гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с 4 основными типами рецепторов, 3 из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а 4-й представляет собой растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов):

- Рецепторы 1-го типа (80% всех рецепторов), например адрено-, м-холинорецепторы, опиоидные рецепторы, сопряжены с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего гидрофильны. Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны и приводит к активации G-белков, в свою очередь стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например аденилатцик-лазную, гуанилатцик-лазную, инозитолфосфатную системы и ионные каналы.

- Рецепторы 2-го типа представляют собой тирозиновые протеинкиназы (например, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста и др.). Связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора вызывает активацию протеинкиназного внутриклеточного домена и приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

- Рецепторы 3-го типа — н-холинорецепторы, глициновые и другие рецепторы, представленные катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов, т.е. к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

- Рецепторы 4-го типа — внутриклеточно расположенные рецепторы. В активированном состоянии они проникают в ядро, где изменяют экспрессию отдельных генов.

Специфические рецепторы имеют определенную локализацию. Например, м-холинорецепторы локализованы в постсинаптических мембранах эффекторных клеток в области окончаний холинергических волокон; опиоидные рецепторы в ЦНС связаны с нейронами серого вещества, области водопровода и задних рогов спинного мозга.

Соединение ЛС со специфическими рецепторами могут обеспечивать различные химические связи, имеющие неодинаковую прочность. Эти связи могут диссоциировать, что

объясняет обратимость действия ЛС. Более прочны ковалентные связи, которые обеспечивают длительное и часто необратимое действие веществ (например, алкилирующих противоопухолевых средств). Но большинство ЛС соединяется с рецепторами обратимо. При этом, как правило, характер соединения весьма сложен: в нем могут участвовать связи сразу нескольких типов, что во многом определяется комплементарностью вещества и рецептора и соответственно степени их сближения между собой.

Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином «аффинитет». Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать разным аффинитетом к ним. Вещества с более высоким аффинитетом могут вытеснять вещества с меньшим аффинитетом из соединения с рецепторами. Для определения равновесного состояния между «окупированными» рецепторами (DR), свободными рецепторами (R) и свободным веществом (D) используется константа диссоциации (KD): $KD = D \cdot R / DR$.

Отрицательный логарифм KD (pKD) является показателем аффинитета.

Способность веществ после их взаимодействия с рецепторами вызывать биохимические или физиологические реакции, соответствующие функциональной значимости этих рецепторов, называют внутренней активностью. Внутренняя активность какого-либо вещества определяется отношением величины его максимального эффекта к величине максимального эффекта другого (стандартного) вещества. Так, если внутреннюю активность вещества А принять за единицу, а максимальный эффект вещества Б составляет 50% максимального эффекта вещества А, то внутренняя активность вещества Б составит 0,5.

Вещества, обладающие как аффинитетом, так и внутренней активностью, называют агонистами. Вещества с выраженной внутренней активностью называют полными агонистами, а вещества с менее выраженной активностью — частичными (парциальными) агонистами. Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором. Вещества, обладающие аффинитетом и не имеющие внутренней активности, но способные препятствовать действию агонистов, называют антагонистами. Антагонистами полных агонистов могут быть и частичные агонисты (агонисты-антагонисты), например частичный агонист опиатных рецепторов налорфин действует аналогично полному агонисту этих рецепторов морфину, хотя и слабее последнего. При совместном их применении налорфин ослабляет или устраняет эффекты морфина, в частности устраняется угнетающее действие морфина на дыхание.

Если антагонист связывается с рецептором обратимо (благодаря слабым вандервальсовым или водородным связям), то он, согласно закону действующих масс, может быть вытеснен при высокой концентрации агониста. Например, у больных, принимающих β -адреноблокаторы, на фоне физической нагрузки происходит увеличение частоты сердечных сокращений, что свидетельствует о способности медиатора симпатической нервной системы — норадреналина — частично устранить действие β -адреноблокатора. Таким образом, агонист и антагонист конкурируют за связь с рецептором по закону действующих масс, т.е. вступают в конкурентный антагонизм между собой. Реже в клинической практике применяют антагонисты, которые необратимо (ковалентно) связываются с рецептором. В этом случае даже при увеличении концентрации агониста не удастся восстановить реакцию на стимуляцию рецептора. Подобный антагонизм получил название неконкурентного.

В целом организме агонисты и антагонисты вызывают изменения тех или иных физиологических функций. Действие антагонистов обусловлено тем, что они препятствуют влиянию на специфические рецепторы соответствующих естественных лигандов (например, антагонист м-холинорецепторов атропин препятствует действию на них агониста ацетилхолина). Изменения, которые непосредственно связаны с взаимодействием веществ со специфическими рецепторами, обозначают термином «первичная фармакологическая реакция», которая может быть началом целой серии реакций, приводящих к стимуляции или угнетению определенных физиологических функций. Изменения функций органов или систем (например, изменения силы и частоты сердечных сокращений, тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, секреции желез, артериального давления и др.),

вызываемые ЛС, обозначают как фармакологические эффекты данного ЛС. Например, для сердечных гликозидов первичной фармакологической реакцией является угнетение активности транспортной Na^+, K^+ -АТФ-азы волокон миокарда, которую считают специфическим рецептором для сердечных гликозидов. В связи с этим нарушаются поступление калия в клетки и выход из них натрия, увеличивается содержание кальция в цитоплазме, что способствует взаимодействию актина и миозина. В результате увеличивается сила сердечных сокращений, что служит одним из фармакологических эффектов сердечных гликозидов.

Продолжительное воздействие агонистов на специфические рецепторы нередко сопровождается их десенситизацией (снижением чувствительности). Десенситизация может быть связана с изменениями структуры рецептора, уменьшением их количества (плотности) (в результате ускоренного разрушения или уменьшения синтеза) или с нарушением процессов, которые следуют за возбуждением рецепторов. При этом фармакологические эффекты агонистов становятся менее выраженными.

В большинстве случаев фармакологические эффекты ЛС связаны с их воздействием на соответствующие специфические рецепторы. Однако действие некоторых лекарственных веществ не связано с рецепторами. Так, для осмотических диуретиков маннита и мочевины не существует специфических рецепторов. Эти вещества повышают осмотическое давление в почечных канальцах, вследствие чего нарушается реабсорбция воды и увеличивается диурез. Со специфическими рецепторами не связано действие адсорбирующих средств, комплексонов.

Способы, которыми ЛС вызывают те или иные фармакологические эффекты, обозначают термином «механизмы действия». Это понятие используют для объяснения действия ЛС на молекулярном, органном и системном уровнях. Механизмы действия отдельных ЛС изучены в разной степени, исследования в этой области ведутся постоянно, причем представления о механизме действия того или иного ЛС по мере получения новых данных могут не только уточняться, но и существенно изменяться.

Предметом фармакодинамики являются также виды действия лекарственных средств. Различают местное, резорбтивное (системное) и рефлекторное действие, главное и нежелательное действие, прямое и косвенное действие, обратимое и необратимое действие, избирательное и неизбирательное, терапевтическое и токсическое действие.

Примером местного действия может быть действие местных анестетиков при поверхностной анестезии. Препараты, тем или иным образом попадающие в системный кровоток, оказывают резорбтивное (системное) действие. Рефлекторно действуют, например, раздражающие вещества.

Главным (основным) называют действие вещества, которое используется в лечебных целях в каждом конкретном случае (в других случаях оно может быть нежелательным). Действие, не имеющее лечебного значения в каком-либо конкретном случае, называют нежелательным. Нежелательное действие, как правило, неблагоприятно для больного.

Примером прямого действия может быть действие сердечных гликозидов на сердце. Косвенное действие этих веществ проявляется, в частности, увеличением диуреза, связанным с улучшением кровоснабжения почек.

Большинство ЛС действуют обратимо, но возможно и необратимое действие, например необратимое ингибирование ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1).

ЛС изменяют различные функции организма с различной избирательностью. Обычно ЛС предназначено для лечения одного заболевания или симптома или очень ограниченного их числа. Однако практически нет ЛС, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия и может вызвать ряд желательных или нежелательных реакций. Например, морфин обладает выраженной анальгетической активностью и относится к группе наркотических анальгетиков. Вместе с тем он угнетает дыхание, подавляет

кашлевой рефлекс, оказывает седативное действие, вызывает запоры, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и т.д. Очевидно, нем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше ЛС с низкой избирательностью действия влияют на многие ткани, органы и системы, вызывая множество нежелательных реакций. Так, противоопухолевые средства, действуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника. Однако имеются и препараты с относительно высокой избирательностью действия (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, агонисты и антагонисты α_1 - и β_2 -адренорецепторов, м- и н-холинорецепторов и т.д.).

Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится. Это относится как к синтетическим веществам, так и к продуктам животного и растительного происхождения. Благодаря хаотическому движению молекулы ЛС оказывается вблизи определенного участка рецептора и при высоком аффинитете дает эффект даже при низкой концентрации. При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым ЛС имеет меньший аффинитет, - возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает избирательность (селективность) действия. Например, β_1 -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только β_1 -адренорецепторы, а при увеличении дозы они начинают действовать на все β -адренорецепторы. В связи с этим при увеличении дозы наряду с некоторым усилением клинического эффекта ЛС всегда значительно возрастают частота и количество побочных (нежелательных) реакций. Другим примером является действие антидиуретического гормона гипофиза вазопрессина, который в обычных концентрациях регулирует содержание жидкости в организме, влияя на реабсорбцию воды в почках. Однако в больших дозах вазопрессин может вызвать спазм кровеносных сосудов, в том числе коронарных, и даже смерть.

Фармакодинамика ЛС зависит от многих факторов, в частности от свойств самих веществ, их дозы, времени их назначения, комбинации с другими ЛС, а также от особенностей организма, на который данные вещества воздействуют.

Действие ЛС определяет в первую очередь их химическое строение. В целом вещества со сходной химической структурой имеют и сходные особенности фармакодинамики. Однако в ряде случаев фармакодинамика веществ с очень близким химическим строением существенно различается. Примером могут служить значительные различия в величине фармакологических эффектов стереоизомеров ряда ЛС (адреналин, анаприлин и др.).

Фармакодинамика ЛС может меняться при их повторных введениях. Возможно привыкание к ЛС. Для достижения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу ЛС. При повторном введении ЛС достаточно часто еще не все рецепторы освободились от предыдущей дозы или истощено количество медиатора, в результате эффект повторного введения может быть слабее первого (развивается толерантность). Быстрое развитие привыкания обозначают термином «тахифилаксия». Кроме того, при повторных введениях ЛС может развиваться лекарственная зависимость.

При одновременном назначении двух ЛС они могут усиливать (синергизм) или ослаблять (антагонизм) действие друг друга. Различают следующие виды синергизма: потенцирование, аддитивное действие, прямой синергизм, косвенный синергизм. Антагонизм также может быть прямым и косвенным. Антагонизм, связанный с химическим или физико-химическим взаимодействием ЛС, называют антидотизмом.

ЛС, стимулирующие какие-либо функции (стимуляторы ЦНС, гормональные препараты и др.), как правило, более эффективны при угнетении соответствующих функций. Некоторые вещества оказывают терапевтическое действие лишь в условиях патологии, например жаропонижающие и др.

Генетическими особенностями (генетически обусловленными энзимопатиями) объясняют идиосинкразию, т.е. необычные реакции на отдельные ЛС. Примерами

идиосинкразии могут быть значительное удлинение действия ди-тилина (недостаточность псевдохолинэстеразы), гемолиз при применении при-махина (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МЕМАНТИН В ЛЕЧЕНИИ СПАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Иномов Ф.У., Мухтаржанова Х.Н.

*(рук. – д.м.н. проф. Г.К. Садикова, ассистент - Тухтабаева К.А.)
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. Г.Ташкент
Андижанский Государственный Медицинский Институт. Г.Андижан*

Актуальность: одним из самых опасных осложнений позвоночно- спинномозговых нарушений является спастический синдром. Под термином «спастичность» понимают стойкое патологическое повышение мышечного тонуса, обусловленное растормаживанием спинальных рефлексов с последующей гипервозбудимостью рефлекса на растяжение. У пациентов с различной неврологической патологией диапазон клинических проявлений спастичности колеблется в широких пределах – от локальных болезненных мышечных спазмов до распространённых поражений, сопровождающих геми- и парапарезы. Спастичность обычно значительно усугубляет паретические проявления, существенно снижая двигательную активность пациентов. Кроме того локальные мышечные спазмы часто являются источником мучительных болевых ощущений, при этом имеется тенденция к хронизации боли, что приводит к дальнейшему снижению функциональных возможностей больных; при этом существенно страдает качество жизни. Учитывая тот факт, что спастичность является клиническим проявлением самой разнообразной патологии, становится ясной актуальность изучения патофизиологии разработки методов лечения данного клинического синдрома.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность препарата Мемантин, в лечении спастического синдрома при миелопатиях.

Материалы и методы исследования: под нашим наблюдением находились 30 больных с миелопатией вертеброгенной этиологии в возрасте от 26 до 40 лет. Из них 12 больных с цервикальной миелопатией, 18 больных с торакальной миелопатией. Всем больным диагноз был подтверждён анализом анамнестических, клинических данных неврологического исследования, данными исследования КТ и МРТ, рентгенологических обследований. У всех пациентов в клинике болезни был выявлен неврологический дефицит: цервикальная миелопатия протекала тетрапарезом, преимущественно в ногах, нарушением функции тазовых органов по типу задержки мочи. Торакальная миелопатия клинически характеризовалась спастическим парапарезом нижних конечностей с патологическими стопными знаками и расстройством функции тазовых органов по типу задержки мочи. Больные были разделены на две группы: первой группе больных на фоне комплексной терапии был назначен препарат Мемантин по схеме. Вторая группа больных на фоне комплексной терапии были назначены миорелоксанты, в частности, релакса 8мг по 1 таблетке 2 раза в день в течении месяца. Схема препарата Алчеба 10 мг предусматривала титрование дозы: первая неделя по 1/4 таблетке 1 раз. Вторая неделя 1/4 таблетке 2 раза. Третья неделя – 1/2 таблетки 3 раза в день. Четвёртая неделя 1 таблетка 2 раза в день.

Результаты исследования: сравнение обеих групп выявило значимые отличия по некоторым показателям от исходного состояния больных. Эффективность препарата оценивалась на 10 день от начала приёма. Группа пациентов, получавшая препарат Мемантин, отмечала эффект уже на 5 день, который заключался в снижении болевого синдрома, увеличение объёма активных движений, восстановления функции тазовых органов. Группа пациентов, получавших препарат Релакса отмечала положительную

динамику на 8-9 день. Больные отмечали уменьшение стягивающих болей в ногах, незначительное увеличение объёма движений, функция тазовых органов не восстановилась

Выводы: спастический синдром существенно ограничивает двигательную активность. Наличие спастичности при миелопатиях утяжеляет и ухудшает прогноз заболевания и качество жизни, ограничивает пациента к самообслуживанию. Применение препарата Мемантин существенно уменьшает выраженность спастического синдрома, расширяет двигательные возможности пациентов, что отражается на качестве жизни пациентов.

РАЗРАБОТКА ОПРОСНИКОВ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЧИН НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И РАССТРОЙСТВА АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ДОНБАССЕ

к.м.н. Налётова О.С., д.м.н. Налётов С.В., д.м.н. Титиевский С.В., д.м.н. Налётова Е.Н., Алесинский М.М., к.м.н. Галаева Я.Ю.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

В условиях длительного воздействия стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, все чаще наблюдается ассоциированная патология – гипертоническая болезнь (ГБ), сочетанная с расстройством адаптации. К сожалению, эффективность лекарственной терапии у больных ГБ, получающих её, как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не в том, какие антигипертензивные лекарственные средства принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности.

Выявление факторов, влияющих на психическое здоровье больных ГБ, проживающих в настоящее время на Донбассе, поможет установить у них причины низкой комплаентности и развития расстройства адаптации, а это в свою очередь – определить тактику комплексного лечения.

Цель исследования. Разработать и оценить опросники, позволяющие выявить факторы, приводящие к низкой комплаентности и расстройству адаптации у больных ГБ, проживающих на Донбассе.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели первоначально нами был разработан опросник для выявления причин низкой приверженности лечению больных, проживающих в условиях гражданского конфликта в период 2014-2015 годов. Опросник содержит 5 основных вопросов, позволяющих выявить причины низкой комплаентности больных, проживающих на Донбассе с момента начала гражданского конфликта. Вопрос №2 содержит 3 уточняющих подпункта, позволяющих выявить причины, связанные с состоянием здоровья пациента, а также социального и военного характера.

Для выявления возможных психосоциальных, материальных причин и причин военного характера, способствующих развитию депрессивного состояния у больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса, нами был разработан опросник «Донбасский синдром», состоящий из 15 вопросов. Вопросы учитывают специфику ситуации, сложившейся на Донбассе в период с апреля-мая 2014 года, когда началась т.н. антитеррористическая операция (АТО) по настоящее время (2017-2019 годы). На каждый вопрос больной может дать ответ «Да» (1 балл) или «Нет» (0 баллов); чем выше балл, тем больше факторов, влияющих на психическую сферу больного.

Опрос был проведен у 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации; из них мужчин было 119 человек, женщин – 97. Диагноз «расстройство адаптации» был поставлен на консультации врача-психиатра.

Уровень приверженности лечению (комплаентности) оценивали при помощи теста Мориски-Грина. COMPLAINTными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

Оценка валидности опросников проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Хранение и статистическая обработка данных произведены с помощью пакета программы SPSS (v.21, IBM SPSS Statistic, США).

Результаты исследования. Уровень приверженности лечению у больных ГБ, сочетанной с расстройством адаптации, составлял $1,9 \pm 0,1$ балла у мужчин и $2,1 \pm 0,1$ – у женщин, что свидетельствует о ещё более низкой комплаентности.

Анализ причин нарушения комплаентности, свидетельствует о том, что ограниченные финансовые возможности (ответы № 2.3. и 5) являются первопричиной (114 положительных ответов), «боязнь выйти из дома, связанная с напряженной обстановкой» (ответ № 2.2.) находятся на втором месте (103 положительных ответа), «забывчивость» (ответ № 3) занимает третью позицию (89 положительных ответов).

Анализ ответов на опросник «Донбасский синдром» больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, демонстрирует, что наиболее часто положительные ответы, как у мужчин, так и у женщин, были получены на вопросы 3, 7, 10 и 15. Таким образом, было показано, что 129 больных проживает в районах, которые подвергаются обстрелам (ответ 7). Этим больных беспокоит сложившаяся социальная обстановка (ответ 3), они испытывают финансовые затруднения; при этом 134 больных лишены оптимизма и считают, что «все плохо».

Нами был проведен анализ опросника на валидность, чувствительность и специфичность: опросник высоко валиден, т.к. тест Кронбаха более 0,8, чувствительность его = 95,6%, специфичность = 84,2%, ложно отрицательные значения = 6,9%, ложно положительные значения = 15,5%.

Выводы. Наличие расстройства адаптации у больных ГБ ухудшает их приверженность лечению. Такие больные, в дополнение к лекарственной антигипертензивной терапии, нуждаются в дополнительном психотерапевтическом воздействии, а также в проведении мероприятий по повышению комплаентности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА ОСТРОЙ ОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-b][1,3,5]ТИАДИАЗИНА

Некраса И.А.¹, д.м.н. Бибик Е.Ю.¹, к.х.н. Фролов К.А.^{1,2}, д.х.н. Доценко В.В.^{2,3,4}, д.х.н.
Кривоколыско С.Г.^{1,2}

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск, ЛНР;

²НИЛ «Химэкс» ГОУ ВПО «Луганский национальный университет им. Владимира Даля», Луганск, ЛНР;

³ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», Краснодар

⁴ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Ставрополь

Актуальность. Большинство психотропных лекарственных средств характеризуется высокой токсичностью и избытком разнообразных побочных эффектов. При этом психоактивные вещества нередко вызывают угрожающие жизни состояния. Порядка 15-40% суицидов при помощи медикаментозных средств осуществляется антидепрессантами. Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО имеют крайне малую широту терапевтического действия, что становится частой причиной развития отравлений различной

степени тяжести. Для отравлений антидепрессантами характерны нарушения сознания вплоть до комы, зрительные галлюцинации, тахикардия и нарушения ритма, парез кишечника, угнетение дыхания, гипертермия, расстройство зрения, возможны судороги.

В ранее проведенных исследованиях нами были обнаружены выраженные аналептическая, адаптогенная и антидепрессантная активности отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, ввиду чего определение острой пероральной токсичности соединений представляется необходимым.

В процессе ранее проведенных доклинических исследований аналептической, адаптогенной и антидепрессантной активности изучаемые образцы производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, синтезированные нами на базе НИЛ «Химэкс», вводились в дозировке 5 мг/кг и не приводили к развитию каких-либо нежелательных реакций у лабораторных крыс. Согласно результатам оценки влияния исследуемых веществ на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост, соединение TD-0348 обладает эффектами, сходными с амитриптилином, вызывая у животных полиурию, экзофтальм, гипертермию, но уступает ему по своему влиянию на обмен дофамина. При оценке адаптогенной активности крысы получали производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина на протяжении 5 дней в аналогичной дозировке и также не вызвали значимых побочных реакций.

Цель исследования. Определение острой пероральной токсичности производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина TD-0479, TD-0348, TD-0470 и TD-0164.

Материалы и методы. Для исследований использовались производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина с лабораторными шифрами TD-0164, TD-0348, TD-0479 и TD-0479. Определение острой пероральной токсичности проводили на 75 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test №423:2001, IDT).

До начала исследования на протяжении 5 дней осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Животные были выбраны случайным образом. Крысы были распределены на 4 опытные, по количеству исследуемых производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, и контрольную группы. Исследуемые соединения растворялись в дистиллированной воде и вводились однократно внутрижелудочно из расчета 50, 300 и 2000 мг/кг. Минимальную дозировку (5 мг/кг), указанную в Стандарте, не вводили, поскольку в ранее проведенных исследованиях биологической активности этих соединений на 200 крысах разного пола, признаков токсичности обнаружено не было. При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата, ежедневно в течение последующих 14 дней. Фиксировали общее состояние животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, органов чувств, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи.

Результаты и обсуждение. О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Нами не было зафиксировано ни одного случая гибели крыс ни на одной из указанных дозорок за 14-дневный период наблюдения после внутрижелудочного введения препаратов. Все животные контрольных и опытных групп были активными, сохранялся аппетит и потребность в воде. Даже введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина TD-0479, TD-0348, TD-0470 и TD-0164 характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ulcerогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение

дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной токсичности видится нецелесообразным.

Заключение. Все исследуемые производные тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности, $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг).

Научный руководитель: зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Св. Луки», д.м.н. Бибики Елена Юрьевна; helen_bibik@mail.ru; +380997113371.

РОЛЬ WNK-КИНАЗ В РАЗВИТИИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРКАЛИЕМИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. АНАЛИЗ ИНГИБИТОРОВ WNK-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

Нефесоглы Т.М.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Научный руководитель – преподаватель А.Г. Маргарян

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ-2, проведенному в Российской Федерации в 2017 году, АГ различной степени диагностируется у 44.2% граждан в возрасте от 25 до 64 лет. Это в свою очередь ведет к повышенному риску смерти от инсульта, ИБС и от других сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что современная антигипертензивная терапия очень эффективна для контроля артериального давления, появление резистентности к этим препаратам, называемой резистентной гипертензией, отмечается как глобальная проблема в лечении гипертензии. Кроме того, непереносимость и аллергия на некоторые из одобренных в настоящее время гипотензивных препаратов ограничивают их использование. Все вышесказанное способствовало возникновению потребности в новых гипотензивных препаратах. Одним из ключевых сигнальных путей, которые участвуют в регуляции артериального давления *in vivo*, является сигнальный каскад WNK. Первая связь между этим сигнальным путем и гипертензией появилась в 2001 году, когда было обнаружено, что мутации в генах, кодирующих киназы WNK, вызывают у людей наследственную форму гипертензии, известную как синдром Гордона [2].

Цель. Охарактеризовать и оценить роль WNK серин/треониновых киназ в развитии семейной гиперкалиемической гипертензии (синдром Гордона). Изучить ингибиторы WNK.

Материалы и методы. Анализ научной и специальной литературы, обобщение.

Результаты.

With-no-lysine kinase (WNK) – семейство протеинкиназ, у которого отсутствует каталитически-важный остаток лизина в субдомене II [3]. На текущий момент у человека было найдено 4 изофермента WNK: WNK1, WNK2, WNK3, WNK4 [6]. Также был найден укороченный вариант WNK1 известный как kidney-specific WNK1 (KS-WNK1) [5].

Общая организация структуры представителей семейства WNK-киназ [4]:

- Киназный (или каталитический) домен
- Coiled-coil домен
- Аутоингибиторный домен
- Сайты связывания с протеинкиназами oxidative stress responsive-1 (OSR1) и Ste20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase (SPAK)

WNK играют значительную физиологическую роль в организме. С биохимической точки зрения WNK в первую очередь фосфорилируют белки. В числе главных и наиболее

изученных мишеней для фосфорилирования являются: белки OSR1 и SPAK, белок синаптоагмин 2, белок Similar to Mothers Against Decapentaplegic 2 (SMAD2). Не мало важную роль WNK играют в регулировании ионных каналов, например, опосредованное регулирование натрий-хлоридного ко-транспортера (NCC), натрий-калий-хлоридных ко-транспортеров 1 и 2 (NKCC1, NKCC2) и калий-хлоридного ко-транспортера (KCC). Также WNK участвуют в ГАМК-ергической системе передачи сигнала и в регулировании клеточных процессов [1].

Семейная гиперкалиемическая гипертензия (ФННt), также известная как псевдогипоальдостеронизм II типа или синдром Гордона – наследственное заболевание, характеризующаяся повышенным АД, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом и нормальным уровнем альдостерона в крови [6]. В основе патогенеза лежат мутации в белках WNK1, WNK4, Kelch Like Family Member 3 (KLHL3) и Cullin3 (CUL3) [4, 12]. Данные мутации приводят к гиперэкспрессии WNK1 и WNK4, а также к их аккумуляции в клетке. Результатом гиперэкспрессии WNK1 и WNK4 является чрезмерная активация ионных каналов NCC, NKCC1, NKCC2 и подавление KCC, что ведет к повышенной реабсорбции Na⁺ и сниженной секреции K⁺. Вследствие этого наблюдается повышенное АД, гиперкалиемия и т.д.

В данный момент существует 4 подхода в разработке ингибиторов WNK сигнального пути [13]:

- Ингибирование непосредственно самих WNK-киназ (АТФ-конкурентное ингибирование и АТФ-неконкурентное ингибирование)
- Ингибирование связывания WNK с OSR1 и SPAK
- Ингибирование OSR1 и SPAK
- Ингибирование связывания OSR1 и SPAK с белком MO25

К настоящему времени было проведено доклиническое испытание *in vivo* на мышах, в котором был использован АТФ-конкурентный ингибитор WNK сигнального пути –WNK463. Данный эксперимент с использованием WNK463 в дозах 1, 3 и 20 мг/кг показал значительное уменьшение АД у мышей с АГ. Однако WNK463 был забракован в ходе испытаний в связи с не прохождением профиля безопасности. Остальные экспериментальные молекулы STOCK1S-50699, STOCK2S-26016 (ингибиторы связывания WNK с SPAK и OSR1), STOCK1S-14279 (ингибитор SPAK) и НК01 (ингибитор связывания MO25 с OSR1 и SPAK) были испытаны только *in vitro* на клеточных культурах. Они показали хорошие результаты в ингибировании WNK сигнального пути [7].

Выводы. Открытие и понимание WNK-сигнального пути позволяет искать новые современные препараты, которые будут обладать избирательным действием в лечении АГ. Это может улучшить качество и продолжительность жизни людей с артериальной гипертензией, ФННt и т.д.

Список литературы:

1. Paul A. Welling, Yen-Pei C. Chang, (2010). Multigene kinase network, kidney transport, and saltin essential hypertension. *Kidney Int.* 77(12): 1063–1069.
2. Wilson F.H., Disse-Nicodème S., Choate K.A., Ishikawa K., Nelson-Williams C. (2001) Human Hypertension Caused by Mutations in WNK Kinases. *Science* 293(5532):1107-12
3. Xu B., English J.M., Wilsbacher J. L., Stippec S., Goldsmith E. J., Cobb M. H. (2000). Mammalian Serine/Threonine Protein Kinase Lacking the Catalytic Lysine in Subdomain II. *Biol Chem* 275(22):16795-801.
4. Rodan A. R., Andreas J. (2017). WNK kinases in development and disease. *Curr Top Dev Biol* 123:1-47.
5. Delaloy C., Lu J., Houot A.M., Disse-Nicodeme S., Gasc J.M., Corvol P., Jeunemaitre X. (2003). Multiple promoters in the WNK1 gene: one controls expression of a kidney-specific kinase-defective isoform. *Mol Cell Biol.* 23(24):9208-21.

6. David H Ellison, MD. (2011). Pseudohypoaldosteronism Type II. GeneReviews® [Internet].
7. Mubarak A. AlAmri, Hachemi K., Binar A. Dhiani, Shumail M., Abdulrahman E. (2017). WNK-Signaling Inhibitors as Potential New Antihypertensive Drugs. ChemMedChem 12(20):1677-1686

ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЕНА CYP2C19 НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Очилов А.К.

*Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Бухарского государственного медицинского института, Узбекистан*

Актуальность. Фармакогенетика – один из достаточно молодых направлений фармакологии, которая даёт возможность врачу подбирать лечение с учетом генетических особенностей, то есть индивидуальное лечение – персонафикация фармакотерапии. Поэтому современные мировые системы здравоохранения “болеют” персонафицированной медициной и проводятся колоссальные научные исследования, с целью выявления влияния генов, их аллелей и полиморфизмов на эффективность лечения с помощью генетических маркеров, указывающих на конечный результат фармакотерапии того или иного заболевания. В связи с этим, представляют интерес исследования, выполненные на основе оценки информативности генетических маркеров. Цитохром Р-450 является комплексом белка с ковалентно связанным гемом (металлопротеином), обеспечивающий присоединение кислорода. Число 450 указывает на то, восстановленный гем, связанный с СО, отличается максимумом поглощения света при длине волны 450 нм. Комплекс цитохром Р450 (в литературе обозначается как CYP450) участвует в метаболизме лекарств. Все изоформы цитохрома Р-450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства А, В, С, D, Е. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером, в виде CYP2C19 — это наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2». Всего существует около 250 различных видов цитохрома Р-450, из них примерно 50 находятся в организме человека и только 6 из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохромов Р-450.

Цель исследования. Наши исследования были проведены с целью изучения присутствия полиморфизма гена CYP2C19 у больных сХГ, принимающих препараты группы ингибиторов протонной помпы в Бухарской области.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 100 больных с хроническим гастритом, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в Бухарской областной МПКБ. Контрольную группу составили 96 здоровых людей, не имевших в анамнезе патологии со стороны пищеварительного тракта, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с хроническим гастритом.

Начальным этапом нашей работы был подбор и оптимизация работы системы олигопраймеров для детекции полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A. Нуклеотидные последовательности детекции полиморфизма rs4244285 гена CYP2C19 подбирали с использованием программы «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в ООО «Синтол» и НПФ “Литех” (г. Москва).

Результаты и их обсуждение. В исследуемых группах был определен генотип больных по гену CYP2C19 с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области.

Оказалась, что среди пациентов, генотип G\G имеется у 70% больных, генотип G\A определен у 28% пациентов, а генотип A\A выявили у 2% больных.

Оказалось, что у пациентов с генотипом G/G определяется быстрый метаболизм ингибиторов протонной помпы, а у пациентов с генотипом G/A замедленный метаболизм лекарств, что имеет огромное значение для эффективного и безопасного применения лекарств этой группы.

Закключение. Таким образом, генетическая принадлежность организма имеет огромное влияние на эффективность и безопасность применяемой фармакотерапии. Нами определена генотипическая принадлежность пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области и рекомендовано тактика лечения при применении ингибиторов протонной помпы.

ОТЛИЧИТЕЛЬНАЯ ЧЕРТА ГЕНА MDR-1 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

Очилова Г.С.

*Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Бухарского государственного медицинского института, Узбекистан*

Актуальность. С давних пор науке известно, что генетический аппарат организма человека влияет буквально на все процессы организма и регулируют их. Подобное влияние имеют индивидуальный, персональный характер, что диктуется особенностями генетики человека. В связи с этим тактика лечения патологических изменений подобных процессов организма должно осуществляться с учетом генетики каждого пациента и необходимо признать наличие генов, осуществляющих индивидуальную фармакологическую ответную реакцию организма на действие лекарственных средств. Фармакогенетика, являющаяся одним из современных направлений клинической фармакологии, изучает генетические особенности больного и влияние их на лечение заболеваний. Тактика лечения с учетом генетических особенностей организма диктует персонализацию фармакотерапии, то есть актуальным вопросом данного направления является индивидуализация лечения. Выявлено, что ген MDR-1, является одним из основных генов, влияющих на эффективность фармакотерапии. Ген MDR-1 (multidrug-resistance gene) кодирует Р-гликопротеин (Р-gp), который располагаясь в цитоплазматической мембране различных клеток, выполняет функцию АТФ зависящего насоса и способствует выведения различных ксенобиотиков за пределы клетки. Поэтому экспрессия гена MDR-1 способствует резистентности клетки к применяемому лекарственному средству и играет важную роль в эффективности лечебных мероприятий.

Цель исследования. Наши исследования были проведены с целью изучения присутствия полиморфизма гена MDR-1 у больных с ХГ, принимающих препараты группы ингибиторов протонной помпы в Бухарской области.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами проведено комплексное обследование 100 неродственных больных с ХГ, находившихся на стационарном лечении и наблюдении в 1-клинике БухГМИ – в БОМПКБ. Эти больные составили основную группу. Контрольную группу составили 50 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии ЖКТ лица, проживающие в Бухарской области, соответствовавшие по полу и возрасту обследованной группе пациентов с хроническим гастритом.

У пациентов проводился забор крови в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма MDR-1 проводилось методом ПЦР в режиме реального времени. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического

распределения Харди-Вайнберга (РХВ) проводилась с помощью компьютерной программы анализа генетических данных “GenePop” (“Genetics of Population”).

Результаты и их обсуждение. При определении генотипа больных с хроническим гастритом, оказалась, что среди пациентов, проживающих в Бухарской области генотип Т\Т имеется у 25% больных, генотип Т\С определен у 59% пациентов, а генотип С\С выявили у 16% больных. При изучении полиморфизма rs1045642 гена MDR-1 по полиморфному маркеру С3435Т у пациентов, проживающих в Бухарской области, результаты оказались иными, исследования показывают, что у пациентов с хроническим гастритом, проживающих в Бухарской области преобладает генотипом СТ (59%). Полученные результаты указывают на то, что у пациентов с генотипом 3435СТ активность Р-гликопротеина выше, чем у носителей генотипа 3435СС и 3435ТТ, что непосредственно влияет на биодоступность лекарств, применяемых в стандартном лечении хронического гастрита.

Заключение. Таким образом, результаты исследований показывают, что для получения полного фармакотерапевтического эффекта врачу необходимо иметь информацию о генотипе больного по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR-1. Подобные данные пациента помогают врачу оптимизировать выбранный план лечения и самое главное – подбирать дозу и лечить больного эффективно и безопасно.

ВЫЯВЛЕНИЕ И КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Пожидаев Е.В., к.м.н. Ханина Е.А., к.м.н. Добрынина И.С., д.м.н. Зуйкова А.А.

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

Цель исследования: оценка наличия, характера и интенсивности болевого синдрома у больных сахарным диабетом, а также способы его купирования.

Материалы и методы: исследование проводилось на базе ГУЗ «Чаплыгинская РБ» в период с 20.06.2019 по 12.07.2019. В исследовании принимали участие 55 больных с диагнозом сахарный диабет (49 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а 6 пациентов с сахарным диабетом 1 типа), из них мужчин 22, женщин 33. Возрастная группа от 25 до 83 лет, средний возраст 54,5 +/-15,9813. Основой включения в исследование данных лиц явилось наличие у них диагноза сахарный диабет 1 или 2 типа, болевой синдром и способы его купирования. Так же проводился анализ: жалоб, анамнеза, тестирование по визуальной аналоговой шкале боли, физикальное обследование, анализ амбулаторных карт. При оценке результатов используется метод статистического наблюдения.

Результаты обследования и их обсуждение: среди жалоб практически у всех наблюдался болевой синдром (89%). Чуть менее часто встречались жалобы на сухость во рту (74,5%) и на жажду (70,9%). Реже всего пациенты жаловались на снижение массы тела (10,9%).

Чаще всего беспокоили боли умеренной (36,4%) и слабой (23,6%) интенсивности с преимущественной локализацией в голове (85,4%), в спине (58,2%) и в животе (27,3%), что соответствует выявленной сопутствующей патологии (ГБ у 80%, остеохондроз позвоночника у 67,2%, хронический панкреатит у 27,3%). Реже всего наблюдались боли в конечностях (9,1%), которые сопровождалась прочими неврологическими симптомами (парестезии, гипестезия, похолодание конечностей), что является сигналом о наличии у данных пациентов диабетической полинейропатии. Невыносимая боль отмечалась лишь раз (1,8%) у больного, страдающего онко-заболеванием.

Для купирования болей чаще всего применялись нестероидные противовоспалительные препараты в 58,2% случаев (кеторолак, мелоксикам) и препараты, влияющие на пищеварение 20% случаев (антациды: магния гидроксид, комбинированные препараты; блокаторы протонной помпы: омепразол). При сочетании головной боли и

повышения давления большая часть пациентов принимала гипотензивные лекарственные препараты в 85,4% случаев. Всё это отражает связь с главенствующими в анамнезе сопутствующими патологиями.

Выводы:

В результате проделанной работы выявили, что чаще всего у пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром (89%), сухость во рту (74,5%) и жажду (70,9%), что соответствует основным клиническим проявлениям СД и говорит о нарушении пациентами диеты, образа жизни или недостаточной.

По данным тестирования болевой синдром наблюдался в 89% случаев и, чаще всего, это были боли умеренной (36,4%) и слабой (23,6%) интенсивности с преимущественной локализацией в голове (85,4%) и спине (58,2%). Реже всего встречались боли в конечностях (9,1%).

Для купирования болей чаще всего применялись нестероидные противовоспалительные препараты в 58,2% случаев и препараты, влияющие на пищеварение в 20% случаев. Всё это отражает связь с главенствующими в анамнезе сопутствующими патологиями гипертонической болезнью и остеохондрозом позвоночника.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Рахимова М.Н., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М.

*Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан
Научный руководитель – к.м.н., доцент Т.Б.Бегалин*

Актуальность: Ежегодно в мире заболевают раком молочной железы более 2000000 женщин, что составляет 10-18% от всех злокачественных новообразований (1), в том числе в Республике Казахстан выявляется до четырех тысяч новых случаев этого онкологического заболевания, при этом отмечается омоложение состава женщин, от которого страдает наиболее трудоспособная и социально-активная часть женского населения города (2). Эпидемиологические данные ученых Steward B., Wild C.P.(3) свидетельствуют о том, что и в XXI веке рак молочной железы остается острейшей медицинской и социальной проблемой. Об этом свидетельствует утвержденное Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года №395 «Комплексном плане по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2018-2022 годы» указание о важности борьбы с раком молочной железы, наравне с раком шейки матки и колоректальным раком, а также внедрение международных статистических показателей. Возраст считается одним из значимых факторов, влияющих как на заболеваемость, так и на смертность от рака молочной железы (4). Несмотря на постоянный рост заболеваемости населения Казахстана раком молочной железы, ее стандартизованный показатель (мировой стандарт) устраняющий различие возрастного состава сравниваемых групп населения находится на достаточно низком уровне.

Цель исследования: Изучение заболеваемости женского населения раком молочной железы Актюбинской области за 5 лет (2014-2018 годы).

Материалы и методы исследования: Статистические данные электронного канцер-регистра онкологического отделения Медицинского центра Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова за 2014-2018годы. Ретроспективный анализ.

Результаты: Нами впервые проводится детальное распределение уровней заболеваемости раком молочной железы женского населения Актюбинской области по возрастным группам в соответствии с международными стандартами. Стратификация по возрастным группам была следующей: 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69,

70-74, 75-79 и старше. Повозрастные стандартизованные показатели заболеваемости на 100 000 женского населения рассчитаны на основе данных электронного канцер-регистра области и мирового стандарта населения ВОЗ (новый стандарт). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методами биостатистики пакетом программ Statistical10, Excel. За изучаемый период (2014-2018гг.) в области впервые было зарегистрировано 812 случаев рака молочной железы в возрасте от 30 и выше лет.

Таблица 1

Повозрастное распределение больных раком молочной железы женского населения Актюбинской области.

Возраст	2014	2015	2016	2017	2018	Всего
30-34	5	4	11	4	3	27
35-39	9	7	13	8	13	50
40-44	15	16	9	9	13	62
45-49	29	31	18	26	24	128
50-54	30	25	32	25	24	136
55-59	28	22	22	24	15	111
60-64	25	19	28	27	17	116
65-69	9	15	15	13	21	73
70-74	13	7	3	7	9	39
75-79	5	13	9	15	4	46
80+	5	2	5	10	2	24
Всего	173	161	165	168	145	812

Таблица 2

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком молочной железы женского населения Актюбинской области за 2014-2018 гг.

Возраст	Стандарт ВОЗ	2014	2015	2016	2017	2018
30-34	7,61	1,2041	0,9264	2,4735	0,8544	0,6172
35-39	7,15	2,2925	1,7651	3,2129	1,9578	3,0957
40-44	6,59	3,5834	3,7895	2,1450	2,1531	3,1249
45-49	6,04	6,4768	7,0301	4,0829	5,8829	5,3846
50-54	5,37	5,9775	4,9012	6,2578	4,9458	4,8107
50-59	4,55	6,1632	4,6201	4,3385	4,4658	2,7032
60-64	3,72	6,0503	4,3039	6,1328	5,7188	3,3998
65-69	2,96	3,0976	4,3567	3,6901	2,9423	4,5595
70-74	2,21	3,3776	2,1557	1,1066	2,6008	3,0966
75-79	1,52	1,0291	2,4132	1,5751	2,7084	0,7539
80+	0,91	0,7948	0,3244	0,7829	1,4353	0,1879
Total		40,0474	36,5869	35,7986	35,6660	31,7345

Выводы: Анализ повозрастных показателей заболеваемости РМЖ за период (2014-2018гг) позволяет сделать вывод, что у женщин Актюбинской области начиная с 30 летнего возраста, риск возникновения увеличивается каждые пять лет и достигает пика в 64 года, то есть у лиц работоспособного возраста, с преобладанием городского контингента населения. Важность стандартизации подчеркивается данными нашего исследования при сравнении уровней заболеваемости интенсивного показателя. Если грубые показатели заболеваемости РМЖ были выше в возрастном промежутке от 60 до 75 лет, то стандартизованные от 45 до 54 лет.

Список литературы:

1. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В., Комяхов А.В., Демин Е.В., Атрощенко А.В., Харитонов М.В. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии, 2017. Том 63, №3 С. 375-384.
2. Калиева Г. Рак молочной железы: точно, безопасно, эффективно. Казахстанский медицинский журнал. 2014, №5 (41) С.27-29.
3. Steward В., Wild С.Р. (eds) International Agency for Research on Cancer, WHO World Cancer Report 2014
4. Магомедов О.М. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в сельских районах Республики Дагестан в возрастной группе женщин 50 лет и выше. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Сер.: Естественные и точные науки. 2011, №1, С.71-76.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНЫХ БЛОКАТОРОВ МИНЕРОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ Рахимова Н.Ф., ² Маматова Н.М.

¹ *Кафедра микробиологии и фармакологии Ташкентского государственного стоматологического института*

² *Доктор медицинских наук, Доцент кафедры клинической фармакологии, терапии и ВОП, Ташкентского педиатрического медицинского института
Ташкент, Узбекистан*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых частых осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Хроническая сердечная недостаточность определяют тяжесть основного заболевания и его прогноз. Учитывая неблагоприятное течение и высокий уровень смертности, большое значение при ХСН имеет определение роли различных причин и факторов в прогнозе этого заболевания. Важнейшим среди них является характер медикаментозной терапии. Прежде всего это связано с применением нового критерия оценки эффективности лечения – медицины, основанной на доказательствах, согласно которой лишь конечные точки, характеризующие выживаемость и определение качества жизни, являются наиболее достоверной формой клинических доказательств.

Наибольшее число случаев развития ХСН связано с постинфарктным ремоделированием левого желудочка, которое включает в себя цепь последовательных патологических процессов: расширение зоны ишемического повреждения кардиомиоцитов, активацию нейрогуморальных систем, развитие гипертрофии миокарда и сердечного фиброза, а также дилатацию полостей левого желудочка (ЛЖ)[1,2].

Роль альдостерона в процессах структурного изменения миокарда при различных видах ремоделирования ЛЖ широко обсуждается в последнее десятилетие [3]. По данным многих авторов антагонисты альдостерона уменьшают продукцию альдостерона в стенке интрамиокардиальных артерий, а также подавляет аккумуляцию коллагена в миокарде и замедляет ремоделирование ЛЖ [4].

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) увеличивает выживаемость, уменьшает число госпитализаций и улучшает клиническое состояние больных с ХСН при назначении их в дополнении к стандартной терапии (АПФ ингибиторы, бета адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты). Доказано их участие в замедлении процессов дилатации полостей ЛЖ с уменьшением степени систолической и диастолической дисфункции [5,6,7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

сравнить эффективности использования альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов – спиронолактона и эплеренона у больных ХСН II-III ФК на фоне стандартной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследования включены 60 больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III ФК по NYHA, в возрасте 46-69 лет.

В исследование не включены больные со средней и тяжелой степенью сахарного диабета, с обструктивными заболеваниями легких, с выраженными явлениями дыхательной недостаточности, с печеночной и почечной недостаточностью, с перенесенным ОНМК, с нарушениями ритма сердца высокой градации, а также больных с тяжелой степенью АГ и тяжелой степенью сердечной недостаточностью.

Критериями включения в исследование были наличие перенесенного инфаркта миокарда, АГ и ХСН. Больные с уровнем креатинина $>2,5$ мг/дл, уровнем калия плазмы $>5,0$ ммоль/л. в исследование не включались.

В соответствии с основной целью исследования и задачам исследования, проводилось обследование и анкетирование больных. Для реализации поставленных задач было обследовано 60 больных мужского пола с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III ФК по NYHA, в возрасте 46-69 лет.

Верификация диагноза осуществлялась на основании Нью-йоркской классификации кардиологов. [8,9]. Наличие СН устанавливалась на основании клинических признаков – застойные влажные хрипы в легких, венозный застой на рентгенограмме, постозность на нижних конечностях, а также ЭхоКГ признаков, и в первую очередь, ФВ \leq 40%.

Для изучения эффективности лечения ХСН все обследованные больные были подразделены на 2 группы исследования, где на фоне проводимой стандартной терапии (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, дезагреганты, диуретики, статины, нитраты) в основной 1 группе (n=29) дополнительно назначали препарат группы АМКР - Верошпирон (Гедеон Рихтер, Венгрия), во 2 группе сравнения (n=31) – препарат группы селективного антагониста МКР – эплереноном (Гранд Медикал Групп АГ, Швейцария).

В обеих группах лечение начинали с дозы 25 мг 1 раз/сутки и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг 1 раз/сут., если концентрация калия в сыворотке крови оставалась менее 5,0 ммоль/л. Курс лечения больных продолжался 6 месяцев. Исследуемые параметры проверялись в начале лечения, и в конце каждого месяца на протяжении 3 месяцев. Уровень креатинина и калия в крови определяли до лечения, через 2-3 дня и в конце 1-й, 4-й неделе, а также через 6 месяцев от начала лечения. Титрование дозы верошпилона проводили с 25 мг до 100 мг/сут, средне-суточная доза для которого составляла $49,5\pm 7,3$ мг/сут. Для эплеренонома титруемая доза составила с 25 мг/сут до 100 мг/сут целевой дозы, средне-суточная доза при этом составляла $39,5\pm 13,7$ мг/сут.

Средний возраст больных в I группе составил $49,9\pm 5,35$ лет и $51,47\pm 6,03$ лет у больных II группы. Длительность заболевания у больных I группы составило $2,98\pm 1,72$ лет и у больных II группы $3,47\pm 3,03$ лет. Давность перенесенного ИМ составило в I группе $5,05\pm 2,15$ лет и $5,71\pm 4,6$ года у больных II группы.

Обследованные больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении. Всем обследованным больным проводились общеклинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Оценку качества жизни (КЖ) больных проводили с помощью Миннесотского опросника предложенного в 1985 году T.Rector и J.Cohn, функциональные возможности больного определяли по опроснику DASI (The Duke Activity Status Index) и оценку выраженности симптомов сердечной недостаточности – по опроснику «Quality of Life Index» модифицированному Гендлин Г.Е. и Самсоновым Е.В. (2000г.).

Забор крови осуществляли из локтевой вены натощак в стандартные одноразовые пробирки Vacuette для биохимических исследований. Определение биохимических параметров проводилось на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия).

Проводилось исследование содержания общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ).

Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывалось по формуле W. Friedewald и соавт. (1972): ЛПОНП = триглицериды /2,2; ЛПНП = общий холестерин - ЛПВП - ЛПОНП, (при уровне триглицеридов менее 4,5 ммоль/л).

Количество холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП и индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам: ЛОНП = ТГ/5; ЛНП = ОХС – (ЛВП + ЛОНП); ИА= (ОХС – ЛВП)/ЛВП.

В исследования биохимических показателей крови также включали определения содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и после нагрузки, мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ. Оценивали состояние функции почек (креатинин в крови, скорость клубочковой фильтрации), состояние электролитного обмена (Na⁺, K⁺) в крови.

Оценка функции почек в исследовании проводилось на основании динамики уровня калия, креатинина и мочевины в плазме больных ХСН, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта: СКФ=[(140-возраст) x (масса тела в кг)]/(72 x креатинин в плазме мг/dL) (Cockcroft DW 1976).

Показателями нормы считались глюкозы (норма 3,89-6,38 ммоль/л), общего ХС (норма 3,3-5,2 ммоль/л), ХС ЛПВП (норма от 1,20 ммоль/л), ХС ЛПНП (норма до 3,0 ммоль/л), ТГ (норма до 1,70 ммоль/л), общего билирубина (норма 0-20 мкмоль/л), АЛТ (норма 0-40 Ед/л), АСТ (норма 0-40 Ед/л). Концентрация калия в сыворотке крови в норме составляет 3,6-5,4 моль/л, креатинин 8,4-13,6 мг/л.

Кардиологическое обследование включало в себя проведение всем пациентам ЭхоКГ с использованием доплеровских режимов на приборе "Vingmed - 800SV" (General Electric, США) секторальным датчиком с частотой сканирования 2,5 МГц.

Эхографическое исследование выполняли до начала лечения и через 6 месяца. Проводили изучения характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных ХСН ФК II-III проводили с помощью трансторакальным методом Эхокардиографии, в положении лежа и на левом боку в М- и В-режимах в соответствии рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Проводилась оценка состояния полостей и клапанов сердца, сократимости левого желудочка, внутрисердечных потоков с использованием импульсной доплерографии и цветового доплеровского картирования. Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП), продольный размер ЛЖ. Из гемодинамических параметров были оценены конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО), фракция выброса (ФВ).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы приложения Microsoft – STATISTICA, причем определялись средние значения ± стандартные отклонения. Осуществляли определения средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены M±m. Для установления достоверности различия в результатах исследования использовали t-критерий Стюдента, причем достоверным признавались изменения соответствующие p<0,05.

Результаты исследований обработаны на компьютере с использованием стандартных программ Excel - определялись параметрические и не параметрические показатели. При расчете статистических показателей в работе использована методика статистической обработки Стюдента. Согласно данной методике рассчитывалась средняя арифметическая величина по формуле: M - сумма исследований/количество исследований. Среднее квадратичное отклонение рассчитывалось по формуле: m=±5V(p-1), где p - число исследований.

Для определения достоверности (р) вычисляли значение t по формуле: $t = (M1 - M2) / \sqrt{V(m1 - m2)}$, где M1 и M2 - значение средних арифметических в вариационном ряду, m1 - m2 - значение среднеквадратичных отклонений.

Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Корреляционную связь считали слабо выраженной при $r < 0,3$, умеренно выраженной при $0,3 < r < 0,5$, значительной при $0,5 < r < 0,9$, очень сильно выраженной при $r > 0,9$. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Сравнительная клиническая характеристика в обследованных группах по возрасту показало (таблица 3.1.1), что средний возраст в первой группе больных и во второй группе составил $49,9 \pm 5,35$ и $51,47 \pm 6,03$ лет соответственно. Давность перенесенного ИМ у больных I группы составило $5,05 \pm 2,15$ лет и у больных II группы $5,71 \pm 4,6$ лет. соответственно. Длительность СН составило $2,98 \pm 1,72$ лет у больных I группы и у больных II группы $3,47 \pm 3,03$ лет.

Клинические проявления СН были выявлены у 14(48,28%) больных первой группы и у 16 (51,61%) во второй группе пациентов.

Средние значения САД в группах больных в первой и во второй группе составили $141,6 \pm 5,2$ и $145,5 \pm 4,9$ мм.рт.ст. Средние значения ДАД в группах больных составили $105,5 \pm 5,8$ и $101,2 \pm 6,1$ мм.рт.ст. соответственно.

Среди обследованных у 27,58% больных I группы и у 29,03% больных II группы была отмечена гиперхолестеремия, которая диагностировалась на основе лабораторных исследований липидного спектра крови. В том числе было выявлено дислипидемия у 41,37% больных I группы и во II группе исследования в 45,16% случаев.

Концентрация калия в сыворотке крови составило в среднем составило $4,08 \pm 3,14$ и $4,78 \pm 3,04$ ммоль/л, а креатинина $7,98 \pm 1,03$ и $8,17 \pm 2,04$ мг/л соответственно в обеих группах. При оценке биохимических показателей в сыворотке крови у обследованных пациентов отмечено, что у пациентов обеих групп было выявлено дислипидемия.

Анализ показателей опросников КЖ показал, что КЖ больных с ХСН и МС зависит от функционального класса ХСН: с его повышением увеличивался суммарный индекс КЖ, выраженность симптомов СН и снижалась функциональная активность больных.

Результаты анализа КЖ по Миннесотскому опроснику (сумма баллов) составили в I группе больных с ХСН ФК II- $34,2 \pm 2,3$; ХСН ФК III – $48,1 \pm 0,9$. Во II группе больных с ХСН сумма баллов составило при ФК II $33,8 \pm 1,1$; при ХСН ФК III – $47,9 \pm 0,7$ баллов, что было выше на 1,6% и 2,7% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с данными I группы.

Анализ показателей выраженности симптомов ХСН показал, что в I группе больных с ХСН ФК II сумма баллов составило $12,7 \pm 0,7$; ХСН ФК III – $17,8 \pm 0,8$. Во II группе больных сумма баллов выраженности симптомов ХСН составило при ФК II $13,1 \pm 1,3$; с ХСН ФК III $18,3 \pm 0,9$ баллов, что превышало данные I группы на 8% и 7% ($p > 0,05$) соответственно.

Индекс активности больных составил: в I группе больных с ХСН ФК II- $10,9 \pm 1,4$; ХСН ФК III – $8,8 \pm 1,2$; во II группе больных с ХСН ФК II $11,2 \pm 1,3$; с ХСН ФК III $9,1 \pm 1,1$ баллов.

Таблица 1.

Показатели качества жизни больных с ХСН ФК II-III (M±ст.)

Группа, ФК		Миннесотский опросник	Выраженность симптомов ХСН	Индекс активности DASI
I (n=29)	ФК II	$34,2 \pm 2,3$	$12,7 \pm 0,7$	$10,9 \pm 1,4$
	ФК III	$48,1 \pm 0,9^{**}$	$17,8 \pm 0,8^{**}$	$8,8 \pm 1,2^*$
II (n=31)	ФК II	$33,8 \pm 1,1$	$13,1 \pm 1,3$	$11,2 \pm 1,3$
	ФК III	$47,9 \pm 0,7^{**}$	$18,3 \pm 0,9^{**}$	$9,1 \pm 1,1^{**}$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями ФК II

Таким образом, для изучения сравнительного эффекта препаратов группы АМКР (спиронолактона и эплеренона) были подобраны больные сопоставимы по полу, возрасту, по длительности заболевания и изучение показателей клинических и биохимических параметров показали значительные сдвиги в обеих группах больных в отношении, как превосходства степени дислипидемии, числа сердечных сокращений, частоты дыхания.

Качество жизни, функциональная активность и выраженность симптомов сердечной недостаточности зависело от тяжести течения ХСН. В частности, у больных с ФК III отмечалось более выраженное изменение исследуемых параметров КЖ по отношению к данным больных с ХСН ФК II.

Далее рассматриваются вопросы комплексного воздействия лечение ХСН с применением антагонистов МКР эплеренона и верошпилона, влияние лечения на параметры качества жизни больных, выраженности симптомов ХСН и функциональной активности при ХСН.

В динамике лечения Верашпироном и Эплереноном у всех больных к концу 3-го месяца достоверно снижалась выраженность симптомов СН (таблица 2). Через 3 месяца лечения Верашпироном выраженность симптомов СН снизилась на 36,7% ($p < 0,05$) и 35,9% в I группе на 34,6 и 37,8%. В II группе к концу лечения суммарный индекс выраженности симптомов достоверно снизился на 40,2% и 55,6% при ХСН ФК II-III соответственно.

Таблица 2.

Показатели Выраженности симптомов ХСН II-III ФК ($M \pm m$).

Группы по ФК	I группа (+Верошпирон)		II группа (+Эплеренон)		
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.	
II ФК (n=14)	12,4±0,87	9,3±0,95	II ФК (n=16)	12,9±0,75	9,1±0,78*
III ФК (n=15)	15,4 ±1,07	11,8±0,86*	III ФК (n=15)	14,9 ±0,88	10,5±0,86*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Суммарный индекс качества жизни в обеих группах к концу лечения также достоверно снизился: при ХСН ФК II и III – на 70 и 55,2% ($p < 0,05$), а также на 52,7 и 61% ($p < 0,05$) соответственно I и II группам.

Таблица 3.

Показатели качества жизни больных с ХСН ФК II-III по Миннесотскому опроснику ($M \pm m$)

Группа, ФК	I группа (+Верошпирон)		II группа (+Эплеренон)		
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно	Через 3 мес.	
II ФК (n=14)	34,2 ±2,3	22,3±1,2*	II ФК (n=16)	35,4 ±1,6	21,2±2,5*
III ФК (n=15)	45,1± 1,6	33,3±1,5*	III ФК (n=15)	46,2± 1,4	29,5±3,8*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Уменьшение симптомов СН сопровождалось увеличением индекса активности по результатам опросника DAS1 у больных обеих групп к концу 3 месяцев наблюдения (таблица 4). К концу лечения индекс активности больных с ХСН достоверно увеличился на 40,2% и 55,6% при ХСН III ФК соответственно 1 и 2 группам исследования ($p < 0,05$). Отмечалось достоверное увеличение индекса активности у больных с ХСН III ФК на 55,2 и 61% соответственно 1 и 2 группам ($p < 0,05$).

Таблица 4.

Показатели Индекса активности больных с ХСН II-III ФК ($M \pm m$).

Группа, ФК	I группа (+Верошпирон)		II группа (+Эплеренон)		
	Исходно	Через 3 мес.	Исходно		Через 3 мес.
II ФК (n=14)	10,9±2,4	24,6±2,23*	ФК II (n=16)	11,5±1,8	26,6±2,3
III ФК (n=15)	8,8±1,7	19,1±1,12*	ФК III (n=15)	8,1±1,67	20,8±1,2*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Изучение характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных ХСН ФК II-III проводили с помощью трансторакальным методом Эхокардиографии, в положении лежа и на левом боку в М- и В- режимах в соответствии рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП). Из гемодинамических параметров оценивались конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КСО и КДО), фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО).

Таблица 5.

Исходные показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН и МС ($M \pm m$)

показатели	I группа (n=29)		II группа (n=31)	
	ФК II (n=14)	ФК III (n=15)	ФК II (n=16)	ФК III (n=15)
ЛП см	37,6±0,1	38,5±0,1	37,7±0,2	37,6±0,1
ММЛЖ г	146,9±7,1	171,5±5,4*	149,9±6,9	172,3±5,3*
ИМЛЖ	75,8±3,2	87,8±2,3*	75,2±3,3	86,7±3,5*
КДР см	4,82±0,1	5,34±0,1	4,7±0,1	5,4±0,1
КСР см	2,93±0,1	3,43±0,1*	2,88±0,1	3,38±0,1*
КДО мл	140,4±5,1	156,9±4,9*	142,6±4,9	157,1±3,9*
КСО мл	40,9±2,7	45,4±2,6*	41,6±3,4	43,4±2,2*
УО мл	76,6±2,9	84,2±3,1	76,9±2,3	85,2±2,5
ФВ%	65,6±1,3	63,7±2,0	64,8±1,5	62,7±1,4
ТМЖП см	1,05±0,01	1,15±0,01	1,07±0,01	1,14±0,01
ТЗСЛЖ см	1,05±0,01	1,14±0,05*	1,06±0,01	1,16±0,04*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы ФК II;

У пациентов I и II группы исследования с ФК III исследования методом ЭхоКГ было выявлено увеличение размеров ЛП и ЛЖ ($p < 0,05$), толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами ФК II, что ассоциировалось с высокими КСР и КДР ($p < 0,05$). Оценка гемодинамических параметров ЭхоКГ ФК III показало достоверным увеличением показателей КСО и КДО ($p < 0,05$) по сравнению с данными ФК II I и II группы исследования. Значения УО и ФВ в обеих группах исследования носили не достоверный характер и составили в I группе 76,6±2,9 мл и 65,6±1,3% при ФК II, 84,2±3,1 мл и 63,7±2,0% соответственно при ФК III ($p > 0,05$). Во 2-й группе исследования 76,9±2,3 мл и 64,8±1,5% с ФК ФК II и 85,2±2,5 мл и 62,7±1,4% ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе исходных данных ЭхоКГ было обнаружено увеличение ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП ($p < 0,05$) в группе больных с ХСН III ФК по сравнению с данными

ХСН II ФК, (табл.3.2.1.). Данные показатели ассоциировались с высокими конечным систолическим ($p<0,05$) и конечным диастолическим размерами и объемами ($p<0,05$), что служило причиной увеличения ММЛЖ ($p<0,05$). Однако показатели гемодинамики ФВ, УО во всех подгруппах

Таким образом, полученные результаты структурно-геометрических и гемодинамических показателей у больных с ХСН демонстрируют ухудшение структурно-геометрических параметров ЛЖ при различных ФК ХСН.

Анализ полученных результатов исследования после проведенной 3-х месячной терапии верошпироном у больных с ХСН и МС показал положительную динамику (табл. 5.). В частности, в I группе сравнения дополнительное включение верошпироном выявил улучшить структурно-функциональное состояние миокарда. Было выявлено уменьшение размеров ЛП ($p>0,05$), ММЛЖ ($p<0,05$) и ИМЛЖ ($p<0,05$) в 1А и Б подгруппах исследования. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,6 и 16% соответственно в А подгруппе ($p<0,05$) и на 11,2 и 14% соответственно в Б подгруппе ($p<0,05$) исследования.

Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в А подгруппе на 5,2 и 15,7%. В Б подгруппе больных с ХСН С также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые носили недостоверный характер.

После 3-х месячной терапии +верошпироном наблюдалось также уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в А и Б подгруппах исследования, однако значения данных показателей носили недостоверный характер ($p>0,05$).

Таблица 5.

Влияние верошпирона на показатели ЭхоКГ у пациентов ХСН ФК II- III (n=29)

показатели	ФК II (14)		ФК III (n=15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛП см	37,6±0,1	35,5±0,1	38,5±0,1	37,3±0,1
ММЛЖ г	146,9±7,1	136,3±4,4*	171,5±5,4	160,3±4,3*
ИМЛЖ	75,8±3,2	68,4±2,3*	87,8±2,3	78,7±2,5*
КДР см	4,82±0,1	4,34±0,1*	5,34±0,1	4,8±0,1*
КСР см	2,93±0,1	2,53±0,1*	3,43±0,1	3,05±0,1
КДО мл	140,4±5,1	132,9±4,9*	156,9±4,9	148,1±3,9
КСО мл	43,9±2,7	38,4±2,6*	45,4±2,6	43,4±2,2
УО мл	76,6±2,9	78,2±3,1	84,2±3,1	87,2±3,1
ФВ%	65,6±1,3	68,7±4,0	63,7±4,0	67,2±3,4
ТМЖП см	1,05±0,01	1,0±0,01	1,15±0,01	1,08±0,01
ТЗСЛЖ см	1,05±0,01	1,02±0,05	1,14±0,05	1,06±0,04

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Результаты анализа показателей ЭхоКГ после проведенной 3-х месячной терапии эплереноном у больных II группы исследования с ХСН и МС, также показал положительную динамику структурно-функциональных параметров ЛЖ. Было отмечено уменьшение размеров ММЛЖ ($p<0,05$) и ИМЛЖ ($p<0,05$) в А подгруппе на 11,7% и 16,8% соответственно и в Б подгруппе на 7,5% и 10% соответственно. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,9 и 17,5% соответственно в А подгруппе ($p<0,05$) и на 1,3 и 10,8% соответственно во Б подгруппе ($p<0,05$) исследования (табл. 6.).

Таблица 6.

*Влияние эплереноном на показатели ЭхоКГ у пациентов
II группы с ХСН ФК II- III (n=31)*

показатели	ФК II (n=16)		ФК III (n=15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЛП см	35,7±0,1	33,5±0,1	37,6±0,1	37,3±0,1
ММЛЖ г	151,9±6,9	136,3±4,4*	172,3±5,5	160,3±4,3*
ИМЛЖ	75,2±3,3	64,4±2,3*	86,7±3,5	78,7±2,5*
КДР см	4,7±0,1	4,2±0,1*	5,4±0,1	4,85±0,1*
КСР см	2,88±0,1	2,43±0,1*	3,38±0,1	3,05±0,1*
КДО мл	142,6±4,9	132,5±4,9*	157,1±3,9	146,3±3,9*
КСО мл	41,6±3,4	36,4±2,6*	43,4±2,2	39,4±2,2
УО мл	76,9±2,3	79,8±3,1	85,2±2,5	87,2±3,1
ФВ%	63,8±1,5	68,7±4,0	64,7±3,4	67,2±3,4
ТМЖП см	1,07±0,01	1,0±0,01	1,14±0,01	1,08±0,01
ТЗСЛЖ см	1,06±0,01	1,02±0,05	1,16±0,04	1,06±0,04

Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в А подгруппе на 7,2 и 14,2% в Б подгруппе больных с ХСН (p<0,05). В Б подгруппе больных с ХСН также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые составили 7,2 и 10,1% соответственно. Через 3-х месячной терапии эплереноном наблюдалось также уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в А и Б подгруппах исследования, однако значения данных показателей носили недостоверный характер (p>0,05).

Таким образом, полученные результаты позволяют обосновать неблагоприятное влияние тяжести течения ХСН на структурно-геометрическое состояние и процессы ремоделирования сердца.

Курсовая терапия верошпиноном и эплереноном у больных с ХСН ФК II-III позволило улучшить структурно-геометрические параметры, гемодинамические показатели ЛЖ. Выявленные улучшения структурно-геометрических и гемодинамических параметров ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ после 3-х месячной терапии верошпиноном и эплереноном носили более выраженный характер в подгруппе больных А ФК II. Полученные данные позволяют обосновать неблагоприятное влияние компонентов МС на эффективности проводимой терапии и обосновать применение эплереноном в схеме лечения больных ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Добавление АМКР (эплеренон, спиронолактон) к оптимальной терапии, включающей иАПФ, β-адреноблокатор, сопровождается улучшением клинического состояния больных и снижением функционального класса хронической сердечной недостаточности, что более выражен в группе селективного АМКР- эплеренона.

2. Основными параметрами эффективного воздействия эплеренона в дополнение к стандартной терапии является значительное улучшения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН.

3. Применение спиронолактона и эплеренона в комбинации с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента и β-адреноблокатора можно считать безопасным и высокоэффективным при условии контроля уровня К⁺ в плазме крови, поскольку он может повышаться на фоне приема иАПФ.

4. Преимущество эплеренона является его высокая селективность в отношении рецепторов алдестерона. Этим объясняется лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания «качество жизни» и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. Автореф. Дисс. Докт., Москва, 1997.
2. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. журн. - 2000. Т.8. — №15/16.- 26-28.
3. Аляви А.Л., Зуфаров М.М., Туляганова Д.К. Обратимые дисфункции жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Клинич. медицина. - 2002. - Т.80, №8. - 18-22.
4. Атрощенко Е.С. Хроническая сердечная недостаточность. Минск: Белпринт, 2011.— 149 с.
5. Атрощенко Е.С. // Мед. новости. – 2009. – № 4. –С. 20–22.;
6. Атрощенко Е.С. Хроническая сердечная недостаточность – Минск: Белпринт, 2011.- 149 с.
7. Багрий А.Э., Дядык А.И., Щукина Е.В. и др. // Серцева недостатність. – 2010. – №1. – С.32–43.
8. Беленков Ю.Н. Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: «Медиа Медика», 2000. –266 с.
9. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006–432 с.
10. Евзерихина А.В., Тороп П.В., Дианкина М.С. Методические основы обучения в школе больных хронической сердечной недостаточностью // Журн. сердеч. недостаточность. – 2005. – Т.6, №5. – 213–216.
11. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. Том 14, № 7 (81), 2013.
12. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? J Card Fail. 2004; 10 (4):297–303.
13. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation. 1990;82 (5):1730–1736.
14. Tsuyuki R, Yusuf S, Rouleau J et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. Can J Cardiol. 1997;13 (12):1166–1174.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Рахматова М.Р., Клычова Ф.К., Мусаева Д.М.

*Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного
медицинского института Минздрава Узбекистана*

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот — внутрь. Необходимо подчеркнуть, что замедление моторики желудка снижает скорость поступления лекарств в тонкие кишки (где

всасывается большинство препаратов) и увеличивает время воздействия на них кислого содержимого желудочного сока (что приводит к разрушению кислотолабильных препаратов). Замедление же моторики тонких кишок нарушает перемешивание их содержимого, что уменьшает возможность контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой, а следовательно, площадь его всасывания. Следует отметить, что при ряде патологических состояний, а также при беременности всасывание лекарств замедляется из-за понижения перистальтики, худшего кровоснабжения слизистой оболочки и уменьшения объема секрета и вообще содержимого кишечника, необходимого для высвобождения препаратов из лекарственных форм и их растворения. Причинами нарушения всасывания лекарственных средств может быть рвота, а в некоторых случаях — диарея или стеаторея.

От скорости всасывания препарата будет зависеть значение пиковой концентрации, а следовательно, и выраженность эффекта, и продолжительность латентного периода до его появления. Это имеет особенно важное значение при однократном приеме лекарства (например, снотворного или анальгетического средства и т. п.) После этого та доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полую вену в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию биодоступность (или биодоступность) лекарства. Следует подчеркнуть что инактивация препарата осуществляется уже и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2-2,5л; ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи, При беременности, из-за уменьшения перистальтики кишок и увеличения времени пребывания препарата в их просвете перечисленные причины инактивации лекарственных веществ приобретают особую значимость. При сублингвальном и суббукальном введениях (разновидностях приема через рот) препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается. Эффект наступает в 2—3 и более раз быстрее, чем при приеме внутрь) и, минуя печень, попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относится его назначение через прямую кишку — ректально. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, большая часть препарата после всасывания попадает в систему нижней полую вену и далее, минуя печень, в системный кровоток; Однако при беременности происходит механическое давление матки на вены таза и нижнюю полую вену, что препятствует полноценному оттоку крови из прямой кишки, поэтому поступление лекарств в системный кровоток снижено. Ректальный путь введения лекарственных средств применяют при отсутствии возможности парентерального введения или противопоказаниях к пероральному назначению препаратов (бессознательное состояние больного, тяжелый гастрит и т. п.). Но существуют и отрицательные стороны этого способа введения: неудобство применения (особенно вне стационара); небольшая площадь всасывающей поверхности и порой непродолжительное время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (ребенку, беременной женщине или пожилому человеку бывает трудно удержать препарат в кишке), поэтому ректальная суппозитория в большинстве случаев ограничена и непостоянна; раздражающее действие (иногда возникал проктит).

В случае назначения пролекарства — неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат, его вводят только внутрь (например, рамиприл, омега-3 и т. п.) В некоторых случаях возможна активация пролекарства ферментными системами крови, почек) и т. п. В этих случаях могут быть и другие пути введения.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкостные аэрозоли и порошок) Ингаляционно вводимые лекарства попадают лишь в ту часть системы дыхания, которая вентилируется, и не попадают туда, куда не проникает вдыхаемый воздух. При назначении порошкообразных веществ очень важен размер твердых частиц. Частицы размером 60 мкм и

больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок; размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, 6 мкм — в респираторные бронхиолы, 2 мкм — в предальвеолярный проход и 1 мкм — в альвеолы. Всасывание происходит в основном из глубоких отделов легких. Данный способ обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении липидорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает желудочно-кишечному тракту и составляет около 100 м². Попавшее на поверхность слизистых оболочек бронхов вещество вызывает преимущественно местное действие (бронходилатацию, разжижение мокроты и т. д.).

Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества. Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга. Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Например, таким способом иногда вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (средство общей анестезии) — для обезболивания; мидазолам (транквилизатор) — для премедикации перед наркотизированием.

Трансдермально препараты чаще используют для получения местного эффекта, но они способны проникнуть в кожу (частично через волосяные фолликулы и сальные железы) и создать в подкожной клетчатке депо, всосаться в кровь и поддерживать в ней определенную концентрацию вещества. У беременных женщин возможности такого депо увеличиваются, так как толщина жировой прослойки становится больше (в среднем на 3—4 кг). У детей первых лет жизни особенно нежная кожа, имеющая тонкий роговой (кератиновый) слой, поэтому через нее происходит всасывание препаратов также легко, как при их приеме внутрь.

Итак, чем лучше препарат всасывается, тем больше его биодоступность, значит, меньшая доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием, и, следовательно, уменьшается опасность появления нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсические явления), легких (например, нарушение проходимости дыхательных путей).

Если биодоступность лекарства составляет 60-100%, то она считается высокой, 30-60% — средней и меньше 30% — низкой. В последнем случае предпочтение отдают инъекциям. (Инъекции относят к путям введения препаратов с нарушением целостности кожных покровов. Они могут быть использованы как для получения резорбтивных эффектов (подкожно, внутримышечно, внутривенно и т. п.), так и для получения местного действия (внутриполостные). Чаще применяют инъекции с целью получения резорбтивного действия.

Главные преимущества инъекций: точность дозировки; доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступление эффекта. Но при этом возникает большая опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой шириной терапевтического действия); существует опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном и внутриартериальном введениях); в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании и шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы может произойти кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введениях); у беременных женщин уменьшается абсорбция лекарств при их подкожном введении из-за увеличения жировой прослойки; наконец, при инъекциях возможно инфицирование. Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

Внутриартериальное введение используют с целью создания высокой концентрации лекарственных средств в соответствующем органе (например, в печени или в конечности). При этом системное действие удается свести к минимуму. Обычно таким способом вводят препараты, которые быстро биотрансформируются или связываются с тканями, а также некоторые токсичные средства (цитостатики и др.). Следует помнить, что возможный тромбоз артерии — значительно более серьезное осложнение, чем тромбоз вены.

Степень насыщения венозной крови инъецированным в вену средством находится а) в прямой зависимости от скорости введения лекарства в вену и б) в обратной зависимости от скорости венозного кровотока. Поэтому, если хотят получить очень высокую концентрацию препарата в инъецированной порции крови, его вводят быстро, иногда накладывая жгут выше места инъекции. Однако на практике высокие концентрации препарата в какой-либо порции крови чаще нежелательны, поэтому его вводят болюсно медленно, на протяжении 1 мин и более или инфузионно. Следует иметь в виду, что в справочниках и аннотациях указывается продолжительность введения препарата исходя из среднего времени рециркуляции крови у человека, которое в норме равно или близко к 13 с. Продолжительность же периода рециркуляции у конкретного больного можно определить. Для этого измеряют промежуток времени между моментом инъекции раздражающего вещества в вену и появлением чувства раздражения корня языка.

Естественно, при уменьшении или увеличении продолжительности периода рециркуляции крови в соответствующую сторону изменяется значение без-опасной интенсивности внутривенной инфузии лекарства.

Скорость венозного кровотока во многом определяется объемом циркулирующей крови, который может уменьшаться (например, при кровопотерях, чрезмерной потливости, профузном поносе, неукротимой рвоте и мочеизнурении) или увеличиваться (например, при чрезмерном употреблении воды, инъекции в организм существенных количеств жидкостей).

Важное значение имеет и соотношение между циркулирующим и депонированным объемом крови в брюшной полости и подкожно-жировой клетчатке. Причем в депо может находиться до 50% имеющейся в организме крови. Многие лекарственные средства способны перераспределять кровоток в ту или иную сторону. Так, депонированию крови способствуют адreno-блокаторы, симпатолитики, транквилизаторы, нейролептики, седативные, снотворные и некоторые другие препараты; адрено-миметики, прессорные средства, психос-тимуляторы, аналептики, антидепрессанты и т. п. средства приводят к выходу крови из депо в общий кровоток.

В названных условиях концентрация лекарства в крови может оказаться выше или ниже необходимой для терапевтического действия, что имеет важное практическое значение.

При введении высокоактивных препаратов и или низких доз лекарств не-обходимы очень точный расчет дозы и учет величины мертвого объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами. Кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов.

Иногда (маленькие дети, низкое артериальное давление и т. п.) внутривенное введение затруднено. Для облегчения венепункции место инъекции за 10-15 минут до процедуры обрабатывают 0,4% нитроглицериновой мазью (0,1 г/5 кг массы тела), а выше места венепункции устанавливают источник бестеплового света (трансиллюминация) для лучшей видимости вен.

Не рекомендуют вводить лекарственные средства в вены головы, так как может произойти нарушение мозгового кровотока.

При лечении менингитов лекарственные вещества вводят не только внутривенно, но и непосредственно в спинномозговую жидкость, проводя интра-люмбальные, интрацистернальные и даже внутрижелудочковые инъекции. Последние наиболее результативны, так как вместе с током спинномозговой жидкости, секретирующейся сосудистыми сплетениями в желудочках мозга, лекарство будет распространяться в каудальном направлении, соприкасаясь с оболочками мозга и создавая определенные концентрации в ликворе на разных его уровнях. Однако инъекции в желудочки мозга — это чрезвычайно ответственная процедура и неправильное ее выполнение может привести к тяжелому повреждению мозга.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ТРИОКСИДЕНТ И БИОДЕНТИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛУБОКОГО КАРИЕСА И ПРЯМОМ ПОКРЫТИИ ПУЛЬПЫ

Рузина К.А., Булычева М.М.

ФБГОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Цель: провести фармакоэкономический анализ эффективности лечения глубокого кариеса и прямого покрытия пульпы при использовании препаратов биодентин и триоксидент.

Материалы и методы: сохранение жизнеспособности пульпы - одна из главных целей в стоматологии при лечении зубов, поэтому покрытие обнаженной пульпы или ультратонкого слоя дентина лекарственным средством для сохранения витальности зуба является предпочтительным методом. Ретроспективно проводилось изучение амбулаторных карт пациентов в период с 2017 по 2019 год, было обследовано 206 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет, у которых проводилось лечение глубокого кариеса либо прямое покрытие пульпы с сохранением её витальности. В зависимости от выбора используемого материала пациенты были разделены на 2 группы с равным количеством мужчин и женщин в каждой: 1-ая группа – 104 пациента, при лечении которых использовался препарат триоксидент, 2-ая группа – 102 пациента при лечении которых использовался препарат биодентин. Препарат триоксидент выпускается в виде порошка, расфасованного по пакетикам, который замешивается с дистиллированной водой в соотношении 3:1. Для лечения одного зуба требуется 1 пакетик. Препарат биодентин выпускается в виде капсул, содержащих порошок и жидкость, которые замешиваются перед использованием в специальном аппарате. Для лечения одного зуба требуется 1 капсула. Всем пациентам диагноз выставлялся по данным анамнеза (отсутствие жалоб), объективного осмотра (безболезненная перкуссия); электроодонтодиагностики (не выше 20 мкА) и рентгенодиагностики (отсутствие патологических изменений в периапикальных тканях). В качестве фармакоэкономического метода был использован анализ минимизации затрат, который был выбран в связи с равной эффективностью сравниваемых методов лечения, подтвержденной в клинических исследованиях. Статистический анализ выполнен с помощью таблиц Microsoft Excel с определением среднего \pm стандартных отклонений и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc, USA).

Результаты: лечение производилось по общей схеме: обезболивание, изоляция, препарирование кариозной полости, промывание 3% р-ром белодеза и далее у пациентов 1 группы: наложение триоксидента тонким слоем, закрытие его стеклоиономерным цементом и постоянное пломбирование композиционным пломбировочным материалом; у пациентов 2 группы: пломбирование биодентином, сверху – постоянное пломбирование композиционным пломбировочным материалом. Критерии эффективности лечения определялись на основании: отсутствия жалоб, безболезненной перкуссии, полноценности реставрации, данных рентгенографического исследования, данных электроодонтодиагностики (не выше 10-15мкА).

Клиническая эффективность препарата триоксидент составила 94,2%. Положительный результат лечения наблюдался у 98 пациентов (94,2%). У 6 пациентов (5,8%) – 3 мужчин и 3 женщин, - после лечения была диагностирована гибель пульпы и результат лечения учитывался как неудовлетворительный. Клиническая эффективность препарата биодентин составила 96%. Положительный результат лечения наблюдался у 98 пациентов (96%). У 4 пациентов (4%) – 3 мужчин и 1 женщины, - после лечения была диагностирована гибель пульпы и результат лечения учитывался как неудовлетворительный. Причинами неудовлетворительного результата могли стать ошибки диагностики, препарирования, медикаментозной обработки или техники наложения материала в ходе

работы врача. Оба препарата показали высокие и статистически не значимые различия в клинической эффективности. Сравнение результатов исследования у пациентов обоих полов выявило, что гендерное различие не влияет на результат действия препаратов. Оба препарата переносились хорошо, побочных эффектов выявлено не было. В ходе фармакоэкономического анализа с использованием метода минимизации затрат были выявлены существенные различия. Стоимость триоксидента из расчета на лечение одного зуба – 99 рублей, а биодентина – 1256 рублей, следовательно, использование триоксидента выгоднее в 12,7 раз, значит его применение более целесообразно.

Вывод: в ходе фармакоэкономического анализа с использованием метода минимизации затрат было выявлено преимущество применения препарата триоксидент, так как он в 12,7 раз дешевле биодентина, что указывает на большую целесообразность его использования при лечении глубокого кариеса и при прямом покрытии пульпы.

Научные руководители: к.м.н. Конышкина Т.М. тел. +7(910)7982034, e-mail ssmetana@mail.ru, к.м.н. Радаева Т.М., д.м.н. Борисов В.И.

Семенихин Дмитрий Германович, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, кандидат медицинских наук

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОЕ (3',4'-МЕТИЛЕНДИОКСИФЕНИЛ)-6,7-МЕТИЛЕНДИОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА

к.м.н. Саноев З.И., к.м.н. Мирзаев Ю.Р.,
к.х.н. Журакулов Ш.Н., к.х.н. Виноградова В.И.

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент*

Введение. Нейролептические (антипсихотические) средства широко используются при лечении шизофрении, маниакально-депрессивных психозов, пограничных состояний и др. Число больных достигает до 1% от численности населения и исчисляется сотнями тысяч пациентов, причём в большинстве случаев болезнь имеет хроническое течение, а пациентам требуется постоянное поддерживающее лечение. Нейролептические средства, несмотря на большую потребность, в Узбекистане не выпускаются. Поэтому актуальной является разработка новых нейролептиков из доступного сырья с новой химической структурой, которая обусловит и новый механизм действия и новые лечебные возможности.

Природные изохинолины и их многочисленные производные обладают высокой активностью и входят в состав многих лекарственных препаратов (это папаверин, морфин, кодеин, берберин, эметин, глауцин, пальматин и др.).

Цель исследования. Одним из важнейших направлений биоорганической химии является поиск новых биологически активных веществ с целью создания высокоэффективных и менее токсичных препаратов различного спектра действия. С этой целью нами был синтезирован ряд аналогов фенилизохинолиновых алкалоидов.

Материалы и методы исследования. Эксперименты основаны на следующих методах: острый токсичность, двигательная активность (Лапин И.П., Слепокуров М.В., 1991), влияние веществ на галоперидоловую каталепсию, влияние на снотворное действие, изучение противосудорожного действия.

Результаты исследования. Фармакологические исследования синтетического производного фенилизохинолина показали, при изучении общего действия и токсичности впервые синтезированное производное (3',4'-метилендиоксифенил)-6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, условно обозначенное Ф-29, было замечено, что от доз 3 – 10

мг/кг не отмечалось каких либо заметных внешних стабильных изменений в поведении белых мышей. От дозы 20 – 50 мг/кг отмечалось общее угнетение мышей, но если мышей потревожить, то у них наблюдалось адекватное поведение. От доз более 100 мг/кг и выше у мышей проявлялось более выраженное общее угнетение, вялая реакция на болевое и звуковое раздражение. Гибель мышей начиналась от дозы превышающей 300 мг/кг, а ЛД₅₀ Ф-29 при введении внутрь составила 445(368÷538) мг/кг. Гибель мышей наступала через 60 – 340 мин после введения на фоне мышечной слабости, прострации и угнетения дыхания.

В дозах 1-10 мг/кг алкалоид уменьшал двигательную активность, а в дозе 30 мг/кг угнетал двигательную активность. В дозе 1 мг/кг удлинял снотворное действие этаминала-натрия. В дозе 0,5 мг/кг препарат проявлял тенденцию к увеличению длительности галоперидоловой каталепсии. Алкалоид устранял в дозе 3 мг/кг эффектов стрихнина.

Выводы. Таким образом, синтезированное производное является умеренно токсичным и проявило себя как соединение с элементами нейролептического средства.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ДОНАКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И ТРИБЕСТАНА, ОБЛАДАЮЩИХ АФРОДИЗИАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

к.м.н. Саноев З.И.

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент*

Сексуальная дисфункция включает эректильной дисфункции или импотенции, эякуляцию дисфункция, гипогонадизм и т.д. Это является серьезной проблемой общественного здравоохранения среди молодежи, а также старых мужчин во всем мире, с преобладанием более чем на 20%. Эта дисфункция приводит к риску старения и другие этиологические факторы, в том числе дегенеративных заболеваний, увеличение травматизма, и стресс, связанный с промышленно развитыми образа жизни. Сексуальные отношения является одним из наиболее важных социально-биологического родства человеческой жизни, повышая настроение, а также межличностного функционирования. Это не только влияет на продолжительность жизни, но и оказывают существенное негативное влияние на благополучие и качество жизни человека.

Цель работы. Цель проведения этих экспериментов заключается в том, что длительность лечения препаратами с афродизиакковой активностью в большинстве случаев может длиться от недели до двух месяцев. Длительность лечения проводится в зависимости от течения заболевания, степени тяжести и возраста больного. Препараты с афродизиакковой активностью применяются преимущественно при заболеваниях, сопровождающихся нарушением психогенной сексуальной активности

Материалы и методы. Объектом исследования служили донаксин гидрохлорид и препарат сравнения трибестан. Изучение общего действия и острой токсичности исследуемых веществ проведено на беспородных белых крысах обоего пола массой 180-230 г, по шесть животных в каждой серии. Вещества в виде водных растворов вводили внутрь в объеме не более 2 мл. Контрольной группе крысах вводили дистиллированную воду, в том же объеме, что и опытным группам. Животных содержали на стандартном кормовом рационе. Эксперименты проводили по методике "открытого поля". рекомендованные С. Hall. Наблюдения по фиксации двигательной и исследовательской активности животного в течение 2 минут. В этот период изучается поведение животных, возникающее в результате перемещения количество крайний и центральных квадратов, вертикальное положение и состояние дефикации. Секундомер использовался для фиксации временной шкалы активности. После испытаний подопытное животное помещали обратно в клетку,

поверхность поля промывали и вытирали насухо перед тем, как очередное подопытное животное помещали в "открытое поле".

Результаты. Исследуемые препараты вводили донаксин гидрохлорид и Трибестан перорально в дозах 10 и 150 мг / кг соответственно на 5-е и 30-е сутки эксперимента по методу "открытой поле". Изучено влияние этих препаратов с афродизиакковой активностью на психоэмоциональное состояние экспериментальных животных в разные периоды времени. Увеличение активности исследовательской и вертикальной активности создает основу для улучшения умственной и психической деятельности в организме, в то время как уменьшение количество мочеиспусканий и дефикации. Препарат Трибестан по отношению к интактной группе исследовательской и вертикальной активности составляет от 20% до 50%, в то время как донаксин гидрохлорид обладает высокой активностью, соответственно, от 60% до 150% (при $p \leq 0,05$), что доказано в экспериментах.

Заключение. Из полученных результатов можно сделать вывод, что вышеуказанные препараты воздействие на центральную нервную систему, повышают умственную, исследовательскую и анксиолитическую активность.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ

Сапронова Л.Ю. д.м.н. Биккина Г.М.

ГБУЗ РДКБ, ФГБОУ ВО БГМУ, г.Уфа

Значительные успехи в различных областях медицины связаны с созданием и применением высокоэффективных лекарственных препаратов на базе принципов «доказательной медицины». Широкое использование лекарств в клинике диктует необходимость серьезного подхода к оценки безопасности их применения. При предоставлении детям медицинской помощи важным аспектом является эффективная и безопасная фармакотерапия. По различным данным, до 75% препаратов, используемых для лечения детей, а в неонатологии до 90%, не проходили клинических исследований, в 25 % случаев при проведении фармакотерапии применяются по незарегистрированным показаниям. Обеспечение эффективности и безопасности лекарственных средств в педиатрии – применение по инструкции изученного препарата с доказанной эффективностью и безопасностью. Это значит - по разрешенным показаниям у пациента соответствующего возраста (разрешенное для применения в педиатрии), в разрешенной (для детей) дозе, в разрешенном (для детей) режиме применения, в разрешенной (для детей) лекарственной форме и получив информированное согласие пациента (законного представителя ребенка). Врачи в клинической практике используют официальные источники информации о лекарственных препаратах такие, как типовые клинико-фармакологические статьи и инструкции по применению лекарственного препарата. Проблема применения препаратов «off-label» является многогранной и актуальной в педиатрической практике во всем мире. В литературе такого рода использование обозначается следующими терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции»; за рубежом широко используется термин «off-label use of drugs». Федеральный закон разрешает применение лекарственных средств по off label-показаниям только в отношении тех лекарственных средств, показания к применению которых проходят процедуру официальной регистрации (в рамках регистрации нового лекарственного препарата на территории РФ или внесения изменений в инструкцию на ранее зарегистрированный лекарственный препарат) и только с добровольного письменного согласия пациента. Согласно отечественным и зарубежным данным частота назначений препаратов, не предусмотренных инструкцией по применению, в детской популяции доходит до 80%. По результатам анализа, проведенного американским Управлением по пищевым продуктам и лекарствам (FDA), серьезные последствия при применении ЛП с нарушениями

предписаний инструкции развиваются в 68,2% случаев, в том числе летальные исходы – в 9,8% случаев.

Анатомо-физиологическим особенностям ребенка всегда уделяется внимание при изучении патогенеза заболеваний и их клинических проявлений в различные периоды детства. Что касается поведения лекарственного средства (ЛС) в детском организме с фармакологических позиций, эти данные учитываются не в полной мере, либо игнорируются. Многие вопросы фармакологии у детей мало изучены в клинических исследованиях по этическим соображениям, поэтому эффективность и безопасность фармакотерапии в детском возрасте определяется наличием у педиатра профессиональной эрудиции, чрезвычайной внимательности, а также глубоких знаний клинической фармакологии используемых лекарственных препаратов. Многие ЛС имеют возрастные ограничения, поскольку их безопасность у детей не установлена, дозы для детей не разработаны, а лекарств Достаточно серьезная проблема медицины и фармации - отсутствие специальных лекарственных форм для детей, особенно для малышей до года. В детских формах выпускаются всего 10 % от общего количества существующих лекарственных препаратов. Выбор способа введения лекарственных средств в организм ребенка зависит от многих факторов: возраста, состояния функциональных систем организма, биофармацевтических параметров лекарственного препарата.

Цель исследования: проведение анализа назначения лекарственных препаратов детям с нарушением инструкций "(off-label)" в многопрофильном стационаре методом ретроспективного анализа.

Методы исследования. Методом ретроспективного анализа изучены применение препаратов с нарушениями предписаний, указанных в инструкции по медицинскому применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет за 2018 год на базе многопрофильного стационара.

Результаты. На основании проведенного анализа при распределении лекарственных препаратов, назначенных с нарушением возрастного ограничения, по фармакологическим группам нами установлено, наибольшее число случаев применения препаратов, не разрешенных к применению в детском возрасте, наблюдалось в группе АТХ С «Сердечно-сосудистая система», что составило 19 (23,4%) от всех препаратов. По данным нашего исследования, из группы «Сердечно-сосудистая система» чаще всего с нарушением возрастного ограничения назначался амлодипин. По инструкции данный ЛП противопоказан у детей в возрасте до 18 лет, однако назначался детям для коррекции нарушения сосудистого тонуса. Вторые позиции занимают препараты из группы АТХ N «Нервная система» - 16 (19,8%), а препараты, согласно официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (далее - ИМПП) из группы АТХ: А «Пищеварительный тракт и обмен веществ», составили 15 (18,5%) позиций. Нами было выявлено 2 случая назначения препарата по незарегистрированным в инструкции показаниям. Лекарственный препарат магния сульфат для парентерального введения применялся согласно официальной ИМПП (Группа АТХ: B05XA05) в качестве вазодилатирующего средства для купирования легочной гипертензии у новорожденных, что не входит в перечень показаний согласно инструкции по медицинскому применению данного препарата. Данные нарушения инструкции, как правило, связаны с тем, что педиатры не обладают достаточным диапазоном ЛП, разрешенных к применению в педиатрии. Проблема назначения препаратов в ситуациях, не предусмотренных инструкцией по применению, может иметь ряд объективных причин. Выводы. По этическим причинам клинические исследования ЛП в педиатрии проводятся редко, но в настоящее время является необходимостью, так как фармакодинамические эффекты и фармакокинетические особенности ЛС во взрослом организме нельзя полностью переносить на детей. Вопросы использования ЛС у детей «off-label» является фактором риска развития нежелательных побочных реакций. Для повышения безопасности фармакотерапии в педиатрии важно

обеспечение нормативно - правовой базы, совершенствование системы фармаконадзора off-label назначений, разработка формуляров.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СНОТВОРНЫХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Семенихин Д.Г., Васильева М.А., Ибрагимов Т.Ч., Максимов М.Л.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. Несмотря на то, что психиатрия до сих пор является стигматизированным направлением российской медицины, потребность в квалифицированной психиатрической медицинской помощи у населения год от года растет. Это во многом связано с негативным, тревожным информационным полем, экономической и геополитической нестабильностью, переживаниями людей за свое будущее. Лекарственная терапия имеет большое значение в лечении психических расстройств – от неврозов и нарушений сна до патологий психотического спектра.

Цель. Актуальный обзор особенностей применения психотропных и снотворных средств в клинической практике.

С чем связан рост числа психических расстройств в последние десятилетия. Нужно учитывать, что развитие невротических, тревожных состояний у населения в немалой степени обусловлено внешними факторами. Мы вступили в сложную для России эпоху перемен в 1990-е годы, продолжающуюся до сих пор. Часто у людей срабатывает своеобразный психогенетический механизм, так называемый «синдром предков»: начинает идеализироваться прошлое и демонизироваться настоящее. Добавьте к этому эффект от современной социальной рекламы, потребительский бум, глубокое несоответствие ожиданий и реальности. Наконец, различные способы влияния на массы при помощи СМИ, Интернета, сложности во взаимоотношениях населения и управленцев, усиливающие ощущение неудовлетворенности, порождающие депрессии и внутреннее напряжение. Это заканчивается истощением всех адаптационных систем организма, следствием чего становятся нарушения сна, неврозы, депрессии, экземы и другие психосоматические расстройства. Повышенный уровень агрессивности у нас не принято нивелировать с помощью психотерапевтов – как правило, эта агрессия направляется на самого себя. У современного человека мало физической нагрузки, а ведь каждый стресс, как известно, должен иметь свою физическую реализацию. Если этого не происходит, стресс-протективная система организма перестает работать. Как следствие, подобные нарушения и состояния требуют медицинской коррекции, в том числе с применением психотропных и снотворных средств.

Какие психотропные средства сегодня особенно актуальны в практике. Привести точные фармако-эпидемиологические характеристики применяемых сегодня транквилизаторов здесь не представляется возможным. Однако есть данные о том, что количество продаж такого известного препарата, как феназепам, с начала 2000-х годов выросло в несколько раз. Во многом распространению практики приема психотропных препаратов способствовали СМИ – вспомните, например, довольно агрессивную рекламу афобазола. К слову, у ряда пациентов этот препарат действительно демонстрирует эффективность, как и отечественный, казанский препарат мебикар, обладающий стресс-протективным действием и применяемый в терапии невротических расстройств, обладающий к тому же малым количеством побочных эффектов. Нужно сказать, что неплохо работают и известные, доступные фитопрепараты – пустырник, валериана, пион и др.

Сегодня увеличилось количество больных, страдающих депрессиями. Можно довольно уверенно предположить, что в ближайшие 10-15 лет депрессия будет одной из основных причин инвалидизации населения. За рубежом употребление антидепрессантов

стало уже привычной практикой, например, в сточных водах крупных городов выявляются продукты метаболизма препаратов этой группы, в частности, флуоксетина. Нашу цивилизацию называют «психофармакологической», а выражение «поколение прозака» стало устойчивым. К слову, это характерно уже и для нашей страны – так, у нас сократилось потребление спиртного, но выросло употребление транквилизаторов.

Сегодня существует огромное количество препаратов для лечения депрессии. Для сравнения: раньше использовались только трициклические антидепрессанты, имеющие большое количество побочных эффектов (как выразился о трициклических антидепрессантах академик Е.И. Чазов: их применение при стенокардии «улучшает качество жизни больных, но уменьшает ее продолжительность»). В настоящее время доля препаратов этого ряда в общем количестве используемых антидепрессантов в мире уменьшается, однако они все же находят еще свое применение, в большей степени за счет доступной стоимости. Между тем, они могут вызывать серьезные побочные действия – например, острую задержку мочи. Не предполагая подобную причину состояния, врачи назначают пациенту дротаверин (но-шпу) и фуросемид (лазикс), на фоне приема которого возникают разрыв мочевого пузыря и как следствие уросепсис. Поэтому крайне важно выяснять у пациентов, какие они принимают лекарства.

Многие депрессии связаны с недостатком серотонина, нарушением системы серотонин-мелатонин. Актуальными являются препараты серотонин-позитивного действия, которые к тому же гораздо легче переносятся пациентами. Правда, некоторые пациентки-женщины используют эти препараты для того, чтобы снизить вес. Я наблюдал пациентку, которой препарат данной группы посоветовала принимать ее косметолог, чтобы уменьшить аппетит. В результате у больной развился серотониновый синдром с профузной диареей, с которой ее поместили вначале в инфекционную больницу.

Кроме этого, побочным эффектом применения антидепрессантов может стать обострение язвенной болезни. Подчас пациенты получают лечение у гастроэнтеролога без отмены препарата, и оно не приводит к желаемому результату.

Особенности применения снотворных препаратов, о которых следует помнить. Прежде всего, необходимо выяснить причину нарушения сна – чтобы назначить этиотропное лечение. Одна из главных ошибок – когда врач рассматривает нарушение сна как отдельное заболевание (а это бывает крайне, крайне редко, в основном это симптом какого-либо другого заболевания, например, гипертиреоза, болезней сердца и почек, синдрома беспокойных ног, обструктивного апноэ сна, диабета и так далее. В этом случае, безусловно, требуется лечение основного заболевания. Снотворные средства недопустимо принимать бесконтрольно и длительно – максимальный срок их приема не более 10 дней, больший период применения чреват привыканием. Таким образом, приему любых снотворных препаратов должна предшествовать консультация невролога, сомнолога, психотерапевта, психиатра, нарколога.

Один из часто назначаемых снотворных препаратов – феназепам. Это хорошо себя зарекомендовавший и относительно безопасный препарат. ВОЗ рекомендует 30-дневный курс бензодиазепиновых транквилизаторов (в российской практике наиболее доступными препаратами этой группы являются феназепам и тофизопам (грандаксин)) обязательно в сочетании с массивной психотерапией либо психокоррекцией, с тем чтобы человек мог осознать свои проблемы и справиться с ними. Более длительный прием не рекомендуется во избежание развития соматических нарушений, особенно у пожилых пациентов, а также патологического пристрастия, в том числе перекрестного привыкания (например, когда вечером человек регулярно употребляет алкоголь, а утром «снимает» последствия интоксикации приемом бензодиазепинов – разрушить этот алгоритм крайне сложно, нередкими последствиями становятся слабоумие, инвалидность). Помимо этого, стоит помнить и о побочных действиях бензодиазепинов. В частности, эти препараты повышают внутриглазное давление, поэтому не рекомендованы пациентам, страдающим глаукомой.

Если бессонница ассоциирована у пациента с депрессией, то врач-психиатр может назначить антидепрессанты с седативным действием (например, азафен (пипофезин), стабилизирующий настроение; тразодон – антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина). У пациентов антидепрессанты могут стабилизировать сон, частично уменьшить депрессию, улучшить эмоциональное состояние – но в этом кроется и опасность для специалиста. Такой пациент спокоен, не «досаждает» врачу, приходит только за рецептом – принимая лекарство годами. А затем он погибает, например, тяжелой аритмии, развившейся вследствие длительного лечения антидепрессантами. Поэтому, несмотря на то, что курс антидепрессантов длится не менее шести месяцев, специалист должен внимательно отслеживать при этом индивидуальное состояние пациента. Подчеркну, что речь идет о враче-психиатре – ни терапевт, ни врач общей практики не обладают такими компетенциями.

В малой психиатрии в ряде случаев назначаются ноотропные средства с седативным компонентом действия (например, фенибут – хороший отечественный препарат, обладающий ноотропным и противотревожным действием). Хочу отметить, что при приеме больших доз ноотропов (например, ноотропила) могут возникать раздражительность, вспыльчивость.

Ошибки могут быть и при назначении транквилизаторов. Во-первых, это назначение слишком длительным курсом. Максимальный курс транквилизаторов – 10-30 дней. Во-вторых, резкая отмена препаратов – транквилизаторы относятся к тем препаратам, которые нужно отменять постепенно, до 25% дозы в течение 7-10 дней. В противном случае возможно развитие эпилептического статуса, раздражительности, вспыльчивости, головных болей и т.д.

Заключение. В целом, транквилизаторы обладают рядом побочных действий, некоторые из них, например, уменьшение скорости реакции, могут представлять опасность для пациента (а подчас и для окружающих, например, если это побочное действие спровоцирует ДТП). Хочу подчеркнуть: пациент изучать инструкцию к препарату не обязан. Предупредить об этом пациента, так же, как изучить анамнез больного и выявить противопоказания к приему препаратов – обязанность лечащего врача, особенно если учесть, что потребление психотропных средств со временем будет только возрастать.

МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Смолянинова Д.С., Батищева Г.А., д.м.н.

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Минздрава России, г. Воронеж

Цель исследования: оценить встречаемость фенотипа множественной резистентности у пациентов, госпитализированных в урологические отделения с обострением мочекаменной болезни.

Материалы и методы: проведен анализ результатов бактериологических посевов мочи, проведенных на базах четырех стационаров г.Воронеж: БУЗ ВО «ВГКБСМП №8», БУЗ ВО «ВГКБ №3», БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» и БУЗ ВО «ВГКБСМП №10» за 2017-2019 гг. Материалом исследования послужила моча, выделенная от 500 пациентов, поступивших в стационары с обострением мочекаменной болезни.

Результаты: фенотип множественной резистентности за 2017-2019 гг. у пациентов с обострением мочекаменной болезни обнаружен у 16% пациентов. Данные больные представлены 57% женщин и 43% мужчин. Среди сопутствующей патологии преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы – 54%, в умеренном количестве присутствует сахарный диабет – 17% и лишь 1 % составляют онкологические заболевания. При анализе бактериологического исследования мочи пациентов, у которых обнаружена множественная резистентность, установлены особенности этиологической структуры: 65% представлены

E.coli, 23% - Klebsiella pneumonia и 12% - Enterococcus faecalis. Пациенты с обострением мочекаменной болезни, имеющие в качестве возбудителя E.coli, были в возрасте от 20 до 87 лет. Klebsiella pneumonia обнаруживалась у больных в возрасте от 49 до 88 лет, Enterococcus faecalis – от 52 до 80 лет.

Среди выделенных изолятов E.coli резистентность одновременно к пенициллинам, аминогликозидам и фторхинолонам была выделена у 30% пациентов. Среди данных больных антимикробную терапию получали 81% пациентов, при этом 15% были назначены фторхинолоны.

55% изолятов E.coli имели устойчивость к пенициллинам, фторхинолонам и цефалоспорином. Из них в качестве антибактериальной терапии цефалоспорины получали 44% пациентов, а фторхинолоны – 28%.

Резистентность к пенициллинам, фторхинолонам и тетрациклинам имели 9% больных, у которых была обнаружена E.coli. Несмотря на данные результаты 20% этих пациентов получали фторхинолоны.

Оценивалась резистентность Enterococcus faecalis, у которых одновременно резистентность к пенициллинам, фторхинолонам и аминогликозидам была определена в 70% случаев, при этом 33% получали фторхинолоны в качестве лечения, а 14% пациентам назначались аминогликозиды. Резистентность к пенициллинам, фторхинолонам и нитрофуранам отмечалась у 20%, к пенициллинам, фторхинолонам и цефалоспорином – у 10%.

100% изолятов Klebsiella pneumonia с множественной резистентностью были устойчивы к пенициллинам, аминогликозидам и фторхинолонам. Несмотря на эти данные, 26% пациентов принимали фторхинолоны при антимикробной терапии.

Выводы: 16% пациентов, госпитализированных в урологические отделения четырех стационаров г. Воронеж за период 2017-2019гг., имели фенотип множественной резистентности. Этиологическая структура представлена E.coli (65%), Klebsiella pneumonia (23%) и Enterococcus faecalis (12%). Данные фенотипа множественной резистентности включали резистентность возбудителей одновременно к пенициллинам, фторхинолонам и аминогликозидам либо пенициллинам, фторхинолонам и цефалоспорином. Полученные результаты о возможности фенотипа множественной резистентности у пациентов, госпитализированных в стационары г. Воронежа с обострением мочекаменной болезни, необходимо учитывать при оценке эффективности антимикробной терапии.

Научный руководитель: Батищева Галина Александровна, 89204131997, bat13@mail.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НООКЛЕРИНА (ДЕАНОЛААЦЕГЛУМАТА) В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Соболев Е.С., к.м.н. Новиков Е.М., д.м.н. Сафаров Д.Г.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

Нооклерин (МНН Деанолаацеглумат), отечественный препарат, разработанный компанией ПИК-ФАРМА, по своей химической структуре близок к естественным метаболитам мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). По представленным данным и материалов компании изготовителя препарат может быть использован в наркологической практике. В связи с этим целью настоящего исследования являлось определение эффективности нооклерина в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома и влияния его на сомато-психические, вегетативные нарушения, когнитивную сферу, функции печени, а также возможные побочные явления и осложнения.

Было изучено 86 больных (57 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 48 лет), разделенных на две группы – основную 46 больных, в том числе,

мужчин 31, женщин - 15 и контрольную – 40 больных (мужчин 26, женщин 14). У всех больных был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии (F 10.22) с признаками развернутого неосложненного синдрома отмены (F10.30) тяжелой и средней степени тяжести. Последние преобладали (28 основная и 26 контрольная группы). Значимых различий между группами не было.

Нооклерин назначался в форме 20% раствора для приема внутрь, дважды в день по 1 грамму (1 мерная ложка- 5 мл) чистого вещества, в комплексе с другими препаратами, включавшую детоксикационные, общеукрепляющие средства, витамины, седативные и сердечно-сосудистые препараты в соответствии с принятыми «Стандартами», за исключением ноотропов и гепатотропных средств, (базовая терапия) – основная группа больных и без использования нооклерина – группа сравнения (контрольная группа). Длительность исследования составляла 20 дней.

Для оценки динамики состояния больных в обеих группах использовалась стандартная, модифицированная карта клинико-динамического наблюдения. Регистрация результатов обследования осуществлялась на начало, 5, 10 и 20 дни лечения, по 4-х балльной шкале, предполагающей - «0» –отсутствие признака, «1» - его слабую, «2» - умеренную и «3» - максимальную выраженность. Карта включала в себя паспортную часть, краткую характеристику болезни, перечень средств базовой терапии, 21 признак клинического состояния и 6 показателей лабораторного исследования. Для оценки состояния когнитивной сферы проводилось экспериментально-психологическое исследование всех больных на начало терапии, 5, 10 и 20 дни лечения, с использованием 4-х известных и применяемых в практике психометрических методик: тест 10 слов А.Р. Лурия, тест Крепелина, таблица Шульте-Платонова, тест «Башня Лондона», позволявших оценить функции внимания, памяти, операциональной деятельности, психическую работоспособность. Результаты фиксировались в индивидуальном протоколе наряду с обобщенной оценкой психолога данных непосредственного наблюдения. Лабораторные исследования сыворотки крови на ГГТ, АЛТ, АСТ, протеин, креатинин и мочевины позволяли оценить в динамике функциональное состояние печени и ферментную активность в основной и контрольной группах.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA V 10.0 («StatsoftInc»), США

Оценивая эффективность лечения больных в целом можно сказать, что уже на 5-й день наблюдалась существенная редукция болезненных нарушений по сравнению с контрольной группой. Это касалось интенсивности патологического влечения к алкоголю, проявления тревожности, беспокойства, раздражительности, нарушения сна, а также проявлений подавленности, заторможенности, истощаемости. Тенденция к опережению редукции болезненных проявлений сохранялась на всем протяжении, что на 2-3 дня ускоряло нормализацию психического и соматического состояния. Важно заметить, что активирующее действие нооклерина, в отличие от психостимуляторов, не сопровождалось усилением тревоги, беспокойства, раздражительности, также как успокаивающий эффект не сопровождался избыточной седацией, заторможенностью, миорелаксацией.

Оценка результатов психологического исследования показала статистически достоверную положительную динамику показателей функции памяти, внимания, выбора оптимальных решений, работоспособности к 10-му и 20-му дням исследования. Больные становились более уравновешенными, реже проявляли протестные реакции, с интересом начинали относиться к обследованию и его результатам. Исчезала характерная в начале лабильность результатов, они становились устойчивыми, свидетельствуя об адаптации к нагрузкам.

Гепатопротективная активность нооклерина выражалась в статистически достоверном темпе изменения показателей активности ГГТ к 10 и 20 дням контроля на -110 и -75,5 ед., против -14,6 и -21 ед. в группе контроля ($p=0,01$ и $0,02$ соответственно). Этот показатель, как известно, наиболее специфичен для печеночных нарушений алкогольного генеза.

Восстановление показателя активности ГГТ правомерно рассматривать, как индикатор гепатотропной активности нооклерина.

Таким образом, проведённое исследование показало, что нооклерин® (деанолаацеглумат), включённый в комплексную терапию алкогольного абстинентного синдрома, проявляет выраженные ноотропные свойства. Повышая эффективность терапии в целом, препарат, положительно влиял на основные проявления синдрома отмены (влечения к алкоголю, аффективно-вегетативные проявления, расстройства сна).

Назначение нооклерина в комплексной терапии заметно сокращало сроки, в среднем на 1-3 дня, синдрома отмены, что способствовало формированию мотивации на дальнейшем проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от алкоголя.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Соколов А.С., д.м.н. Максимов М.Л., д.м.н. Романов Б.К.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Астма является одним из самых распространенных хронических респираторных заболеваний во всем мире, поражающим около 10% взрослого населения и до 20% детей школьного возраста. Ее распространенность в мире варьируется от 1 до 18%. По статистике, около 300 млн человек во всем мире страдают от бронхиальной астмы, а к 2025г. ожидается увеличение количества больных астмой на 100 млн. Заболеваемость астмой у детей в возрасте до 5 лет составляет 23 на 1000 населения в год и снижается среди молодых людей в возрасте от 12 до 17 лет. У взрослых заболеваемость среди женщин в 1,8 раза выше, чем у мужчин (4,9 на 1000 против 2,8 на 1000 соответственно), а в подростковом возрасте распространенность выше у мальчиков, чем у девочек.

Бронхиальная астма протекает в виде повторяющихся эпизодов связанных с ухудшением симптомов, которые называются обострениями. Обострения астмы, также называемые «приступами астмы», можно охарактеризовать как эпизоды постепенного увеличения или развития симптомов астмы, таких как одышка, дистанционные свистящие хрипы, усиление кашля с выделением мокроты или без, стеснение в груди, сопровождающиеся снижением функции легких с последующей потерей контроля над астмой, что требует смены лечения. Обострения могут развиваться в любое время и при любой тяжести астмы. Частота обострений у астматиков зависит от таких факторов, как возраст, пол, фенотип астмы, воздействие триггеров окружающей среды и тяжесть заболевания.

Среди детей обострения чаще встречаются у мальчиков, а во взрослом возрасте женщины подвергаются более высокому риску обострения. Причина этого окончательно не определена, но возможна связь с половыми гормонами. Разные пики сезонности при обострении астмы могут наблюдаться у детей и взрослых. Исследования с участием разных стран показали, что число посещений больниц с обострением астмы у детей увеличивается в сентябре вскоре после открытия школ (так называемая сентябрьская эпидемия). В большинстве исследований этот сезонный характер объясняется синергетическим эффектом от отмены лечения, которая может возникнуть в течение лета, и эпидемий риновируса, которые происходят в этот период года.

Терапия бронхиальной астмы

В основе лекарственной терапии бронхиальной астмы, согласно GINA, лежит использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В зависимости от степени тяжести, применяется как монотерапия ИГКС в низких дозах (ступени 1-2), так и комбинации ИГКС в средних и высоких дозах. Как правило, когда речь идёт о

комбинированных ИГКС, подразумевается их комбинация с длительно действующими бета2-агонистами (ДДБА). Однако, длительное использование ДДБА может быть связано с различными нежелательными явлениями. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) обеспокоено безопасностью ДДБА, и рекомендует пациентам прекратить прием данной группы препаратов после достижения контроля симптомов астмы.

В связи с наличием синергетических эффектов, обеспечиваемых перекрестным соединением между бета2 и мускариновыми рецепторами, тиотропий может выступать в качестве альтернативы в терапевтическом лечении не контролируемой астмы у детей. Тиотропий является антихолинергическим бронхолитическим средством длительного действия, и многие исследователи считают, что эффект тиотропия превосходит эффект ДДБА и он может использоваться в лечении астмы у детей с 6 лет. В респираторном тракте доминирующая иннервация обеспечивается холинергическими парасимпатическими нервами, которые высвобождают ацетилхолин в качестве медиатора. Высвобождение ацетилхолина приводит к таким эффектам, как сокращение и пролиферация гладких мышц дыхательных путей, образование слизи и выделение электролитов бокаловидными клетками и подслизистыми железами, увеличение частоты биения ресничек цилиарного эпителия и выброс провоспалительных медиаторов эпителиальными клетками, пролиферацию фибробластов и вазодилатацию. Наиболее распространенными типами рецепторов для ацетилхолина являются никотиновые и мускариновые рецепторы. К настоящему времени выделено пять подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из них в бронхиальном дереве присутствуют только три (M1–M3) типа рецепторов. Рецепторы M1 преимущественно расположены в периферических дыхательных путях перибронхиальных ганглиев, тогда как рецепторы M2 и M3 в основном экспрессируются в крупных дыхательных путях на клетках гладких мышц дыхательных путей.

Тиотропий является единственным антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, который был одобрен для лечения астмы в ряде стран. Несмотря на то, что он связывается со всеми тремя типами мускариновых рецепторов, его афинность к M2 значительно выше, чем к M1 и M3. При максимальном эффекте, наступающем через 30–60 минут, его продолжительность блокирования холинергической передачи составляет около 35 ч, и поэтому возможен прием один раз в день.

Заключение

В настоящий момент лечение бронхиальной астмы является одной из самых важных проблем современной медицины. Существующие схемы лечения имеют существенные ограничения, когда речь идет об их использовании в детской практике. Поэтому, требуется поиск новых, более эффективных и безопасных комбинаций ингаляционных препаратов.

Аспирант Соколов Александр Сергеевич, контакты therealhiderito@gmail.com, тел. 89255311767

Научный руководитель, Максимов Максим Леонидович maksim_maksimov@mail.ru, тел. 8916114595

ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ФАГОЦИТОВ КРОВИ

Солёнова Е.А.¹, Георгиева К.С.¹, Коновалова О.М.¹,
Антонова А.А.², д.м.н. Павлова С.И.¹

¹ФГБОУ ВПО «ЧГУ им И.Н. Ульянова», г. Чебоксары
²БУ «РКБ» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Цель: изучение влияния изоликирителигена (далее – ИЛГ) на поглотительную способность нейтрофилов и моноцитов крови человека.

Материалы и методы: к гепаринизированной крови 15 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет после инкубации (30 минут) с ИЛГ (Xi'An Yiyang Bio-Tech Co., Ltd) в концентрациях 16-128 мкг/мл добавлялась суспензия фенилизотиоцианат-меченого *S. aureus* J 49 ATCC 25923 (далее – ФИТЦ-меченые бактерии). После инкубации с ФИТЦ-мечеными бактериями (30 минут) и лизиса эритроцитов в образцах сравнивалась степень флуорисценции моноцитов и нейтрофилов методом проточной цитометрии (Beckman Coulter, США).

Результаты. В контрольных образцах количество нейтрофилов, поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии, составило $95,3 \pm 4,4$ %, а моноцитов – $70,8 \pm 14,8$ %. В присутствии ИЛГ в концентрации 16 мкг/мл практически не наблюдалось различий в сравнении с контролем как моноцитов ($71,4 \pm 11,4$ %, $p=0,45$), так и нейтрофилов ($95,6 \pm 2,4$ %, $p=0,4$). В концентрациях ИЛГ 64 мкг/мл и 128 мкг/мл наблюдалась тенденция к снижению количества поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии фагоцитов. Количество моноцитов, поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии, составило $64,1 \pm 13,4$ % ($p=0,13$), $64,5 \pm 10,8$ % ($p=0,16$), $71,4 \pm 11,4$ % ($p=0,45$) соответственно, а нейтрофилов – $92,5 \pm 4,9$ % ($p=0,08$), $96,1 \pm 0,8$ % ($p=0,27$), $95,6 \pm 2,4$ % ($p=0,4$).

Выводы. Таким образом, ИЛГ в изученных концентрациях статистически значимо не подавляет фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов в отношении ФИТЦ-меченого *S. aureus* J 49 ATCC 25923.

ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ФАГОЦИТОВ КРОВИ

Солёнова Е.А.,¹ Георгиева К.С.¹, Коновалова О.М.¹,
Антонова А.А.², д.м.н. Павлова С.И.¹

¹ФГБОУ ВПО «ЧГУ им И.Н. Ульянова», г. Чебоксары
²БУ «РКБ» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Цель: изучение влияния изоликирителигена (далее – ИЛГ) на поглотительную способность нейтрофилов и моноцитов крови человека.

Материалы и методы: к гепаринизированной крови 15 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет после инкубации (30 минут) с ИЛГ (Xi'An Yiyang Bio-Tech Co., Ltd) в концентрациях 16-128 мкг/мл добавлялась суспензия фенилизотиоцианат-меченого *S. aureus* J 49 ATCC 25923 (далее – ФИТЦ-меченые бактерии). После инкубации с ФИТЦ-мечеными бактериями (30 минут) и лизиса эритроцитов в образцах сравнивалась степень флуорисценции моноцитов и нейтрофилов методом проточной цитометрии (Beckman Coulter, США).

Результаты. В контрольных образцах количество нейтрофилов, поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии, составило $95,3 \pm 4,4$ %, а моноцитов – $70,8 \pm 14,8$ %. В присутствии ИЛГ в концентрации 16 мкг/мл практически не наблюдалось различий в сравнении с контролем как

моноцитов ($71,4 \pm 11,4\%$, $p=0,45$), так и нейтрофилов ($95,6 \pm 2,4\%$, $p=0,4$). В концентрациях ИЛГ 64 мкг/мл и 128 мкг/мл наблюдалась тенденция к снижению количества поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии фагоцитов. Количество моноцитов, поглотивших ФИТЦ-меченые бактерии, составило $64,1 \pm 13,4\%$ ($p=0,13$), $64,5 \pm 10,8\%$ ($p=0,16$), $71,4 \pm 11,4\%$ ($p=0,45$) соответственно, а нейтрофилов – $92,5 \pm 4,9\%$ ($p=0,08$), $96,1 \pm 0,8\%$ ($p=0,27$), $95,6 \pm 2,4\%$ ($p=0,4$).

Выводы. Таким образом, ИЛГ в изученных концентрациях статистически значимо не подавляет фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов в отношении ФИТЦ-меченого *S. aureus* J 49 ATCC 25923.

ПОЛИМОРФИЗМ LYS198ASN ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВАЗОАКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭНДОТЕЛИЯ

Стемпичкая Д.О., Попрошалова И.В., Исаев Г.А.

*Северный государственный медицинский университет,
Научные руководители – профессор, д.б.н. Н.А. Бебякова,
к.б.н., доцент С.Н. Левицкий*

Актуальность. Неблагоприятные климатические факторы Арктики способствуют формированию пресорных нагрузок на организм человека, вызывая напряжение работы всех его систем, в том числе и сердечно – сосудистой. Эти изменения могут приводить к дисфункции эндотелия и дисбалансу между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, что в конечном итоге и приводит к возникновению и развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В качестве генетического маркера для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с эндотелиальной вазоконстрикцией возможно использовать различные гены-кандидаты, одним из которых является ген эндотелина-1 (EDN1). Многие варианты гена EDN1, включая нуклеотидные полиморфизмы, которые влияют на наследственный риск сердечно-сосудистых и других связанных заболеваний, уже были обнаружены, генотипированы и исследованы. Одним из наиболее изученных маркеров гена EDN1 у лиц с сердечно – сосудистыми заболеваниями является полиморфизм Lys198Asn (rs 5370), представляющий трансверсию G>T в 5665-м нуклеotide, приводящую к замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в 198-м положении аминокислотной последовательности. Показан вклад полиморфизма изучаемого гена в возникновение внезапной сердечной смерти у больных гипертонической кардиомиопатией, негативное влияние на процессы структурно-функционального ремоделирования миокарда, выявлены ассоциации с развитием дилатационной кардиомиопатии, легочной гипертензии, повышенным риском развития ишемического инсульта, гипертрофии и др. [2, 3].

Однако многочисленные и противоречивые исследования указанного полиморфизма в основном были проведены на большом населении и без учета этнических особенностей [4, 5].

С учетом вышеизложенного, **целью данного исследования** являлось изучение взаимосвязи полиморфизма Lys198Asn в гене EDN1 с эндотелиальными вазоактивными факторами у молодого населения, проживающего на Европейском Севере.

Было обследовано 89 человек (22 юноши и 67 девушек) (19,2 лет; 95% ДИ 18,5-19,8), проживающих на территории Европейского Севера.

Методы исследования. В ходе проведенных биохимического и иммуноферментного анализов были определены концентрации основного вазоконстриктора эндотелиального происхождения – EDN1 и основного вазодилататора – NO, а также коэффициент их соотношения (NO/ EDN1).

Результаты исследования. Результаты биохимических и иммуноферментных анализов представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Уровень вазоактивных эндотелиальных факторов

Эндотелиальные факторы	Me (P ₂₅₋₇₅)
EDN1, фмоль/мл	0,45 (0,25; 1,34)
NO, мкмоль/л	67,8 (62,95; 76,65)
NO/ EDN1	175,23 (49,96; 326,93)

Концентрации вазоактивных эндотелиальных факторов в целом соответствовали нормальным значениям их в плазме крови у здоровых людей, однако повышенный уровень EDN1 наблюдался у 34,8% обследуемых, а пониженный уровень NO – у 41,6% обследуемых, что говорит о наличии начальных этапов дисфункции эндотелия и нарушении баланса в их синтезе [6, 7]. Этот вывод доказывает и тот факт, что у 51,2% обследуемых коэффициент соотношения NO/EDN1 был выше средних значений.

Анализ концентрации вазоактивных эндотелиальных факторов в обследуемых группах показал, что уровень EDN1 у людей с генотипом GG составил 0,45 фмоль/мл, а в группе GT+TT был выше на 27,4 %, достигая значения 0,62 фмоль/мл (p=0,041). При этом уровень NO в двух группах статистически не отличался, хотя наличие в генотипе аллеля T приводило к снижению его концентрации на 1,49 % (табл. 2).

Таблица 2 - Уровень вазоактивных эндотелиальных факторов у людей с различными генотипами

Эндотелиальные факторы	GG	GT+TT	P
	Me (P ₂₅₋₇₅)		
EDN1, фмоль/мл	0,45 (0,26; 1,27)	0,62 (0,25; 3,80)	0,041
NO, мкмоль/л	68,3 (63,6; 778,8)	67,3 (62,25; 76,05)	0,102
NO/ EDN1	175,11 (61,69; 337,5)	175,35 (19,47; 296,14)	0,085

Вывод. На основании проведенного анализа удалось установить, что в группе обследуемых с генотипами GT и TT, частота встречаемости людей, у которых уровень EDN1 выше нормы, была на 15,2 % больше, а люди с пониженным уровнем NO встречались на 4,5% чаще, чем в группе обследуемых с генотипом GG.

Литература

1. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2013. – Т. 90. - №2. - С.165-170
2. Минушкина Л.О. Полиморфный маркер Lys198Asn гена эндотелина 1: ассоциация с тяжестью течения артериальной гипертензии // Кардиология СНГ. – 2003. - Т.1.- № 1. - С. 190
3. Олешко Т.Б., Свириденко Д.Ю., Гарбузова В.Ю. Распределение аллельных вариантов LYS198ASN полиморфизма гена эндотелина-1 у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом у курильщиков и лиц, которые не курят // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. - № 4(2). – С. 335–340
4. Dzholdasbekova A. U., Gaipov A.E. The association between polymorphism of Lys189Asn of endothelin-1 gene and arterial hypertension risk in Kazakh people // European Journal of General Medicine. – 2010. – Vol. 7. - № 2. P. 110-111
5. Wiltshire, S. et al. Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease // Human Genetic. – 2008. - № 3. – P. 307-313

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

д.м.н. Сычёв Д.А.¹, д.м.н. Шпрах В.В.², Китаева Е.Ю.², к.м.н. Мирзаев К.Б.¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск

Ключевые слова: ишемический инсульт, клопидогрел, остаточная реактивность тромбоцитов.

Введение. Ряд клинико-демографических факторов могут оказывать влияние на антиагрегантное действие клопидогрела. Идентификация таких факторов необходима для повышения эффективности и безопасности антиагрегантной терапии, вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) и других сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** - изучить влияние клинико-демографических факторов на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ИИ. **Материал и методы.** Обследован 121 пациент с ИИ, находившийся на лечении в неврологическом отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница». Все обследуемые пациенты в первые сутки госпитализации или не ранее, чем через 24 ч после тромболитической терапии (алтеплаза), получали 125 мг ацетилсалициловой кислоты, затем клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. При поступлении больным проводилось исследование неврологического статуса; диагноз верифицировали с помощью ультразвукового дуплексного сканирования внутренних сонных и позвоночных артерий и магнитно-резонансной томографии головного мозга. В динамике (при поступлении и выписке пациентов) оценивались степень тяжести неврологической симптоматики по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale Brott T., Adams H.P., 1989), степень нетрудоспособности – по шкале Рэнкина (UK-TA Study Group, 1988), индекс мобильности – по шкале Ривермид. Оценивалась также степень риска повторного инсульта по шкале риска повторных сердечно-сосудистых осложнений (The Essen Stroke Risk Score - ESRS). Определялась остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) при поступлении, на 7-е и 13-е сутки. Для статистической обработки использовали прикладные программы STATISTICA 6.0 и «BIOSTAT». **Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы: ответившие на антиагрегантную терапию клопидогрелом, у которых ОРТ стала меньше нижней границы референсного значения (ОРТ, определяемая методом светооптической агрегометрии, <65,0%) на 13-е сутки; и не ответившие на антиагрегантную терапию клопидогрелом, у которых ОРТ не снизилась (ОРТ, определяемая методом светооптической агрегометрии, >65,0 %). Первая группа включала 111 пациентов (97,1%). Количество больных с высокой ОРТ на 13-е сутки составило 10 человек (8,3%). В результате анализа влияния клинико-демографических факторов на ОРТ на 13-е сутки с помощью χ^2 Пирсона доказано статистически значимое воздействие на антиагрегантное действие клопидогрела следующих негенетических факторов: женский пол (ОШ – 3,500; 95%-й ДИ – 1,948-6,287; $p<0,001$); повторный ИИ (ОШ – 2,364; 95%-й ДИ – 1,272-4,393; $p=0,006$); атеротромботический патогенетический подтип ИИ (ОШ – 2,061; 95%-й ДИ – 1,085-3,194; $p=0,026$); ожирение (ОШ – 3,500; 95%-й ДИ – 1,948-6,287; $p<0,001$); высокий риск повторного инсульта (≥ 3 баллов по шкале риска повторных сердечно-сосудистых осложнений; The Essen Stroke Risk Score - ESRS) (ОШ – 0,444; 95%-й ДИ – 0,196-1,006; $p=0,048$). Оценка влияния сопутствующей терапии на антиагрегантное действие клопидогрела продемонстрировала статистически значимое отрицательное влияние на ОРТ блокаторов медленных кальциевых каналов (ОШ – 2,557; 95%-й ДИ – 1,357-4,820; $p=0,004$), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ОШ – 16,123; 95%-й ДИ – 0,908-286,43; $p=0,008$), а также гиполипидемических препаратов (ОШ – 2,111; 95%-й ДИ – 0,817-2,453;

$p=0,002$). Тромболитическая терапия (алтеплаза), наоборот, статистически значимо повышала в дальнейшем эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом (ОШ – 0,048; 95%-й ДИ – 0,002-0,836; $p=0,003$). Исследование различий количественных лабораторных показателей у пациентов, ответивших и не ответивших на антиагрегантную терапию на 13-е сутки, проводимое с помощью критерия Манна – Уитни выявило, что антиагрегантное действие клопидогрела у больных ИИ снижается при уровне общего холестерина более 6 ммоль/л ($p=0,022$) и триглицеридов крови более 1,8 ммоль/л ($p=0,040$). Больные ИИ, имеющие выраженную степень неврологических нарушений при манифестации заболевания (≥ 4 баллов по шкале Рэнкина и < 7 баллов – по шкале Ривермид), оказались более чувствительными к антиагрегантной терапии: по шкале Рэнкина – 85,6% против 14,4% (ОШ – 0,380; 95%-й ДИ – 0,187-0,772; $p=0,007$); по шкале Ривермид – 90,1% против 9,9% (ОШ – 0,444; 95%-й ДИ – 0,196-1,006; $p=0,048$). **Заключение.** Выявлены клиничко-демографические факторы, снижающие антиагрегантное действие клопидогрела у больных ИИ (женский пол, повторный ИИ, атеротромботический подтип ИИ, ожирение, высокий риск повторного инсульта (≥ 3 баллов по шкале риска повторных сердечно-сосудистых осложнений; The Essen Stroke Risk Score - ESRS), прием блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гиполипидемических препаратов, уровень общего холестерина более 6 ммоль/л и триглицеридов крови более 1,8 ммоль/л), а также способствующие улучшению антиагрегантного действия клопидогрела - тромболитическая терапия (алтеплаза). Данные факторы влияют на эффективность и безопасное применение клопидогрела у больных ИИ и должны учитываться при персонализированном подходе к подбору антиагрегантов для лечения и вторичной профилактики ИИ.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *CYP2C19* И *ABCB1* НА АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

д.м.н. Сычев Д.А.¹, д.м.н. Шпрах В.В.², Китаева Е.Ю.², к.м.н. Мирзаев К.Б.¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск

Ключевые слова: ишемический инсульт, клопидогрел, остаточная реактивность тромбоцитов, ген *CYP2C19*, ген *ABCB1*, полиморфизм.

Введение. На сегодняшний день недостаточно изученным остается вопрос о влиянии полиморфизма генов *CYP2C19* и *ABCB1* на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ишемическим инсультом (ИИ).

Цель исследования - изучить влияние генетических факторов (*CYP2C19**2 (*G681A*, *rs4244285*), *CYP2C19**3 (*G636A*, *rs4986893*), *CYP2C19**17 (*C806T*, *rs12248560*) и *ABCB1* (*C3435T*, *rs1045642*)) на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ИИ.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница». Все пациенты (121 чел.), включенные в исследование, в первые сутки госпитализации или через 24 ч после тромболитической терапии, получали 125 мг ацетилсалициловой кислоты, в последующие сутки - клопидогрел 75 мг/сутки. Больным проводилось полное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, предусмотренное стандартом оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (приказ МЗ РФ №1740 от 29.12.2012 г.). Остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) определялась в 1-е, 7-е и 13-е сутки на четырехканальном светооптическом агрегометре (Helena BioSciences European, Великобритания). Полиморфизмы *CYP2C19**2 (*G681A*), *CYP2C19**3 (*G636A*), *CYP2C19**17 (*C806T*) и *ABCB1*

(C3435T) идентифицировались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Для статистической обработки использовали прикладные программы STATISTICA 6.0 и «BIOSTAT».

Результаты. Среди больных ИИ, принимающих клопидогрел, 40 (33,0%) пациентов были отнесены в зависимости от генотипа по *CYP2C19* в группу нормальных метаболизаторов, 35 (29,0%) - промежуточных метаболизаторов, 4 (3,3%) - медленных метаболизаторов и 42 (34,7%) - быстрых метаболизаторов ксенобиотиков. Распределение всех исследуемых генотипов по *CYP2C19* и *ABCB1* соответствовало закону Харди – Вайнберга: *CYP2C19**2 (G681A) ($\chi^2=0,0001$; $p=0,99$), *CYP2C19**3 (G636A) ($\chi^2=0,03$; $p=0,85$), *CYP2C19**17 (C806T) ($\chi^2=0,96$; $p=0,33$), *ABCB1* (C3435T) ($\chi^2=1,81$; $p=0,18$). Для оценки роли исследуемых полиморфизмов *CYP2C19* и *ABCB1* все пациенты были разделены на 2 клинические группы: носители неизмененного генотипа GG или CC и носители объединенной группы генотипов GA+AA или CT+TT. На основании анализа сопоставимости генотипов по *CYP2C19**2 (G681A, rs4244285), *CYP2C19**3 (G636A, rs4986893), *CYP2C19**17 (C806T, rs12248560) и *ABCB1* (C3435T, rs1045642) с ОРТ в динамике выявлено, что у пациентов с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2C19**3 (G636A, rs4986893) не наблюдалось снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом на 7-е сутки по сравнению с первыми сутками - $47,6\pm 16,7$ % против $47,7\pm 7,3$ % ($p=0,9920$); а у пациентов с генотипом GG снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было статистически значимым - $54,4\pm 18,6$ % против $41,8\pm 18,4$ % ($p=0,0001$). Такая же динамика наблюдалась на 13-е сутки по сравнению с первыми сутками: у больных ИИ с генотипом GA по аллельному варианту *CYP2C19**3 (G636A, rs4986893) не наблюдалось снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом, а, наоборот, ОРТ увеличилась с $47,6\pm 16,7$ % до $51,1\pm 8,4$ % ($p=0,7210$); у пациентов с генотипом GG на 13-е сутки по сравнению с первыми сутками отмечалось статистически значимое снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов - $54,4\pm 18,6$ % против $39,5\pm 16,5$ % ($p=0,0001$). В свою очередь аллельные варианты *CYP2C19**2 (G681A, rs4244285), *CYP2C19**17 (C806T, rs12248560) и *ABCB1* (C3435T, rs1045642) не продемонстрировали ассоциации с динамикой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитом у больных ИИ как на 7-е сутки, так и на 13-е сутки по сравнению с первыми сутками.

Заключение. Выявлено, что носительство генотипа GA по аллельному варианту *CYP2C19**3 (G636A, rs4986893) ассоциировано со сниженным антиагрегантным действием клопидогрела в динамике между первыми и последующими сутками у больных ИИ. Фармакогенетическое тестирование по полиморфному маркеру *CYP2C19**3 (G636A, rs4986893) является клинически значимым и эффективным методом персонализированной медицины в случае клинико-лабораторной неэффективности клопидогрела у пациентов с ИИ. Так как исследование имело ограниченный размер выборки, имеет смысл проводить дальнейшие углубленные изыскания относительно влияния аллельных вариантов *CYP2C19**2 (G681A, rs4244285), *CYP2C19**17 (C806T, rs12248560) и *ABCB1* (C3435T, rs1045642) на антиагрегантное действие клопидогрела у больных ИИ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ОТ ФАРМАКОЛОГИИ К ПРАКТИКЕ

Удагова А.А. Соколов А.С., Максимов М.Л.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Противоглистные средства (антигельминтные средства) — препараты, применяемые для лечения глистных инвазий (нематодозов, цестодозов, трематодозов).

Классификация. По основной локализации гельминтов в организме человека различают кишечные и внекишечные гельминтозы, соответственно, противопглистные препараты делят на:

А) противопглистные средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов.

Б) противопглистные средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов.

В настоящее время более современной является такая классификация: [12]

Производные бензимидазола: Левамизол Мебендазол Албендазол Триклабендазол

Препараты разных химических групп: Пирантел Пиперазина адипинат Диэтилкарбамазин Никлозамид Празиквантел Ивермектин

Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов.

Нематодоз кишечника—аскаридоз. Препараты выбора: Мебендазол (вермокс), пирантела памоат, левамизол (декарис), альбендазол (зентал).

Высокой эффективностью в лечении аскаридоза обладает левамизол (торговое название—Декарис). Фармакодинамика: Действуя на ганглиоподобные образования нематод, левамизол вызывает деполаризирующую нейромышечную парализацию мембраны мышц гельминтов, блокирует сукцинатдегидрогеназу, угнетает фумаратдегидрогеназу, нарушая течение биоэнергетических процессов гельминтов. Таким образом, парализованные нематоды удаляются из организма нормальной перистальтикой кишечника в течение 24 часов после приема препарата. Фармакокинетика: а) всасывание: левамизол при приеме внутрь в дозе 50 мг быстро всасывается из ЖКТ. б) метаболизм: левамизол подвергается интенсивному метаболизму в печени, основные его метаболиты - п-гидрокси-левамизол и его глюкуронид. в) распределение: максимальная концентрация в плазме крови определяется, в среднем, через 1,5-2 часа после приема препарата.

г) выведение: время полувыведения из организма составляет 3-6 часов. В неизменном виде выделяется с мочой меньше, чем 5 %, с калом меньше, чем 0,2 % от введенной дозы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность вызванный к одному из компонентов препарата; агранулоцитоз, вызванный лекарственными средствами (в анамнезе); детский возраст до 3 лет; период лактации. Для таблеток 150 мг детский возраст является противопоказанием! Беременным препарат назначать только в том случае, если ожидаемая польза превосходит возможный риск применения препарата.

С осторожностью: при печеночной и/или почечной недостаточности, угнетении костномозгового кроветворения.

Побочное действие: Головная боль, бессонница, головокружение, ощущение сердцебиения, судороги, диспепсические явления, такие как тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Имеются сообщения о развитии явлений со стороны ЦНС (энцефалопатии) через 2-5 недель после приема препарата, а также аллергические реакции (кожная сыпь), судороги.

Пипезарин и его соли также оказывают на гельминтов парализующее действие. Это препятствует их активному передвижению по кишечнику и проникновению в желчные ходы. При этом гельминты выделяются в живом состоянии.

Значительный интерес вызывает Альбендазол (торговое название—Немозол). Остановимся на нем поподробнее. Альбендазол обладает широким спектром действия:

эффективен не только в лечении кишечных нематодозов, а также при эхинококкозе и цистицеркозе.

Фармакодинамика: он нарушает активность микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, вызывая при этом повреждение тубулинового белка. Следствием этого являются биохимические нарушения в клетке— угнетение транспорта глюкозы и фумаратредуктозы, которое лежит в основе подавления клеточного деления на стадии метафазы и с которым связано угнетение яйцекладки и развития личинок гельминтов. Албендазол блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель. Албендазол эффективен в отношении большинства кишечных нематод, а также ларвальных (личиночных стадий) цестод, а также лямблий.

Фармакокинетика: а) всасывание: плохо всасывается в ЖКТ. Но стоит отметить, что приём жирной пищи повышает всасывание и макс концентрацию в 5 раз. б) метаболизм: Албендазол быстро превращается в печени в первичный метаболит— албендазола сульфоксид, альбендазола сульфон (вторичный метаболит). в) распределение: макс концентрация в плазме крови достигается через 2-5 часов после приёма. Распространяется по организму: обнаруживается в моче, желчи, печени, в стенке и жидкости цист гельминтов, спинномозговой жидкости. г) выведение: период полувыведения— 8-12 часов. Выводится через почки в виде различных метаболитов.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к албендазолу, другим компонентам препарата и другим производным бензимидазола; патология сетчатки глаза; детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы); беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью:

Препарат албендазол с осторожностью применяют при нарушениях функции печени (необходимо до и во время лечения регулярно контролировать функцию печени), угнетении костномозгового кроветворения, циррозе печени.

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени с изменением функциональных печеночных тестов (слабое или умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз), гепатит, острая печеночная недостаточность, боли в эпигастрии, анорексия, запор, диарея и сухость во рту, тошнота, рвота.

Со стороны системы кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, подавление деятельности костного мозга, нейтропения). Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления. Со стороны центральной нервной системы: головная боль и головокружение, менингеальные симптомы, повышение внутричерепного давления. Со стороны мочевыделительной системы: изменение показателей функции почек (острая почечная недостаточность). Со стороны кожных покровов: зуд, кожная сыпь, мультиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона. Аллергические реакции: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Кишечные цестодозы. Препараты выбора: празиквантель, фенасал, аминоакрихин.

Широким спектром антигельминтного действия обладает празиквантель (билтрицид).

Фармакодинамика: Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры паразитов, а также тормозит захват глюкозы клетками гельминтов, при этом снижается уровень гликогена и стимулируется высвобождение соединений молочной кислоты. В результате происходит гибель паразитов.

Фармакокинетика: А) всасывание: хорошо всасывается при энтеральном введении. Б) распределение: проникает через ГЭБ. Концентрация в ликворе составляет 10-20% от его концентрации в плазме крови. Макс концентрация в плазме достигается в пределах 1-2 часов.

В) метаболизм: быстро метаболизируется в печени. Основные метаболиты - гидроксильированные продукты деградации празиквантела. Г) выведение: период полувыведения составляет 60-90 мин. Выводится преимущественно почками. Небольшое количество выделяется с калом.

Противопоказания: цистицеркоз глаз; сочетанное применение с рифампицином; детский возраст до 4 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью: при декомпенсированной печеночной недостаточности, гепатолиенальном шистосомозе, при нарушениях сердечного ритма.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, миалгии; при лечении нейроцистицеркоза возможны явления менингизма, нарушения мышления, повышение внутричерепного давления, гипертермия. Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, тошнота, рвота; редко - транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз. Аллергические реакции: редко - лихорадка, кожные высыпания.

Празиквантель применяется при лечении описторхоза. Было проведено исследование, целью которого являлось разработать эффективный комбинированный метод лечения описторхоза антигельминтиком—празиквантелом, нестероидным противовоспалительным препаратом (ибупрофен) и витаминным антиоксидантным комплексом (витамины С, Е, β-каротин с селеном) у пациентов с описторхозом на основе учета изменений первичных повреждений ДНК, апоптоза соматических клеток, регресса клинических проявлений инвазии, продолжительности терапии. В исследовании участвовали три группы пациентов: первая группа получала монотерапию празиквантелом, вторая группа получала в качестве терапии празиквантель и ибупрофен, а третья группа получала комбинированное лечение празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se.

В результате исследования выяснилось, что после лечения одним празиквантелом у 50% пациентов первой группы необходимо проведение повторного курса монотерапии, так как сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, а также обнаруживаются яйца описторхисов в фекалиях. Применение для лечения описторхоза празиквантеля с ибупрофеном элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект, у 20% пациентов второй группы сохраняются клинико-лабораторные показатели заболевания, в фекалиях обнаруживаются яйца описторхисов, что также требует проведения повторной дегельминтизации. Комбинированное лечение описторхоза празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se, которая проводилась в третьей группе испытуемых, приводит к полной элиминации клинических и лабораторных проявлений инвазии, не требует проведения повторных курсов лечения, а также эффективно защищает геном пациентов с описторхозом, так как приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови. Таким образом, в лечении описторхоза целесообразнее применять комбинированную терапию.

Проблемные аспекты проведения терапии празиквантелом.

Во-первых, ни для кого не секрет, что экспертами ВОЗ не исключается возможность развития резистентности ПЗК к трематодозной инфекции. Проведение превентивной терапии ПЗК в эндемических регионах, с одной стороны, направлено на снижение заболеваемости описторхозами, с другой стороны – чревато развитием лекарственной устойчивости к препарату. Существующая практика повторного назначения ПЗК при реинвазии также может рассматриваться, как фактор риска развития невосприимчивости к препарату.

Во-вторых, одним из предметов обсуждения является то, что повторные курсы ПЗК на фоне описторхоза могут стимулировать развитие ХКН. Однако имеющиеся данные относительно этого положения немногочисленны и неоднозначны. Kamsa-ard et al. (2015) в результате исследования, которое авторы позиционируют, как первое на сегодняшний день большое опубликованное исследование — контроль по изучению зависимости риска ХКН от

частоты приема ПЗК, обнаружили, что, повторяющееся применение ПЗК увеличивает вероятность развития ХКН на 23,0%.

Кишечный трематодоз. Препараты выбора: четыреххлористый этилен (перхлорэтилен).[1]

Из кишечника он всасывается в небольшой степени. В период подготовки и проведения дегельминтизации и 1—2 дня спустя дают пищу, богатую углеводами (без жиров; противопоказаны алкогольные напитки). После приема препарата через 15—30 мин принимают солевое слабительное.

Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов.

Внекишечные нематодозы (филяриатозы).

Препараты выбора: дитразина цитрат, ивермектин, мебендазол. Рассмотрим подробнее ивермектин.

Фармакодинамика: усиливает действие медиатора ГАМК, тем самым вызывая у круглых гельминтов спастический паралич. При этом подавляет жизнедеятельность филярий и стронгилоид.

Фармакокинетика:

А) всасывание: всасывается хорошо. Максимальная концентрация в крови развивается примерно через 4 ч. Б) распределение: распределяется во многие ткани, в небольших количествах проникает в грудное молоко. Не проходит через ГЭБ. В) метаболизм: метаболизируется в печени. Г) выведение: экскретируется преимущественно с калом. Период полувыведения составляет 12–16 часов.

Противопоказания: гиперчувствительность к ивермектину. Дети в возрасте до 5 лет. Беременность. Заболевания ЦНС. Период грудного вскармливания. Нарушение функции печени.

С осторожностью: при заболеваниях печени, ЦНС.

Побочное действие: лихорадка, сонливость, слабость, тошнота, головокружение, тремор, головная боль, гипотензия, сыпь, зуд, бронхоспастические и другие нежелательные проявления.

В связи с использованием химиотерапевтических противопаразитарных средств возникает проблема оценки их с точки зрения безопасности применения на практике с целью исключить возможное отдалённое действие на животных и человека. Было проведено исследование, целью которого являлось оценить супрамолекулярный комплекс ивермектина на кумулятивную активность. В результате изучения кумулятивных свойств супрамолекулярного комплекса ивермектина установлен коэффициент кумуляции, равный 6,05. По принятой классификации, супрамолекулярный комплекс ивермектина относится к группе веществ, обладающих слабовыраженными кумулятивными свойствами, так как коэффициент кумуляции равен 6,05. Таким образом, ивермектин не обладает кумулятивным действием.

Внекишечные трематодозы.

Препараты выбора: празиквантель (билтрицид), ниридазол, хлоксил, битионол, эметина гидрохлорид.

Пару слов про битионол.

Интересно, что действующее вещество данного препарата относят к ядовитым протоплазматическим веществам, но в Битионоле оно содержится в минимальном (безопасном для организма) количестве, при этом губительном для гельминтов. Действующим веществом Битионола является тетрахлордифенилсульфид — мощный синтетический компонент, который негативно влияет на паразитирующие организмы, вызывая их быструю гибель. Влияя на паразитов, действующее вещество препарата начинает разрушать их клетки, провоцируя реакцию денатурации белковых фракций. На этом фоне метаболические процессы в организме гельминтов нарушаются, возникает паралич их мышечной системы и разрушение внешних оболочек.

Данный препарат противопоказан детям, не достигшим 8-ми лет. А также беременным (также в период лактации).

К побочным эффектам относят диарею, мигрень и головокружения, слабость, утомляемость, расстройство сна, отсутствие аппетита (вероятность развития анорексии).

Заключение. В связи с наличием множества факторов, влияющих на эффективность лечения (высокая частота реинвазий, наличие географических штаммов, резистентных к стандартным схемам химиотерапии и др.) стандартные схемы лечения в ряде случаев требуют изменений с учетом опыта, накопленного в конкретных регионах.

Список использованной литературы.

1. Д.А. Харкевич, учебник для вузов «Фармакология» издание двенадцатое - М.: Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2017.-760с.

2.Рымаренко Н.В., Лагунова Н.В., Семенчук Т.В., Номеровская А.А., Родин А.А., Бобрышева А.В., Крюгер Е.А., Халилов Э.Я. РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КИСТОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ // ТМБВ. 2017. №4.

3.Кужель Д. К., Бекиш В. Я., Семенов В. М., Жмакин Д. А., Бекиш Л. Э., Мицура В. М., Зорина В. В. Разработка комбинированного метода лечения описторхоза человека // Вестник ВГМУ. 2014. №1.

4. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.—Смоленск, 2007.—462 с.

5. Бронштейн А.М, Максимова М.С., Федянина Л.В., Бурова С.В., Малышев Н.А., Давыдова И.В., Лашин В.Я., Соколова Л. В. КИШЕЧНЫЕ НЕМАТОДОЗЫ: АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018. №3.

6. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей/ С.Н.Козлов, Р.С.Козлов.— 3-е изд., перераб. и доп.— Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017.—400 с.

7. Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.

8. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛС У ПОЖИЛЫХ

Хазиахметова В.Н., Титаренко А.Ф,
Максимов М.Л., Багданова О.Г., Рахматуллина А.

*ФГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет»,
КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

Снижающиеся показатели рождаемости и возрастающая продолжительность жизни изменяют демографическую ситуацию в странах всего мира. Население мира стареет — увеличение доли пожилых людей в общей численности населения отмечается практически во всех странах. В отчете «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года», к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет (16% населения), по сравнению с каждым 11-м в 2019 году (9% населения). К 2050 году возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки будет 65 лет и старше. В 2018 году впервые в истории число людей в возрасте 65 лет и старше превысило число детей в возрасте до пяти

лет во всем мире. Согласно прогнозам, число людей в возрасте 80 лет и старше утроится: с 143 миллионов в 2019 году до 426 миллионов в 2050 году (World Population Prospects 2019)

Численность и состав населения как предмет демографии во второй половине XX века и, особенно в начале XXI века, приобрел острейшее социально-экономическое и политическое значение. Увеличение числа пожилых людей в общей численности населения остается одной из наиболее важных проблем современного общества. Данный процесс затрагивает практически все сферы жизнедеятельности человека, и его нельзя рассматривать как простое следствие определенных сдвигов в структуре населения.

Вопросы здорового старения занимают важное место в повестке дня Европейской и глобальной политики (Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген. 2012 г.)

Постарение населения ставит новые проблемы перед клиницистами, регуляторными органами и социальными службами. Наиболее важной медицинской проблемой является адекватное лечение пациентов пожилого возраста и, прежде всего, фармакотерапия (Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина и др., 2016)

Нуждаемость пожилых в оказании им медицинской помощи на 50 % выше, чем населения среднего возраста, а потребность в госпитализации среди людей 60 лет и старше почти в 3 раза превышает этот показатель для общей популяции. Поскольку основное место в гериатрической практике продолжает занимать медикаментозная терапия, то врачу необходимо постоянно отрабатывать умения и навыки рациональной тактики, позволяющей обеспечить наибольшую эффективность при минимальном риске осложнений.

Лица старшего возраста представляют собой особую категорию больных, имеющих в среднем 3—4 хронических заболевания, а в ряде случаев — 10—12 и даже более, что вызывает необходимость применения нескольких препаратов и требует более строгого учета их взаимодействия, так как существует повышенная опасность их передозировки или появления побочных реакций.

К особенностям болезней у лиц пожилого и старческого возраста относят:

- полиморбидность;
- инволюционные функциональные изменения различных органов и систем;
- преимущественно хроническое течение заболеваний;
- атипичность клинических проявлений заболеваний;
- стертость клинической картины остроты процесса;
- позднюю обращаемость за медицинской помощью;
- определенный социально-психологический статус.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей, отличающих ее от лекарственной терапии лиц среднего и молодого возраста. Так, у пожилых пациентов имеются возрастные изменения организма (снижение печеночного кровотока и массы печени и др.), которые изменяют фармакокинетику и могут приводить к передозировке или кумуляции лекарственных средств (ЛС) в организме; выраженная коморбидность, требующая одновременного применения нескольких ЛС (полипрагмазия); наличие гериатрических синдромов (например, старческой астении) и проблем; другие конечные цели фармакотерапии. Все это может стать причиной повышения у данной категории пациентов риска развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных и с летальным исходом.

Процесс лечения старого больного человека можно представить в виде определенной последовательности (Кантемирова Р.К., 2009):

1. Правильное установление диагноза.
2. Выбор лекарственных средств.
3. Учет возможной несовместимости лекарственных средств между собой.
4. Наличие возможного побочного влияния медикаментов на организм старого человека.
5. Оценка ближайшего терапевтического эффекта.
6. При необходимости внесение коррекции в терапию.

7. Оценка результатов лечения

Медикаментозная терапия представляет собой один из существенных методов воздействия на организм больного человека. Именно поэтому рационально построенная медикаментозная терапия очень важна в гериатрии.

К факторам, осложняющим лечение пожилых больных, относятся:

- возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС);
- соматическая и психическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами;
- снижение когнитивных функций и низкая обучаемость пациентов;
- социальные факторы, включая одиночество, беспомощность, бедность;
- необходимость длительного применения медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний
- нарушение комплаенса — недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии (низкая приверженность лечению);

Комплекс этих факторов обуславливает более высокую частоту полипрагмазии и других проблем фармакотерапии у лиц пожилого возраста.

Специфические цели фармакотерапии в старшей возрастной группе — это поддержание/улучшение функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых гериатрических синдромов.

Как и в других возрастных группах, у пациента пожилого/старческого возраста фармакотерапия должна обеспечивать надежный и безопасный контроль заболевания, по поводу которого она назначается.

Возрастные изменения в организме в значительной мере предопределяют особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и безопасность медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Возрастные изменения фармакокинетики ЛС у пожилых

У лиц пожилого и старческого возраста имеются следующие изменения фармакокинетики лекарственных препаратов, связанные с возрастом

Абсорбция (всасывание)

- Минимальные изменения пассивной диффузии;
- Минимальные изменения в биодоступности для большинства лекарств;
- Уменьшение всасывания солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств в связи с уменьшением кислотности;
- Уменьшение активного транспорта некоторых лекарств;
- Замедление первого прохождения через печень для некоторых лекарств (например, пропранолол, морфин).

Распределение

- Уменьшение объема распределения и повышение концентрации в плазме для водорастворимых (гидрофильных) лекарств;
- Увеличение объема распределения и удлинение периода полувыведения для жирорастворимых (липофильных) лекарств;
- Изменение свободной фракции лекарств с высокой связью с белками;
- Для лекарств с кислотным рН (например, напроксен, фенитоин, варфарин) снижение уровня альбумина может повысить уровень их свободных фракций и риск развития побочных эффектов;
- Повышение уровня α 1-гликопротеина снижает уровень свободных фракций и риск побочных эффектов лидокаина, пропранолола, хинидина, имипрамина.

Выведение

- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств с окислительным метаболизмом (например, диазепам и теофиллин);
- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения для лекарств преимущественно печеночным путем выведения (например, пропранолол, лидокаин, имипрамин);
- Снижение клиренса и увеличение периода полувыведения лекарств и их метаболитов через почки обусловлено ухудшением гломерулярной фильтрации.

Наиболее важным является изменение выведения лекарств, обусловленное снижением функции печени и почек: в пожилом и старческом возрасте, происходит физиологическое снижение функции почек, что может усугубляться наличием первичного почечного заболевания, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других влияющих факторов.

Возрастные изменения фармакодинамики ЛС у пожилых.

Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. Изменению фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте также способствуют нарушения контррегулирующих (гомеостатических) механизмов. Это приводит и к усилению терапевтического ответа, и к большей частоте и выраженности нежелательных реакций (НР). При ухудшении условий доставки лекарств тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и искажается. Этим объясняются разнонаправленность и трудности прогнозирования ответа организма пожилого человека на лекарственные средства. Измененным реакциям на препараты способствуют: снижение физической активности, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбуждающих процессов нервной системы пожилых людей.

ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТА: ОБНОВЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ БИРСА В ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ

Хазиахметова В.Н., Багданова О.Г.,
Титаренко А.Ф, Максимов М.Л., Рахматуллина А.

*ФГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет»,
КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

Обновление Критериев Бирса 2019 года вносит вклад в чрезвычайно важную доказательную базу и обсуждаются лекарственные средства, которые нужно избегать пожилым людям и подчеркивается необходимость улучшения использования медикаментов пожилыми пациентами. Эти критерии включают в себя 30 индивидуальных лекарств или классов ЛС, которые следует избегать пожилым людям и 16 критериев, характерных для более чем 40 лекарств или классов лекарств, которые должны использоваться с осторожностью или избегать при определенных заболеваниях или состояниях.

Критерии Бирса 2019 является третьим таким обновлением AGS и пятым обновлением Критериев Бирса с момента их первоначального выпуска. Критерии были первыми опубликованы почти 30 лет назад в 1991 году, что делает их самыми долговременными критериями для потенциально нежелательных лекарств у пожилых людей.

Обновление 2019 имеет аналогичное количество изменений, как и обновление 2015 года, но меньше изменений, чем в 2012 года. Скорее всего, это связано с тем, что при поддержке AGS и Группы экспертов, каждые 3 года критерии регулярно обновляются, начиная с 2012 года. Для того, чтобы препарат был исключен из Критериев Бирса, у комиссии должны быть новые доказательства или веские обоснования, такие аргументы, как изменение доказательств по данным литературы, что поставит под сомнение его статус «избегать». Наконец, некоторые лекарства или комбинации лекарств были включены,

потому что они не являются важными для популяции старших возрастных групп; это критерии по препаратам, которых следует избегать у взрослых с хроническими припадками, эпилепсией или при бессоннице.

Четыре новых лекарства или класса ЛС были добавлены в список препаратов, которые следует использовать с осторожностью. Декстрометорфан / Хинидин был добавлен из-за его ограниченной эффективности, опасений относительно клинически значимых взаимодействий лекарств и потенциально повышенного риска падений у пожилых людей. Триметоприл-сульфаметаксозол был помещен в «Следует использовать с осторожностью» из-за повышенного риска гиперкалиемии при использовании одновременно с ингибиторами АПФ, БРА или в при пониженном клиренсе креатинина.

Ривароксан также был добавлен в таблицу «Следует использовать с осторожностью» для взрослых 75 лет и старше. Другие важные изменения в использовании с осторожностью включали снижение возрастного порога у аспирина (первичная профилактика) от 80 лет или моложе, до 70 лет или моложе на основании новых данных о значительном увеличении риска кровотечений в более низком возрасте. Исследование ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), опубликованное за окном нашего поиска литературы, показало, что низкие дозы аспирина, используемые для первичной профилактики у пожилых людей, не дают снижение смертности, выживаемости без инвалидности или сердечно-сосудистых событий. В некоторых случаях, уровень доказательств был пересмотрен на основе новых литературных данных и улучшенных модифицированных методов оценки доказательств. Например, антагонисты H₂-рецепторов были исключены из списка лекарственных средств, которых следует избегать при деменции, но их применение следует избегать у пациентов с делирием (уровень доказательности был снижен до низкого с умеренного в критериях за 2015 год)

Следует отметить, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) были добавлены к списку в класс нежелательных антидепрессантов, чтобы избежать падений и переломов. По этому критерию уровень доказательств для опиоидов был изменен на "умеренный". Все остальные лекарства остаются на высоком уровне. Два новых лекарственных взаимодействия отражают доказательства существенного вреда, которые могут возникнуть, когда опиоиды используются одновременно с бензодиазепинами или габапентиноидом. Хотя эти лекарственные взаимодействия с опиоидами проблематичны для всех возрастных категорий, они становятся все более распространенными, что может нанести вред уязвимым пожилым людям. Эти проблемы должны быть сбалансированы с необходимостью лечения хронической боли. Недавний анализ смертей из-за опиоидов позволил сделать вывод, что передозировка опиоидами у пожилых людей требуют особого внимания, отметив, что некоторые лекарства были переформатированы для уточнения и проведения анализа повышенного риска падений и другого вреда, который может возникнуть при сочетании нескольких препаратов, действующих на ЦНС.

Использование потенциально нежелательных лекарств продолжает оставаться серьезной проблемой у пожилых людей и особенно у уязвимых пожилых людей с несколькими хроническими заболеваниями. Таким образом, Критерии Бирса продолжают быть полезны и необходимы в качестве клинического инструмента, образовательного инструмента и в качестве инструмента общественного здравоохранения в целях повышения безопасности лекарств у пожилых людей. Критерии Бирса может повысить осведомленность о полипрагмазии в пожилом возрасте и оказать помощь при принятии решений по выбору ЛС.

В 2017 году исследование с использованием данных медицинских расходов (n = 16588) у пациентов в возрасте 65 лет и старше, показало, что плохое состояние здоровья было связано с увеличением использования потенциально нежелательных ЛС. Использование бензодиазепинов остается распространенным явлением среди пожилых людей, особенно у пожилых женщин, несмотря на то, что пожилые люди очень уязвимы в

плане вреда, связанного с использованием этих препаратов. Проблема сокращения использования потенциально нежелательных ЛС и улучшение общего качества рационального назначения лекарств у пожилых людей все еще остается, и Критерии Бирса являются одним из возможных ее решений.

Критерии Бирса является важным доказательным инструментом, который должен использоваться в качестве руководства для ЛС, которые нужно избегать в пожилом возрасте. Тем не менее, они не предназначены для вытеснения клинических суждений или для индивидуального предпочтения пациента, ценностей, целей ухода и потребностей, и они не должны использоваться карательно или чрезмерно ограничивать доступ к лекарствам.

Сопутствующая статья, опубликованная в 2015 году под названием «Как использовать критерии Бирса: Руководство для пациентов, клиницистов, систем здравоохранения и плательщиков,» остается важным ориентиром для использования критерий Бирса [Steinman MA, Beizer JL, DuBeau CE, et al. How to use the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria: a guide for patients, clinicians, health systems, and payors. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(12): e1-e7]. Это напоминает врачам, что лекарства, перечисленные в критериях потенциально неуместные, не обязательно не подходят для всех пожилых людей, и призывает пользователей читать заявления, обоснования и рекомендации для каждого лекарства, чтобы избежать некоторые из них, потому что эти заявления являются важным руководством. Кроме того, критерии не следует толковать как предоставление разрешения отказа от потенциально нежелательных ЛС к еще более худшему выбору. Например, рекомендация о избегании хронического, регулярного применения НПВС не должно интерпретироваться как приглашение к назначению опиоидов вместо них. Для получения дополнительных разъяснений по применению критериев можно обратиться к статье 2012 года, в которой приводится пример, как медсестры могут использовать критерии для улучшения использования лекарств у пожилых людей [Fick DM, Resnick B. 2012 Beers criteria update: how should practicing nurses use the criteria? *J Gerontol Nurs.* 2012;38(6):3-5].

Как и в предыдущие годы, группа признает необходимость предоставления пожилым людям и их врачам фармакологические и нефармакологические альтернативы на лекарства, включенные в критерии Бирса. Особо следует отметить потенциальную роль нефармакологических подходов к управлению общими заболеваниями у пожилых людей. Доказательная база для конкретных нефармакологических подходов по уходу небольшая, но она растет. Одним из примеров растущего доказательства является наличие немедикаментозных альтернатив в области ухода за людьми с деменцией и бредом. В обновлении 2019 года придается значение к данному виду немедикаментозной терапии. Они оценили 197 статей, которые включены сенсорные методы (например, массаж, светолечение), социально-психологические методы (например, музыка, терапия с домашними животными) и структурированные протоколы ухода (например, уход за полостью рта, купание). Онлайн-ресурсы для некоторых из этих подходов можно найти на www.nursinghometoolkit.com, www.hospitalelderlifeprogram.org.

Хотя Критерии Бирса могут быть ценным инструментом, это следует рассматривать в более широком контексте средств и стратегий улучшения фармакологической помощи пожилым. В частности, Критерии Бирса является одним из составляющих комплексного подхода лечения пожилых людей, и его следует использовать в сочетании с другими средствами и стратегиями управления повышение безопасности и эффективности лекарств. Более того, другие явные критерии для оценки потенциально нежелательных ЛС у пожилых людей, включая инструмент скрининга рецептов пожилых людей и инструмент скрининга для выявления правильных критериев лечения (критерии STOPP / START), также могут быть ценными ресурсами для улучшения медикаментозной терапии.

И, наконец, Критерии Бирса 2019 имеют ряд ограничений. Доказательства пользы и вреда лекарственных препаратов у пожилых людей часто ограничены, особенно в результате рандомизированных клинических испытаний, и поэтому решения по составу критериев часто были сделаны в контексте наиболее вероятных, а не окончательных доказательств. Более

того, рамки оценки доказательств не полностью адаптированы к оценке безопасности лекарств, особенно для наблюдательных исследований, из которых вытекает значительная часть соответствующих доказательств. Критерии не способны учитывать сложность всех субпопуляций пациентов, и, следовательно, должны быть приняты в качестве руководства для поддержки клинических решений, а не как «последнее слово» в отношении того, является ли целесообразным или нецелесообразным для отдельного пациента конкретный препарат. Кроме того, критерии не предназначены для применения пациентами в конце жизни или при получении паллиативной помощи, когда соображение риск-польза лекарственной терапии могут быть разными. Лекарства, рассматриваемые для включения в критерии, как правило, те, которые доступны в Соединенных Штатах, и разработчики не стремятся включать ЛС, доступные в других странах, которые могут быть в равной степени проблематичным. Наконец, обновленный поиск литературы был всеобъемлющим, но, возможно, были пропущены некоторые источники доказательств, такие как статьи, написанные на других языках, кроме английского, официальные документы, технические отчеты, а также другие доказательства, опубликованной в «серой литературе».

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЁННЫЕ БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ – АКТУАЛЬНОСТЬ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКИ

Хайрутдинова А.Г., Максимов М.Л., Шикалева А.А., Кулагина Л.Ю.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Актуальность: Бета-лактамы являются наиболее применяемым классом антибактериальных препаратов, как при амбулаторных, так и при госпитальных инфекциях. Дальнейшее их усовершенствование в отношении преодоления устойчивости микроорганизмов к данной группы антибиотиков, дали новые возможности в лечении тяжелых инфекционных заболеваний. Благодаря полученной высокой эффективности β -лактамов антибиотиков и их низкой токсичности, на современном этапе они составляют основу антимикробной химиотерапии. Антибиотикорезистентность — феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества. Одним из основных механизмов формирования бактериальной резистентности к ним является продукция бета-лактамаз. Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, т.н. ингибиторы бета-лактамаз — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) бета-лактамов. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько фиксированных комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз.

Цель: в обзоре представлены ключевые вопросы фармакологии ингибиторозащищенных бета-лактамов антибактериальных препаратов.

Результаты: Глобальное распространение среди возбудителей инфекционных болезней человека антимикробной резистентности (антибиотикорезистентности), происходящее на фоне сокращения разработок новых препаратов, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран, в том числе и России. Основу терапии пневмококковых инфекций составляют бета-лактамы антибиотиков. Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам обусловлена модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. Отдельную группу составляют комбинированные препараты, состоящие из β -лактамов антибиотика (пенициллины, цефалоспорины) и

ингибитора β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), получившие название "ингибиторзащищенные β -лактамы". В эту группу веществ входят препараты из классов пенициллина и цефалоспорины. В результате сочетания данных веществ восстанавливается исходная активность β -лактамных антибиотиков против большинства микроорганизмов, а также расширяется их антимикробный спектр за счет тех бактерий, которые обладают природной устойчивостью к отдельным антибиотикам. Ампициллин/сульбактам является комбинированным антибактериальным препаратом, в состав которого входят представитель пенициллинов с расширенным спектром действия - аминопенициллинов - ампициллин (рис. 5) и ингибитор β -лактамаз - сульбактам. Такая комбинация препаратов эффективна в отношении штаммов бактерий, устойчивых к ампициллину, таким образом, обеспечивается большая широта терапевтического действия. Сульбактам ингибирует действие любых бактерий, продуцирующих β -лактамазу против β -лактаманного антибиотика. Он имеет в своей структуре β -лактамный цикл и ковалентно связывается с β -лактамазой бактерий. При этом происходит необратимое ингибирование данного фермента и прекращение его негативного воздействия на β -лактамный антибиотик. По сравнению с различными цефалоспоридами III поколения, ампициллин/сульбактам обладает более высокой эффективностью при лечении верхних и нижних дыхательных путей. При лечении аспирационной пневмонии показатели эффективности данного препарата были сопоставимы с максимальными значениями карбапенемов. В лечении инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis*, ампициллин/сульбактам не является препаратом выбора, однако может быть альтернативным препаратом цефалоспоринов III поколения. Он рекомендован при лечении интраабдоминальных инфекций, однако необходима точная оценка его эффективности против возбудителя инфекции. В лечении диабетической стопы препарат уступает пиперациллин/тазобактаму. Препарат так же эффективен при лечении кожных инфекций. Амоксициллин/клавуланат - комбинированный антибактериальный препарат, основу которого составляют представитель аминопенициллинов - амоксициллин и ингибитор β -лактамаз - клавулановая кислота. Амоксициллин обладает улучшенной фармакокинетикой и более высокой биодоступностью при приеме внутрь. Амоксициллин имеет аналогичную пенициллину активность в отношении грам «+» и грам «-» бактерий, в том числе *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., и *Borrelia* spp.. Кроме того, с добавлением клавулановой кислоты спектр активности увеличивается, и данная комбинация препаратов становится эффективной против большего числа β -лактамазопродуцирующих штаммов микроорганизмов, а так же бактерий, чувствительных к метициллину *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *Proteus* spp., *Pasteurella multocida*, и *Carnocytophaga canimorsus*. Цефотаксим/сульбактам является комбинацией цефалоспоринового антибиотика III поколения - цефотаксима и ингибитора β -лактамаз - сульбактам. Комбинация цефотаксима и сульбактама активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефотаксиму.

Цефалозан/тазобактам. Цефтолозан относится к цефалоспориновому классу антибактериальных препаратов. Бактерицидное действие цефтолозана является следствием подавления биосинтеза клеточной стенки и опосредовано связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). Цефтолозан является ингибитором пенициллин-связывающих белков *Pseudomonas aeruginosa* (например, ПСБ1b, ПСБ1c и ПСБ3) и *Escherichia coli* (например, ПСБ3).

Преимущества Цефтолозана:

- Новый антипсевдомонадный цефалоспорин
- Бактерицидный механизм действия
- Подавляет синтез клеточной стенки (путем инактивации основных пенициллин-связывающих белков)

– Обладает активностью *in vitro* в отношении микроорганизмов *Pseudomonas* с определенными механизмами резистентности (дефицит порина, эффлюксные мутации и выработка AmpC β-лактамазы)

Преимущества Тазобактама:

- Хорошо изученный ингибитор β-лактамаз
- Подавляет определенные β-лактамазы класса А и некоторые класса С
- Защищает цефтолозан от гидролиза благодаря активности в отношении энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра
- Отсутствует активность в отношении металло-β-лактамаз, *Klebsiella pneumoniae*, вырабатывающих карбапентамазы, и устойчивых к карбапенемам энтеробактерий.

В настоящее время цефтолозан/тазобактам одобрен в США для лечения взрослых пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), включая пиелонефрит, вызванных грамотрицательными возбудителями (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*), и, при необходимости, в комбинации с метронидазолом у пациентов с осложнёнными интраабдоминальными инфекциями (ИАИ), вызванными грамположительными и грамотрицательными патогенами (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* и *Streptococcus salivarius*).

Новые комбинации цефалоспоринов III и IV поколения с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом имеют важное значение в стационаре для лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи с целью уменьшения использования карбапенемов в качестве стартовой эмпирической терапии, что будет способствовать снижению риска селекции карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий. Цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам рекомендовано включить в больничный Формуляр для проведения адекватной антибактериальной терапии в соответствии с принципами и рекомендациями СКАТ, что позволит осуществлять качественную медицинскую помощь тяжелым больным в стационаре. Цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз, например, цефотаксим/сульбактам, рекомендованы для эмпирической терапии различных внебольничных инфекций с риском резистентных возбудителей (пациенты II типа стратификации) и нозокомиальных инфекций без риска синегнойной палочки (пациенты IIIа типа стратификации) в различных отделениях стационара, в том числе ОРИТ: инфекции нижних дыхательных и мочевыводящих путей, брюшной полости, желчных путей и малого таза, инфекции области хирургического вмешательства, сепсис.

Преимущества цефепим/сульбактама:

- Уникальная комбинация цефалоспорина IV поколения цефепима и сульбактама – мощный ответ госпитальным инфекциям
- Направлен на борьбу с полирезистентными возбудителями, включая БЛРС-продуценты, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
- Рекомендован для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций
- Способствует бережному использованию карбапенемов, не нарушая экологию стационара

Выводы: Проблема антибиотикорезистентности стала особо актуальной и тревожной в XXI веке. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов. В стационарах России распространены устойчивые к метициллину (оксациллину) стафилококки (MRSA) и энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам (продуценты бета-лактамаз расширенного спектра – БЛРС). В последние годы особую тревогу вызывает распространение в ОРИТ ацинетобактеров и *Klebsiella pneumoniae* с множественной резистентностью к большинству

антибиотиков, включая карбапенемы. Эксперты CDC (центр контроля и профилактики заболеваемости) и ВОЗ единогласны в оценке распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам, как наиболее серьезной угрозы, требующей немедленных действий, поскольку выбор препаратов для лечения инфекций, вызываемых этими бактериями, крайне ограничен. В такой ситуации абсолютно необходимо рациональное бережное использование карбапенемов и поиск альтернативных препаратов или их комбинаций. Для этих целей перспективным представляется использование ингибиторозащищенных бета-лактамов, а в частности цефалоспоров. Идеологией создания комбинаций во все времена являлось использование лучшего имеющегося цефалоспориона в сочетании с лучшим ингибитором. Комбинированные препараты бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз по сравнению с незащищенными цефалоспорионами не нарушают экологию стационара за счет селекции устойчивых грамотрицательных бактерий, прежде всего, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, а по сравнению с карбапенемами не повышают риски инфицирования карбапенем-резистентными энтеробактериями. Поэтому так важно наравне с мониторингом антибиотикорезистентности изучать новые подходы и препараты, способные спасти здоровье и жизнь пациентов.

Список использованных источников:

1. Козлов, Р.С. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов / Р.С. Козлов, А.В. Веселов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - том 8. - № 2. - 173-185 с.
2. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов: Амоксициллин+клавуланат [Электронный ресурс]. URL: <http://antimicrob.net/amoksicillinklavulanat-flemoksav-s/>.
3. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов: Цефотаксим+сульбактам [Электронный ресурс]. URL: <http://antimicrob.net/cefotaksimsulbaktam-klaruktam-ins/>.
4. Государственный реестр лекарственных средств: Тикарциллин/клавуланат [Электронный ресурс]. URL: https://grls.pharm-portal.ru/grls?sort%5Btrade_name%5D=.
5. Фармакология / Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Каперко Д.А., Петров В.Е., Романов Б.К., Максимов М.Л. / Иллюстрированный учебник / под редакцией Р. Н. Аляутдина. Москва, 2019.
6. Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.
7. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.
8. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iacsmac.ru/iacsmac/>.
9. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: учебник / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов - М. : НИИАХ СГМА, 2002. - 586 с. : ил.
10. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов – М.: Боргес, 2002. – 432 с.
11. С.В. Яковлев, М.П. Суворова. Цефотаксим/сульбактам важное пополнение в арсенале ингибиторозащищенных бета-лактамовых антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия. 2019. №3-4. С. 71-815.;
12. Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2019 г. №1-2. С. 34-36.;

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ ESCAPE В СТАЦИОНАРАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Хайрутдинова А.Г., Бурашникова И.С., Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю.,
Нигмедзянова А.З., Исмаилова М.А.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

Актуальность: Патогены группы ESCAPE (*Enterococcus faecium* (E. faecium), *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* (A. baumannii), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) и *Enterobacteriaceae*) являются наиболее распространенными возбудителями внутрибольничных инфекций. Аббревиатура ESCAPE отражает способность данных микроорганизмов «избегать» уничтожения антибиотиками за счет выработки механизмов устойчивости, что приводит к высокой заболеваемости, более длительной госпитализации, ухудшает прогноз, повышает летальность и приводит к росту затрат на здравоохранение. По данным исследований ЭРГИНИ (2013) наличие внутрибольничных инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений России в среднем составляет 7,61%, примерное количество ежегодно госпитализированных пациентов (30 млн), можно предположить, что прогнозируемая частота нозокомиальных инфекций в России составляет около 2,3 млн случаев в год. Длительность стационарного лечения при присоединении нозокомиальной инфекции увеличивается в 1,5 раза, а риск летального исхода - в 5 раз.

Целью исследования был сравнительный анализ распространенности патогенной флоры группы ESCAPE и состояние антибиотикорезистентности в стационарах разного уровня оказания медицинской помощи в Республике Татарстан.

Материалы и методы: Был проведен анализ данных микробиологического мониторинга, предоставленных четырьмя стационарами Республики Татарстан: многопрофильная больница г.Казани, две районные многопрофильные больницы, республиканская клиника. Проанализирована частота выделения патогенов группы ESCAPE (в крови, отделяемом ран, мокроте, плевральной жидкости, моче, ликворе), состояние резистентности выделенных штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП). Резистентность возбудителей определялась по отношению к АМП выбора при данных инфекциях.

Результаты: Многопрофильная больница г.Казани За 5 месяцев 2019 года лидирующим возбудителем инфекции была E.coli: 83 штамма (24%), из них доля штаммов, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), составила 22%. Штаммы *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae) также отличаются высокой резистентностью: из 29 штаммов, что составляет 8,4% от общего числа, в 27,6% также выделены продуценты БЛРС. У выделенных штаммов P. aeruginosa – 14 (4,0%), отмечается высокий уровень устойчивости к карбапенемам – до 23%. Другими патогенами являются: S. aureus – 27 выделенных штамма (7,8%), доля метициллинрезистентных штаммов S. aureus (MRSA) – 10,7% ; *Stenotrophomonas maltophilia* (S. maltophilia) – 10 штаммов (2,9%), устойчивый практически ко всем АМП; A. baumannii – 3 выделенных штамма (0,9%).

Районная многопрофильная больница №1: за 1 полугодие 2019 года приоритетным возбудителем был S. aureus - 223 выделенных штамма, среди них 4 штамма MRSA (1,8%). Вторым по актуальности патогеном была K. pneumoniae – 89 выделенных штамма, среди которых 51 БЛРС-продуценты (57%). Третье место среди возбудителей нозокомиальных инфекций в данном стационаре занимает Ps. aeruginosa: количество выделенных штаммов – 71, процент антибиотикорезистентности к основным антисинегнойным бета-лактамам – 48%. 63 выделенных штамма A. baumannii, 62 (98%) резистентны к АМП.

Районная многопрофильная больница №2: за 1 полугодие 2019 года самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций является S. aureus – 18,81% , в том числе MRSA –

5,3%. На втором месте среди возбудителей – *A. baumannii*: 18,34% выделенных штаммов. Третьим патогенным возбудителем является *K. pneumoniae* – 11,51%, среди них БЛРС-продуценты 35%. *E. coli* — 13,39% выделенных штаммов, из них БЛРС-продуценты 22,8 %. *P. aeruginosa* — 9,37% выделенных штаммов.

Республиканская клиника: за период с 01.01.2018 по 31.12.2018 было выявлено, что наиболее частыми возбудителями внутрибольничной инфекции являются представители *Enterobacteriaceae*: *E. coli* - 453 выделенных штамма (15%) и *K. pneumoniae* – 347 выделенных штамма (12%). Группа неферментирующих грамотрицательных бактерий представлена: *P. aeruginosa* - 247 выделенных штамма (8%) и *A. baumannii* – выделено 109 штаммов (3,6%). *S. aureus* – 133 штамма (4,5%), доля MRSA – 62%. *E. faecium* – выделено 120 штаммов (4%).

Выводы:

1 В стационарах разного уровня оказания медицинской помощи отличается структура и частота выявления внутрибольничных патогенов;

2 В крупных стационарах патогены группы ESCAPE отличаются более высокой резистентностью к антибактериальным препаратам;

3 Мониторинг нозокомиальных инфекций, патогенов, занимающих лидирующие позиции, проведение профилактических эпидемических мероприятий, адекватной антибактериальной терапии могут способствовать снижению заболеваемости данными инфекциями.

4 Необходима программа по контролю нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности как на региональном уровне, так и в стационарах.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АНТИБИОТИКОВ

А.Г. Хайрутдинова, М.Л. Максимов, Шикалева А.А., Л.Ю. Кулагина

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Антимикробная терапия чаще других видов фармакотерапии приводит к нежелательным лекарственным реакциям по данным ВОЗ и Росздравнадзора.

Нефротоксичность – нарушение функций почек с увеличением концентрации в крови мочевины, креатинина (токсические эффекты на канальцевый аппарат)

Наиболее часто развивается на фоне применения аминогликозидов, ванкомицина, также может развиваться на фоне использования полипептидных антибиотиков (полимиксин В, бацитрацин), амфотерицина В. Пенициллины, цефалоспорины, ципрофлоксацин, сульфаниамиды могут приводить к развитию острого интерстициального нефрита.

Чаще всего развивается в пожилом возрасте, на фоне имеющейся артериальной гипотензии, гиповолемии, заболеваний печени, предшествующем лечении аминогликозидами, сочетании некоторых ЛС (аминогликозидов, цефалоспоринов, ампициллина с фуросемидом, НПВС может привести к развитию кристаллурии). Применение терапевтических доз цефтриаксона у детей может привести к возникновению камней в почках, сладжей в мочевом пузыре и образованию мочевых кристаллов, которые прилипают к клеткам почечных канальцев и могут быть причиной острой почечной недостаточности. Частота возникновения камней в почках на фоне терапии цефтриаксоном – 1%. Цефтриаксон – основной компонент камней у 36% детей. Как правило, поражения почек обратимы в ближайшие 2-3 дня после отмены препаратов.

Гепатотоксичность. Проявляется в виде холестаза или гепатита. Чаще всего на фоне приема оксациллина, амоксициллина/клавуланата, метронидазола, тетрациклинов, цефтриаксона, 14-членных макролидов. С применением амоксициллина/клавуланата связано до 23% всех выявляемых антибиотикоиндуцированных поражений печени. Риск

гепатотоксичности амоксициллин/клавуланата в 5-9 раз превышает таковой для амоксициллина. Максимально рекомендуемая терапевтическая доза клавуланата – 6,25 мг/кг массы тела в сутки (не более 600 мг/сут). На фоне приема эритромицина развивается холестатический гепатит. Азитромицин хорошо накапливается в тканях, но за счет медленной элиминации из организма, вызывает гепатотоксичность. Вместе с клиническими проявлениями гепатита, у 2/3 пациентов выявляют гипербилирубинемия, увеличение активности ЩФ, эозинофилию. Жировая дистрофия печени возникает на фоне высоких доз тетрациклинов. Кристаллы кальциевых солей цефтриаксона в желчи приводят к усугублению холестаза. Гепатотоксичность фторхинолонов является дозозависимой (максимальная гепатотоксичность у моксифлоксацина).

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Учащение стула (более 3 раз в сутки), увеличение объема, изменение консистенции, появление патологических примесей- слизи, крови в каловых массах, на фоне АБТ или в течении 2 месяцев после ее окончания.

АБТ является причиной каждого четвертого случая диарии, вызванной приемом ЛС. Частота диарей на фоне приема АБП составляет:

-для фторхинолонов 2-6%

-для АМК 15%

стимуляция моторики тонкой кишки

-для эритромицина > 25%

Из всех случаев диареи не более 10-20% связаны с инфекцией *Cl.difficile* (т.е являются ААД). *Cl.difficile* рассматривается как нозокомиальная инфекция. *Cl.difficile* рассматривается как нозокомиальная инфекция, в ряде центров частота достигает 30 на 1000 выписанных пациентов.

Факторы риска: тяжесть заболевания, противоопухолевая химиотерапия, длительность госпитализации и индивидуальные особенности пациентов.

Токсическое влияние на ЖКТ. Наблюдается при применении практически всех АБП, чаще всего при приеме внутрь. Токсический гастрит возникает на фоне приема ампициллина, тетрациклинов, макролидов. Чаще всего эти НЛР не требуют отмены препарата. Со стороны полости рта: дисколорация зубов (тетрациклин), нарушение вкуса (метронидазол). Эзофагит (тетрациклин, рифампицин, клиндамицин).

Острый панкреатит (метронидазол, тетрациклин, цiproфлоксацин). Острый панкреатит как осложнение терапии цiproфлоксацином. Частота возникновения острого панкреатита – 3,1%. Средний период времени до развития панкреатита составляет 5,5 дней (4-7 дней). Все случаи острого панкреатита полностью купировались после прекращения применения цiproфлоксацина. Среднее время до нормализации состояния пациента составляет 11,3 дня (8-15 дней).

Псевдомембранозный колит регистрируют на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия, чаще всего при назначении линкозамидов, тетрациклинов; реже при назначении аминогликозидов, цефалоспоринов. Лечение ПМК: перорально тетрациклин, ванкомицин, тейкопланин.

Длительный прием антибиотиков может вызывать онкологические заболевания кишечника (вызывают усиленное образование кишечных полипов и такие полипы значительно чаще малигнизируются).

Кардиотоксичность. Удлинение интервала QT (угроза развития жизнеугрожающих тахикардий-пароксизмальная желудочковая тахикардия, внезапная смерть): макролиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол. Наиболее часто случаи пируэтной желудочковой тахикардии регистрировались при использовании левофлоксацина, моксифлоксацина (максимальная кардиотоксичность у спарфлоксацина). Сравнение по степени аритмогенности макролидов: кларитромицин > эритромицин > джозамицин > мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Азитромицин достоверно повышает риск внезапной смерти по сравнению с амоксициллином, риск возрастает при комбинации с

другими ЛС, удлиняющими QT интервал. Желудочковые аритмии могут возникнуть при болюсном введении цефотаксима через центральный венозный катетер.

При назначении АБП, удлиняющих QT интервал, необходимо оценить факторы риска кардиотоксичности:

- Пожилой возраст
- Женский пол
- Исходное удлинение QT интервала (измерить QT интервал)
- Генетическая предрасположенность
- Сопутствующая патология сердца
- Электролитные нарушения
- Сопутствующая лекарственная терапия.

Нейротоксичность. Возникает за счет конкуренции антибиотика с непрямым билирубином на альбумин. Цефтриаксон, сульфаниламиды, ампициллин противопоказаны новорожденным.

Отмечается в 1-2% случаев. Наиболее значима для фторхинолонов, а также для метронидазола, тетрациклинов и сульфаниламидов. Проявляется головной болью, головокружением, огушенностью, нарушением сна, парестезиями. Нейротоксичность фторхинолонов (фторхинолоновая полинейропатия, чаще всего необратимая): флероксацин (70%), реже ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, менее значимы левофлоксацин, моксифлоксацин. Обратимая периферическая полинейропатия при применении полимиксина, хлорамфеникола, аминогликозидов, нитрофурантоина, метронидазола, сульфаниамидов, линезолида.

Офлоксацин вызывает острые психотические реакции, бред, галлюцинации с частотой 0,89%. Редко бывают судороги, обычно у пациентов с патологией ЦНС, электролитными нарушениями, почечной недостаточностью. Так же фторхинолоны влияют на соединительную ткань, приводя к развитию страбизма и диплопии (отрыв сухожилия); влияют на культуру фибробластов барабанной перепонки, вызывая ее перфорацию (от ципрофлоксацина и меньше от офлоксацина).

Есть данные о развитии таких НЛР как появление суицидальных мыслей при применении кларитромицина.

Гематоксичность, геморрагический синдром. По данным исследований, назначение любого АБП повышает относительный риск гематологических реакций в 4,4 раз, а в случае применения АБП различных классов ОР достигает 29,1.

Известно, что амоксициллин/клавуланат обладает гематотоксическими свойствами; ЦС цефалексин, цефуроксим аксетил, цефаклор, цефиксим), хинолоны и фторхинолоны, линкозамиды, нитроимидазолы, сульфанидамиды, ко-тримоксазол, линезолид приводят к развитию гемолитической анемии, тромбоцитопении, лейкопении. Хлорамфеникол чаще других АБП приводит к развитию апластической анемии, ретикулоцитопении, тромбоцитопении. Ко-тримоксазол (точнее триметоприм) угнетает действие фолиевой кислоты. Геморрагический синдром характерен для цефалоспоринов II-III поколения. Бензилпенициллины, пиперациллин, тикарциллин могут привести к кровоточивости за счет снижения агрегации тромбоцитов.

Аллергические реакции. Могут развиваться при применении любых АБП, но наиболее часто развиваются на фоне применения β -лактамов (чаще всего пенициллинов, в меньшей степени цефалоспоринов), сульфаниламидов, эритромицина, стрептомицина, ванкомицина, амфотерицин В. В отличии от β -лактамов, аллергические реакции на макролиды встречаются редко.

- Наличие атопических заболеваний не повышает риск развития аллергических реакций на АБ, но у таких пациентов они могут протекать тяжелее.
- Чаще отмечается у женщин.
- Назначение β -адреноблокаторов повышает вероятность и выраженность аллергических реакций.

- Чаще развиваются у часто болеющих детей (ЧБД) (частые назначения АБТ).

Для пенициллина риск анафилаксии- около 0,01%. Риск фатальной анафилаксии – 1 на 100000 назначений. Только у 10-20% пациентов, заявляющих о наличии аллергии на пенициллина, она действительно подтверждается по результатам кожных тестов. Перекрестная реакция на цефалоспорины отмечается только у 4% пациентов. Высока вероятность перекрестной аллергии на ЦС-I поколения (10,9%), минимальная- ЦС III (1,9%) - IV поколений (0,8%), азтреонамом и карбапенемами [М.Pichichero,2005].

Синдром Стивенса- Джонсона относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа и представляет собой тяжелый вариант течения многоформной эритемы, при которой происходит поражение кожи и слизистых оболочек как минимум двух органов. Синдром Лайела (токсический эпидермальный некролиз) – это тяжелое угрожающее жизни состояние, сопровождающееся поражением кожи и слизистых оболочек с некрозом и отслойкой эпидермиса. Относительный риск развития синдрома Стивенса - Джонсона и Лайела при назначении ко-тримоксазола в 12 раз выше, чем при использовании цефалоспоринов, и в 16 раз выше, чем при лечении форхинолонами.

Псевдоаллергические реакции. Чаще всего встречаются при быстром введении ванкомицина: возникают судороги и развивается «синдром красного человека» (покраснение верхней части тела или просто шеи) – не побочная реакция, а реакция организма, за счет неправильного (быстрого введения). Ванкомицин необходимо вводить 1-1,5 часа.

Ампициллиновая сыпь (при применении ампициллина, амоксициллина, ингибиторозащищенных пенициллинов и ко-тримоксазола):

- Не является IgE-опосредованной по механизму развития, вовлечены сенсibilизированные Т-лимфоциты
- Частота развития 5-10%, при инфекционном мононуклеозе – 75-100%.
- Возраст, пол, atopический анамнез не являются факторами риска. Факторы риска: повышение мочевой кислоты, терапия аллопуринолом, лимфопролиферативные заболевания
- Макулопапулезная, не зудящая, возникает на 3-5 день терапии aminopenicillinaми, проходит в течении 3-6 дней без отмены препарата
- Не является противопоказанием к применению β-лактамов в последующем.

НЛР со стороны костно-мышечной системы. Артротоксичность фторированных и нефторированных хинолонов также проявляется артропатиями, тендопатиями (максимально пefлоксацин), отрывом сухожилий (особенно у спортсменов и при сопутствующем приеме ГКС), рабдомиолизом (офлоксацин, левофлоксацин). Поражение мышечной ткани-миалгии, мышечная слабость, повышение КФК при приеме даптомицина.

Фотосенсибилизация. Фотодерматозы характерны при лечении фторхинолонами, тетрациклинами, сульфаниламидами (ко-тримоксазол). Необходимо ограничение инсоляции и УФО. Через 5 дней после отмены фторхинолонов можно загорать.

Эозинофильная пневмония. Характерна при лечении нитрофуранами (нитрофурантоин) и даптомицином. Острые эпизоды в виде эозинофильной пневмонии возникают в пределах месяца от начала терапии и характеризуются лихорадкой, кашлем, появлением легочных инфильтратов и эозинофилией крови. В течении двух недель после отмены препарата происходит обратное развитие клинико-рентгенологической картины.

Дисульфирамоподобный эффект. Угнетение ацетальдегиддегидрогеназы (непереносимость алкоголя) при применении метронидазола, фуразолидона, цефоперазона. Запрет на применение спиртосодержащих препаратов.

Список использованных источников:

1. Фармакология / Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Каперко Д.А., Петров В.Е., Романов Б.К., Максимов М.Л. / Иллюстрированный учебник / под редакцией Р. Н. Аляутдина. Москва, 2019.

2. Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.
3. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.
4. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iasmac.ru/iasmac/>.
5. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: учебник / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов - М. : НИИАХ СГМА, 2002. - 586 с. : ил.
6. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов – М.: Боргес, 2002. – 432 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

А.Г. Хайрутдинова, А.З. Нигмедзянова, А.А. Шикалева, М.Л. Максимов

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Оценку эффективности АБТ необходимо проводить в сроки от 48 до 72 ч от начала АБТ. Ориентироваться на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. В течении первых трех суток эмпирическую терапию менять не следует, исключением является быстро прогрессирующем ухудшении состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующие коррекции АБТ.

Оценить эффективность АБТ можно по клиническим симптомам, а в случае тяжелых пациентов, находящихся в ОРИТ, по динамике показателей: индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂), значение прокальцитонина, СРБ, выраженности полиорганной недостаточности, интегральные шкалы оценки состояния пациента (SOFA, MODS).

При отсутствии клинического улучшения, резистентном к проводимому лечению возбудителе, необходима коррекция эмпирического режима АБТ через 48-72 ч. При инфекциях в «труднодоступных» для антибиотика локализациях (клапаны сердца, импланты, кости) и при малочувствительных к антибиотикам возбудителях может наблюдаться более медленное наступление эффекта антибиотиков (5-7 день).

Для повышения эффективности АБТ при инфекциях, вызванных поли- и панрезистентными нозокомиальными штаммами, кроме комбинации АМП, рекомендуется повышение дозы, увеличение кратности введения и для некоторых бета-лактамов 3-х часовая продленная инфузия.

Окончательная оценка эффективности и отмена АБТ инфекций ставится на основании комплексной оценки клинических и лабораторных показателей.

Критерии отмены АБТ:

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5 °С);
- Положительная динамика симптомов;
- Положительная динамика лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилиеза, уменьшение сдвига лейкоформулы);
- Эрадикация возбудителя из крови (и стерильных локусов), уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (материал из раны, моча);
- Отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией;
- После хирургических абдоминальных инфекций восстановление функции ЖКТ;
- Нормализация СРБ < 24 мг/л, прокальцитонина < 0,5 нг/мл или его снижение более 90% от исходной величины.

- Не является обоснованием для продолжения АБТ или ее замены:
- Сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ);
- Небольшое количество гнойного трахеального секрета;
- Остаточная инфильтрация на рентгенограмме при нозокомиальной пневмонии;
- Наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях
- Наличие первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 - 10^3 КОЕ/мл) в нестерильном локусе или выделение из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.
- Чаще всего обоснованным является применение АБП в течении 7-8 дней, при адекватной санации очага инфекции сроки могут быть меньше. Более длительные сроки АБТ при следующих ситуациях:
- Инфекции, вызванные S.aureus с бактериемией- антистафилококковая терапия минимум 14 дней;
- Нозокомиальная пневмония, ассоциированная ИВЛ – обсуждается продление АБТ до 10-14 суток;
- Инфекции с «труднодоступной» для АБП локализацией (клапаны сердца, ЦНС, кости, импланты, предстательная железа)- индивидуально;
- Сохраняющаяся нейтропения- индивидуально;
- Инфекции, вызванные поли- и панрезистентными микроорганизмами- индивидуально.

Очень важна своевременная отмена АБТ: было установлено, что в течении второй недели лечения АБП при нозокомиальной пневмонии, ассоциированной ИВЛ, происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями, что является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может привести к повторному эпизоду НПивл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На сегодняшний день врач имеет большой арсенал антибактериальных препаратов, и перед ним стоит очень важная задача – рационально использовать данный арсенал. При выборе АБТ возникают проблемы, связанные с наличием большого количества препаратов, предполагаемых комбинациях и схемах терапии, полипрагмазии, незнание современных стандартов лечения, низкий уровень знаний по клинической фармакологии. При назначении антибиотика следует оценивать пациента по риску инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами в соответствии со шкалой стратификации клинических рекомендаций СКАТ. Для борьбы с данной проблемой в России было создано распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. №2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.». Ожидаемыми результатами проведения мероприятий по реализации Стратегии являются: повышение осведомленности населения о рациональном применении АМП, профессиональная переподготовка специалистов, ответственных за назначение АМП, повышение выявляемости резистентности к противомикробным препаратам, а также снижение числа случаев инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. При лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости антибиотика не должен превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Список литературы:

1. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: учебник / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов - М. : НИИАХ СГМА, 2002. - 586 с. : ил.
2. Государственный реестр лекарственных средств: URL: <https://grls.pharmportal.ru/>
3. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) URL: <http://www.iacmac.ru/iacmac/>.

4. Фармакология / Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г., Дармостукова М.А., Затолочина К.Э., Казаков А.С., Каперко Д.А., Петров В.Е., Романов Б.К., Максимов М.Л. / Иллюстрированный учебник / под редакцией Р. Н. Аляутдина. Москва, 2019.
5. Антибиотики: Учебное пособие/ Д.М.Мусаева, Ф.К.Клычова, С.З.Насырова, М.Ж.Аслонова, Г.С.Очилова, М.Л. Максимов. – Казань: ИД «МедДок», 2019. – 120 с.
6. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов: Учебное пособие по клинической фармакологии / А.Г. Хайрутдинова, Л.Ю. Кулагина, М.Л. Максимов. – Казань: КГМА, 2020. – 80 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА: ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ ESCAPE В СТАЦИОНАРАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Хайрутдинова А.Г., Исмаилова М.А, Кулагина Л.Ю, Нигмедзянова А.З.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань

Актуальность: Наиболее часто среди возбудителей внутрибольничных инфекций обнаруживают микроорганизмы, способные формировать резистентность к основным классам антимикробных препаратов. Данную группу микроорганизмов, приводящих к высокой частоте неблагоприятных исходов, Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как ESCAPE - патогены. Патогены группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacterales*) являются наиболее распространенными микроорганизмами при внутрибольничных инфекциях. Аббревиатура ESCAPE отражает способность данных микроорганизмов «избегать» уничтожения антибиотиками за счет выработки механизмов устойчивости, что приводит к высокой заболеваемости, более длительной госпитализации, ухудшает прогноз, повышает летальность и приводит к росту затрат на здравоохранение. По данным исследований ЭРГИНИ (2013) наличие внутрибольничных инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений России в среднем составляет 7,61%, примерное количество ежегодно госпитализированных пациентов (30 млн), можно предположить, что прогнозируемая частота нозокомиальных инфекций в России составляет около 2,3 млн случаев в год. Длительность стационарного лечения при присоединении нозокомиальной инфекции увеличивается в 1,5 раза, а риск летального исхода - в 5 раз [1].

Использование микробиологического мониторинга позволяет получить целостное представление о структуре возбудителей, циркулирующих в стационаре, их степени чувствительности к антимикробным препаратам и наметить возможные пути для снижения доли резистентных штаммов в популяции. Понимание актуальности проблемы роста устойчивости внутрибольничных патогенов, приводит к необходимости разрабатывать программу по контролю нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности как на региональном уровне, так и в стационарах.

Целью исследования был сравнительный анализ распространенности патогенной флоры группы ESCAPE и состояние антибиотикорезистентности в стационарах разного уровня оказания медицинской помощи в Республике Татарстан.

Материалы и методы: Был проведен анализ микробиологического мониторинга в четырех стационарах Республики Татарстан: Многопрофильная больница г.Казани, две районные многопрофильные больницы, республиканская клиника. Оценена частота выделения патогенов группы ESCAPE, состояние резистентности выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам. Материал: кровь, отделяемое ран, мокрота, плевральная жидкость, моча, ликвор.

Результаты: Многопрофильная больница г.Казани является медицинской организацией, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь. Микробиологический мониторинг за 5 месяцев 2019 года в данном стационаре показал, что лидирующим возбудителем внутрибольничной инфекции является *Escherichia coli*, выделено 83 штамма (24%), доля штаммов, вырабатывающих бета лактамазы расширенного спектра составила 22%. Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, также отличаются высокой резистентностью: из 29 штаммов, что составляет 8,4% от общего числа, в 27,6% также выделены продуценты бета-лактамаз расширенного спектра. У выделенных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* – 14 (4,0%), отмечается высокий уровень устойчивости к карбапенемам – до 23%. Другими патогенами являются: *Staphylococcus aureus* – 27 выделенных штамма (7,8%), доля метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* – 10,7% ; *Stenotrophomonas maltophilia* – 10 штаммов (2,9%), данный возбудитель устойчив практически ко всем антибактериальным препаратам; *Acinetobacter baumannii* – 3 выделенных штамма (0,9%).

Результаты микробиологического мониторинга за 1 полугодие 2019 года в районной многопрофильной больнице №1: приоритетным возбудителем является *Staphylococcus aureus* - 223 выделенных штамма, среди них 4 штамма метициллинрезистентные *S.aureus* (1,8%). Вторым по актуальности патогеном является *Klebsiella pneumoniae* – 89 выделенных штамма, среди которых 51 БЛРС-продуценты (57%). Третье место среди возбудителей нозокомиальных инфекций в данном стационаре занимает *Pseudomonas aeruginosa*: количество выделенных штаммов – 71, процент антибиотикорезистентности к основным антисинегнойным бета-лактамам – 48%. 63 выделенных штамма *Acinetobacter baumannii*, 62 резистентны к антибиотикам, процент резистентности – 98%. Данный стационар является медицинской организацией, оказывающей преимущественно *высококвалифицированную, специализированную стационарную, амбулаторно-поликлиническую и неотложную помощь.*

Результаты микробиологического мониторинга за 1 полугодие 2019 года в районной многопрофильной больнице №2: самым частым возбудителем нозокомиальных инфекций является *Staphylococcus aureus* – 18,81% , в том числе MRSA – 5,3%. На втором месте среди возбудителей - *Acinetobacter baumannii*: 18,34 % выделенных штаммов. Третьим патогенным возбудителем является *Klebsiella pneumoniae* – 11,51%, среди них БЛРС-продуценты 35%. *Escherichia coli* 13,39% выделенных штаммов, из них БЛРС-продуценты 22,8 %. *Pseudomonas aeruginosa* всего 9,37% выделенных штаммов.

По анализу результатов микробиологических исследований за период с 01.01.2018 по 31.12.2018 в республиканской клинике было выявлено, что наиболее частыми возбудителями внутрибольничной инфекции являются представители *Enterobacterales*: это *Escherichia coli* - 453 выделенных штамма (15%) и *Klebsiella pneumoniae* – 347 выделенных штамма (12%). Группа неферментирующих грамотрицательных бактерий представлена: *Pseudomonas aeruginosa* - 247 выделенных штамма (8%) и *Acinetobacter baumannii* – 109 выделенных штамма (3,6%). *Staphylococcus aureus* – 133 штамма (4,5%), доля MRSA - 62. *Enterococcus faecium* – 120 выделенных штамма (4%). Определение резистентности к АМП не проводилось, но учитывая высокий уровень оказания медицинской помощи, можем предположить высокую резистентность госпитальной микрофлоры.

Резистентность возбудителей определялась по отношению к препаратам выбора при данных инфекциях.

Выводы: Сравнительный анализ и результаты микробиологического мониторинга и определения антибиотикорезистентности в пяти стационарах Республики Татарстан показал следующее:

1. В стационарах разного уровня оказания медицинской помощи отличается структура и частота выявления внутрибольничных патогенов;
2. В крупных стационарах патогены группы ESCAPE отличаются более высокой резистентностью к антибактериальным препаратам;

3. Мониторинг нозокомиальных инфекций, патогенов, занимающих лидирующие позиции, проведение профилактических эпидемических мероприятий, адекватной антибактериальной терапии могут способствовать снижению заболеваемости данными инфекциями.

Список литературы:

1. С.В.Яковлев, М.П.Суворова, В.Б.Белобородов, Е.Е.Басин, Е.В.Елисеева, С.В.Ковеленов, и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. - 2016; т. 61, №5-6, с. 32-42.

2. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. /под. ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: ООО «Типография АМА-ПРЕСС», 2018 г – 156 с.

3. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2017. 19(1).

4. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер.с англ./Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж-П. Бутцлера Смоленск: МАКМАХ, 2003.

5. Тенденции и сезонность антимикробной резистентности внебольничных штаммов *Escherichia coli* и динамическая связь с применением антимикробных препаратов. Научная статья. 2017.

6. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности: возможные меры. Всемирная Организация Здравоохранения. 2013.-130 с. Интернет ресурс [www.who.int].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА Д В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У ВЗРОСЛЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Хакбердиева Г. Э., Ким Мин Джи

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г.Ташкент

Актуальность. Возникновение остеопороза у взрослых часто связано с нехваткой витамина Д. Дефицит витамина Д часто наблюдается у людей с хроническими заболеваниями печени, так как он, именно там превращается в кальцидиол, который затем превращается в почках в активную форму - кальцитриол. Это гормоноподобное вещество, попадая в клетки органов-мишеней, соединяются с цитоплазматическими рецепторами и проникают в ядро, где дерепрессируют гены, инициируя синтез специфических (БСК) и неспецифических (щелочная фосфатаза, коллаген, кальбидины) белков. Рецепторы витамина Д имеются в клетках слизистой эпителия тонкой кишки, костях, эпителии канальцев почек которые участвуют в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Рецепторы для метаболитов витамина Д есть и в других тканях. Под влиянием витамина Д увеличивается секреция ТТГ и интерлейкина-I; уменьшается образование гамма-иммуноглобулинов и интерлейкина-II; данный витамин вмешивается в регуляцию иммунитета и т.д.

Цель работы. Оценить влияние витамина Д у людей с хроническими заболеваниями печени на течение болезни.

Материалы и методы. Мы включили в лечение препараты витамина Д (эргокальциферол, аквадетрим, вигантол) 15 пациентам с хроническими заболеваниями печени. Из них 7 пациентов с хроническим гепатитом С, 4 пациента с циррозом печени, 4 пациента с безалкогольным жировым гепатозом печени.

Результаты. Все 15 пациентов наряду с другими препаратами из стандартов лечения получали препараты витамина Д, 1 раз в день по 1000 МЕ перорально, в течении 1 месяца. У всех пациентов был определен уровень витамина Д в крови. У 6 больных исходный уровень витамина Д 20 нг/мл или выше, у остальных девяти исследованиях дефицит витамина Д менее 20 нг/мл. При повторном определении уровня витамина Д особых изменений показателей уровня витамина Д не наблюдалось. Это по-видимому объясняется тем, что в плазме крови витамин Д циркулирует в связи с белком альфа-глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Данный белок синтезируется в печени и при его недостаточности нарушается образование альфа-глобулина, что объясняет отсутствие изменений анализов у больных.

Выводы. Назначение витамина Д при заболеваниях печени не улучшает качество жизни, течения заболевания. Не восполняет дефицит витамина Д в организме. Нет никаких данных о влиянии добавок витамина Д на заболеваемость, связанную с печенью, и качество жизни, связанное со здоровьем. Общее качество доказательств очень низкое.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИМЕДИЙНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Хакбердиева Г.Э., Касымова Ш.Ш., Абдуразакова Ш.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г.Ташкент

Актуальность. В современных условиях традиционное медицинское образование должно опираться на использование мультимедийных технологий, позволяющих достичь высокого уровня профессиональной компетентности. Сегодняшние условия развития средств обучения современного образования обусловлены возрастающими интеграционными процессами, доминантными составляющими которых являются информационные технологии. Из авторитарного носителя истины преподаватель превращается в участника продуктивной деятельности студентов и с помощью компьютера создает благоприятную среду для формирования собственного интеллекта.

Цели и задачи. Оценить эффективность использования мультимедийных технологий студентами в формировании целостного мировоззрения; выработки навыков к обучению и коммуникации.

Материалы и методы. Электронные учебно-методические мультимедийные технологии и интернет материалы используемые в учебном процессе.

Обсуждение. Интенсивное развитие информационно-коммуникационных технологий изменило возможности работы с информацией. Компьютеры превзошли все средства наглядности своими возможностями (электронные книги, энциклопедии, презентации, путеводители, интерактивные учебные курсы, мультимедийные системы) и заканчивая глобальной сетью Интернет, которая является неисчерпаемым источником научной, познавательной, развлекательной информации. Освоение новых информационных технологий обучения порождает компьютерную грамотность. Мультимедийные технологии (ММТ), которые способствуют развитию мультимодального мышления студентов. Модальность - это характеристики ощущений, которые отражают свойства объективной реальности в специфической мультимодальной матрице. Для сочетания модальностей восприятия и обработки учебного материала необходимо применять такие технологии обучения, которые бы давали возможность представлять информацию в формате, обеспечивающем одновременное использование различных способов презентации информации (текст, изображение, видео, звук и анимация).

Выводы. Благодаря электронным учебно-методическим и интернет материалам студенты лучше усваивают материал, имеют возможность совершенствовать свои умения и навыки, увеличивать уровень профессиональной подготовки будущих специалистов.

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПРАКТИКЕ

Хафизуллина Г.Р., Кучаева А.В., Бурашникова И.С.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, они ответственны ежегодно за 17,3 млн. смертей – 31,5% всех смертей населения планеты и 45% всех смертей от неинфекционных заболеваний (НИЗ). В Европе от ССЗ ежегодно умирает более 4 млн. человек, из них 1,4 млн. в возрасте до 75 лет, – это 45% всех смертей (40% среди мужчин и 49% среди женщин). В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. Ежегодно увеличивается количество пациентов, которые имеют показания к назначению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей комбинацию аспирина и перорального ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов к аденозин 5'-дифосфату (АДФ). На основании популяционных исследований 2015г в Европе примерно 1400000 пациентов в год получают ДАТТ по поводу проведенного чрескожного вмешательства (ЧКВ), еще 2200000 пациентам назначается ДАТТ после перенесенного инфаркта миокарда.

Цель исследования. Возможности антиагрегантной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) аспирином и пероральным ингибитором P2Y₁₂ является основой антитромботической терапии после ИМ и / или ЧКВ. Оценка эффективности лечения тикагрелором по сравнению с плацебо у лиц с предшествующим инфарктом миокарда на фоне терапии аспирином.

Материал и методы. В сравнительное исследование включены Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 года и ESC-2019 Руководство по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes). Большой объем новых научных исследований, технический прогресс, новые организационные подходы в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний требуют пересмотра антиагрегантных препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Для проведения сравнительного анализа использовались данные применения аспирина и перорального ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов к аденозин 5'-дифосфату (АДФ).

Результаты. Исследование PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) показало, что длительная терапия тикагрелором 60 или 90 мг два раза в день, начатая у стабильных пациентов через 1 год после инфаркта миокарда, снижает ишемические явления за счет более нефатального кровотечения. Доза 60 мг оказалась лучше переносимой и одобрена во многих странах. Частота событий комбинированной первичной конечной точки эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркта миокарда или инсульт, по сравнению с плацебо в течение 3 лет составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо.

Тикагрелор имеет наиболее предсказуемый и стабильно высокий уровень ингибирования P2Y₁₂ при поддерживающей терапии. Имеет более быстрое начало, а также более быстрые и предсказуемые действия по сравнению с клопидогрелем. Тикагрелор как монотерапия, имеет ту же эффективность и безопасность, что и монотерапия аспирином у пациентов после ЧКВ. Тикагрелор с нагрузочной дозой 180 мг и последующим введением 90 мг два раза в день обеспечил большее снижение ишемической активности по сравнению с клопидогрелем у пациентов с острым коронарным синдромом, получавшие аспирин, независимо от стратегии реваскуляризации, за счет нефатальных кровотечений. Тикагрелор в

дозах 90 или 60 мг два раза в день в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты снижает 3-летнюю частоту возникновения инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозировками АСК для вторичной профилактики атеротромботических осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение 1-3 лет. Тикагрелор может вызвать одышку, которая бывает кратковременной и чаще всего легкой и переносимой, но иногда необходимо перейти на тиенопирин. Тикагрелор метаболизируется через CYP3A, и, следовательно, его не следует использовать с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A.

Заключение. Анализ подгрупп продемонстрировал более значительное абсолютное снижение ишемической активности при длительном приеме тикагрелора у пациентов с повышенным риском после ИМ, страдающих сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий или ИБС. Две дозы тикагрелора приводили к одинаковой степени эффективности (неблагоприятные сердечно-сосудистые события) и безопасности (кровотечение). Долгосрочный тикагрелор уменьшает тромботические события у пациентов с предшествующим ИМ независимо от того, было ли у них ранее коронарное стентирование. Эти данные подчеркивают преимущества ДАТТ в профилактике спонтанных атеротромботических событий и указывают на то, что долгосрочный тикагрелор может рассматриваться у пациентов высокого риска с предшествующим ИМ, даже если они не были пролечены стентированием.

Список литературы:

- 1) Комитет экспертов по разработке Национальных рекомендаций «Кардиоваскулярная профилактика 2017»
- 2) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes
- 3) Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года
- 4) Marc P. Bonaca, MD, FACC. Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 - PEGASUS-TIMI 54 /
- 5) Furtado RH, Nicolau JC, Magnani G, et al. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Г.Р. Хафизулина, М.Л. Максимов, И.С. Бурашникова, Шикалева А.А.

КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Безопасность местных анестетиков, наряду с клинической эффективностью и активностью являются ключевым фактором при выборе рационального местноанестезирующего препарата.

Проблема безопасности МА актуальна в связи с тем, что данная группа препаратов относится к одной из наиболее широко применяемых в различных областях медицины. МА относятся к сравнительно малотоксичным препаратам, но и при их использовании возможно развитие аллергических реакций, а при их передозировке, внутрисосудистом введении возможно проявление их системного токсического действия, прежде всего на центральную нервную систему (ЦНС) и (или) миокард.

Эффекты, которые могут развиваться после всасывания местных анестетиков в системный кровоток, рассматриваются как нежелательные или побочные. Побочные

эффекты развиваются, как правило, в течение 20–30 мин после введения, что соответствует пику концентрации препарата в плазме крови.

Наличие у большинства местных анестетиков (исключение — мепивакаин, прилокаин, ропивакаин) сосудорасширяющих свойств обуславливают необходимость добавления к их растворам сосудосуживающих средств, что, с одной стороны, уменьшает системные эффекты и токсичность, а с другой стороны, вносит дополнительные риски, связанные с использованием вазоконстрикторов.

1. Узкая терапевтическая широта – препараты имеют небольшую разницу между токсической и терапевтической дозами. Артикаин имеет оптимальное соотношение показателей активности и токсичности, самую большую широту терапевтического действия.

2. Сопутствующие заболевания – пациенты, имеющие заболевания сердца, заболевания сосудов, заболевания ЦНС, заболевания печени и почек, глаукома, декомпенсированные формы любых заболеваний, входят в особую группу риска.

3. «Крайний» возраст - для детей до 14 лет и взрослых старше 70 лет минимальные токсические дозы всех местных анестетиков меньше, чем для пациентов средней возрастной группы.

4. Полипрагматизация – у 26% пожилых пациентов наблюдается одно и более потенциально клинически значимое ЛВ (тип С), у 5 % участников — одно и более потенциально серьезное ЛВ (тип Д).

НЛР, присущие местным анестетикам, можно условно разделить на три группы: общие, класс-специфические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие в той или иной мере всем местным анестетикам. Эту группу НЛР можно условно разделить по механизму развития: физиологические эффекты, возникающие из-за блокады симпатических нервов на фоне регионарной анестезии – снижение АД, брадикардия. Эффекты, связанные с техникой введения препарата – спинная гематома, местное повреждение нерва, менингит, постпункционная головная боль, эпидуральный абсцесс.

К класс-специфическим относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов – высокая частота развития аллергических реакций при использовании местных анестетиков эфирной группы.

Системные нежелательные эффекты (системная токсичность местных анестетиков СТМА) являются следствием высокой плазменной концентрации при абсолютной или относительной передозировке, в частности, при внутрисосудистом введении. Использование местных анестетиков в рекомендуемых дозах относительно безопасно.

СТМА является редким, но опасным осложнением регионарной анестезии. В последние годы частота развития системных токсических реакций при эпидуральной анестезии составляет 4:10 000, при блокаде периферических нервов и сплетений – 7,5-20:10000. В 55 % случаев СТМА возникает после введения бупивакаина, в 30 % случаев – после введения ропивакаина, в 4 % – левобупивакаина, остальные 11 % приходятся на прочие МА.

Механизм развития системных побочных реакций местных анестетиков:

- Неспецифическая блокада натриевых каналов, чем больше мощность местного анестетика, тем сильнее он снижает сердечную проводимость (нарушение AV проводимости).

- Кроме того, местные анестетики ингибируют синтеза АТФ в митохондриях (поэтому больше поражаются органы, наименее способные к анаэробному метаболизму – сердце, головной мозг)

Факторы риска

- пожилой возраст;
- сердечная недостаточность
- ишемическая болезнь сердца
- метаболические (т.е. митохондриальные) заболевания
- заболевание печени

- низкая концентрация белка в плазме
- метаболический/респираторный ацидоз
- назначение препаратов, ингибирующих Na⁺ каналы

Симптомы системной токсичности местных анестетиков

- Нейротоксическое действие:

неспецифические признаки (металлический вкус, нечувствительность вокруг рта, диплопия, звон в ушах, головокружение); возбуждение (беспокойство, смятение, подергивание мышц, судороги); депрессия (сонливость, оглушение, кома или апноэ); быстрая потеря сознания с развитием тонико-клонических судорог или без.

- Кардиотоксическое действие:

нарушения ритма сердца: тахикардия; брадикардия, вплоть до асистолии; нарушения проводимости с расширением QRS-комплекса; другие варианты желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия, пируэтные экстрасистолы, часто переходящие в фибрилляцию желудочков или асистолию); сердечно-сосудистый коллапс, связанный со снижением сократимости миокарда.

Сроки развития системной токсичности местных анестетиков

- < 60 сек - внутрисосудистое введение местного анестетика
- 1-5 мин – частичное внутрисосудистое введение местного анестетика
- 15 мин - введение потенциально токсической дозы местного анестетика для периферической регионарной анестезии (максимальной разовой дозы).

Неотложные мероприятия

При развитии первых признаков системной токсичности необходимо прекратить введение местных анестетиков.

Последовательность действий начинается с общепринятых рекомендаций по интенсивной терапии критических состояний. Обеспечивают проходимость верхних дыхательных путей, подачу 100 % кислорода и адекватную вентиляцию легких, поскольку судорожный порог снижается на фоне метаболического ацидоза и увеличенного рСО₂; кроме того, ацидоз усиливает кардиотоксический эффект местных анестетиков.

При возникновении судорог препаратами выбора являются бензодиазепины. Использование пропофола или натрия тиопентала рекомендуется только в случае недоступности бензодиазепинов. При неэффективности – мышечные релаксанты и интубация трахеи.

При развитии гипотензии – расширение объема инфузионной терапии, при неэффективности – предпочтительна инфузия адреналина для достижения целевого уровня артериального давления. Поддержку гемодинамики нужно проводить низкими дозами адреналина в/в; болюс адреналина должен быть ограничен 5-10 мкг/кг чтобы избежать желудочковой тахикардии и фибрилляции.

В случае остановки сердечной деятельности - сердечно-легочная реанимация, которая при остановке кровообращения, вызванной системной токсичностью местного анестетика имеет свои особенности. Следует помнить, что при остановке сердечной деятельности, вызванной токсическими проявлениями бупивакаина, реанимационные мероприятия необходимо проводить не менее 60 мин.

Интенсивная терапия жировой эмульсией («липидное спасение»).

Для интенсивной терапии используют 20% раствор жировой эмульсии. Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии - 10 мл/кг.

Существуют два основных механизма «липидного спасения»:

1. «Липидное вымывание» – местный анестетик плазмы крови связывается с липидом, в результате чего концентрация свободного местного анестетика в плазме снижается, а часть анестетика, фиксированного к цитоплазматической мембране по градиенту концентраций, отсоединяется от мембраны миокардиоцита и переходит в плазму крови, где связывается молекулами липида.

2. Липид как энергетический субстрат для митохондрий сердца. Жировая эмульсия устраняет вызванное токсическим действием местного анестетика торможение транспорта жирных кислот в митохондриях, способствуя восстановлению синтеза АТФ.

Сроки начала терапии жировой эмульсией - при прогрессировании симптоматики и отсутствии реакции на стандартную терапию, целесообразно не дожидаясь остановки кровообращения начать терапию жировой эмульсией.

Интенсивная терапия системной токсичности местными анестетиками у беременных, педиатрических пациентов проводится так же, как и у взрослых пациентов.

Протокол введения 20% жировой эмульсии («липидное спасение»):

- Ввести в/в болюс в дозе 1,5 мл/кг в течение 1 минуты (\approx 100 мл).
- Далее непрерывная инфузия эмульсии в дозе 0,25 мл/кг/мин (\approx 20 мл/мин).
- Повторить начальный болюс по 100 мл в/в дважды с интервалом 5 мин при отсутствии восстановления сердечной деятельности.
- Удвоить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/мин, если артериальное давление остается низким.
- Продолжать непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 минут после достижения стабильности кровообращения.

Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии - 10 мл/кг.

Пропофол не может заменить 20% жировую эмульсию.

Поддержку гемодинамики проводите низкими дозами адреналина в/в; болюс адреналина должен быть ограничен 5-10 мкг/кг. Электроимпульсную терапию проводят только при фибрилляции.

Избегайте использования вазопрессина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов. Лидокаин не должен использоваться в качестве антиаритмического препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1) Клиническая фармакология: учебник./ Кукес В.Г. и [др.] ; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, (2018) – 1024с.:ил.

2) Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. — 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012 – 832 с.

3) Фармакология. Иллюстрированный учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 352 с.

4) Государственный реестр лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru

5) Местные анестетики в повседневной клинической практике: Учебное пособие по клинической фармакологии / Г.Р. Хафизуллина, И.С. Бурашникова, М.Л. Максимов; КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Казань; 2020. – 38 с.

6) А. М. Овечкин Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии // Регионарная анестезия и лечение острой боли Том VII №3 2013: ОАО «Издательство «Медицина» – с. 6-15

7) Клинические рекомендации: Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками, 2017

8) Базовый курс анестезиолога: учебное пособие, электронный вариант/ под ред. Э.В. Недашковского, В.В. Кузькова. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2010. – 238с.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН – РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Хусаинова Д.Р.

*ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Научный руководитель - д.м.н., профессор Шулаев А.В.*

В последние десятилетия наблюдается тенденция того, что мужчины живут меньше женщин. Болеют мужчины как известно тяжелее, более остро реагируют на стрессы. Плохая экологическая обстановка, неправильное и несбалансированное питание, химикаты, консерванты, каждодневные излучения электробытовой техники (компьютер, мобильный телефон и т. д.) пагубно влияют на общее состояние здоровья, в связи с этим с каждым годом медико-демографическая ситуация в стране ухудшается. Обычно мужчины обращаются за медицинской помощью лишь в крайних случаях и стараются всячески избегать визита врача, ссылаясь на нехватку времени, средств, чаще всего отказываются принимать какие-либо лекарственные препараты и т.д. Мужчины – основной трудовой ресурс на предприятиях промышленно-производственного типа, которые выполняют в большей части тяжелый труд, поэтому важно сохранение их здоровья, предупреждение и профилактика хронических, профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний. Неблагоприятное воздействие вредных факторов производства, имеют особенность вызывать профессиональные и профессионально обусловленные заболевания, также оказывают влияние на текущие заболевания и могут негативно повлиять на репродуктивное здоровье. Вышеописанное и определило актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования. Изучить общую заболеваемость мужчин и женщин, работающих на крупном промышленном предприятии и дать сравнительную оценку показателей состояния здоровья мужчин.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проведено сравнительное исследование общей заболеваемости мужчин и женщин, работающих на крупном промышленно-производственном предприятии. Использованы медико-социологические, клинические и статистические методы. Проведено анонимное анкетирование среди 3755 работников промышленного предприятия, из них 2857 это лица мужского пола, и 898 работников - лица женского пола. Также, на предприятии проведен профосмотр в рамках периодического медицинского осмотра со специалистами: хирург, кардиолог, уролог, гинеколог, невролог, окулист, онколог, лор-врач. Применялись лабораторные методы исследования: общий анализ крови и мочи, из инструментальных – электрокардиограмма ЭКГ, флюорография (ФЛГ), оценка функции внешнего дыхания (ФВД), УЗИ молочных желез, предстательной железы.

Сформированы две группы наблюдения первая группа мужчины, вторая группа женщины. Группы были разделены по возрастам.

Полученные данные прошли статистический анализ с использованием компьютерных программ.

Результаты: У мужчин выявлены достоверно более высокие показатели общей заболеваемости по сравнению с женщинами ($p > 0,01$). Ведущее место среди заболеваний у мужчин занимают заболевания сердечно-сосудистой 33,73% системы, на втором месте мочеполовой системы 20,75%, на третьи заболевания органов дыхания 15,45%.

Выводы. Полученные результаты позволяют сделать вывод о достоверном ухудшении показателей общего состояния здоровья мужчин и говорят о том, что необходимо незамедлительно принимать меры по улучшению качества жизни, сохранению здоровья мужчин и делать больший акцент на трудоспособный возраст. Продолжать дальнейшее изучение действия вредных факторов промышленных производств на здоровье лиц трудоспособного возраста.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРСИЛА ФОРТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Хужаев Ш.К.

*Научный руководитель к.м.н., Р.А. Азизова
Ташкентский педиатрический медицинский институт г.Ташкент*

По всему миру патология гепато-билиарной системы с каждым годом она встречается ещё больше и занимает один из не последних мест. С начала XIX века общественность и профессионалы начали уделять внимание этой проблеме. Согласно статистическим данным от побочных эффектов применения препаратов в мире ежегодно страдает 1 млн человек, причем в негативные побочные действия лекарств могут являться причиной летального исхода. Печень наиболее часто подвергается к не желательному воздействию многих экзогенных факторов, в т. ч. и лекарств.

Начиная с начало прошлого века выдающиеся учёные высказывали свои мнения по поводу побочных эффектов, считали её «Лекарственной болезнью». А в 1961 году в Западной Германии было зарегистрировано повышение частоты гипопластических и апластических деформаций конечностей. Позднее у экспериментальных животных было доказано, что талидомид обладает тератогенным действием при применении в ранней стадии беременности. Поэтому он назван «Талидомидной катастрофой» и привел к учреждению по всему миру системы контроля препаратов доклинического испытания и к повышенному требованию контроля за побочными действиями.

Еще одним из способствующими факторами риска развитию осложнений при лекарственной терапии являются полипрагмазия, полиморбидность патологии, пожилой возраст пациента и др. В настоящее время известно более 1 тыс. лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичным действием.

По данным В.М. Чернова, токсические поражения печени вызываются определенными токсическими агентами и пути проникновения токсических агентов в организм человека могут быть различными : ингаляционный, парентеральный или внутренний. Также, ряд авторов проводили эксперименты на лабораторных животных вызывая острый и хронический гепатит с помощью четырёххлористого углерода, гелиатрина в сравнении с гепатопротекторами. Они вызвали у лабораторных животных геморрагические, фиброзные, некротические изменения и жировую инфильтрацию печени, снижение содержания в печени цитохромов P-450 , b 5 , содержания гликогена и повышение содержание молочной кислоты с последующим повреждением всей системы антиоксидантной защиты гепатоцитов.

А по данным Саратиков А.С., и соав.(2013) при экспериментальных исследованиях на крысах повреждающим фактором печени является препарат циклофосфан , цитостатическое средство с алкилирующим эффектом в сравнении эффективностью таких гепатопротекторов как, лохеин, максара и карсила. При сочетанном введении с циклофосфаном уменьшаются проявления острой гепатотоксичности цитостатика, вызывают регресс гипераминотрансфераземии, гипербилирубинемии, нормализуют содержание белка в крови.

Одним из важных факторов влияющих на организм вызывающие поражение печени являются лекарственные средства и лечение пациентов с любым токсическим поражением печени является очень сложной клинической задачей . Гепатопротекторы являются основой медикаментозной терапии токсических поражений печени в период обострения, а при наступлении ремиссии — обеспечивают ее стабильность.

В работе Ю.Н. Гурженк и соавт. провели изучение актуальной проблеме - воспалительных заболеваний мужских половых органов с учётом их этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Применяемые большинство антибактериальных препаратов

обладают выраженными гепато- и нефротоксическими свойствами. Хотя, согласно протоколам Европейской ассоциации урологов, учитывая их возможность проникновения внутрь клетки и их бактерицидный эффект фторхинолоны являются «золотым» стандартом терапии в этой области, они обладают разрушительным действием на гепатоциты. Клиническое испытание гепатопротекторной эффективности и безопасности препарата Карсил Форте с фторхинолонами показало, повышение эффективности курса лечения и это находится в прямой зависимости от длительности приема и рекомендуют препарат Карсил Форте для комплексного лечения.

По данным Гонцарюк Д. А. при разработке способов лечения коморбидных состояний и заболеваний был включен на курсовое лечение больных хроническим панкреатитом, сочетающимся с ИБС и синдромом ХСН, Карсила Форте по 1 капсуле 1 раз в день в течение 18 дней. Соответственно, отмечалось улучшение клинической картины течения за этот короткий срок, но не в достаточной мере подавляет пероксидацию белков, и предлагают продолжения лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Таким образом, при токсических гепатитах и нарушении целостности клеточной мембраны препаратом выбора в первую очередь могут быть эссенциальные фосфолипиды; при синдроме холестаза — гептрал, урсодезоксихолевая кислота; при токсическом, в том числе лекарственном повреждении — карсил, карсил форте, хофитол.

Вышеперечисленные препараты гепатопротекторы создают основу медикаментозной терапии при токсических поражениях печени в период обострения, способствуют восстановлению клеточной мембраны гепатоцитов, способствовали улучшения архитектоники гепатоцитов, нормализовалась обеззараживающая её функция в микросомальной системе, улучшалось желчеобразовательная и желчевыделительная функция, а при наступлении ремиссии — обеспечивали ее стабильность.

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Цебекова Э.А., Кучаева А.В., Максимов М.Л., Шикалева А.А.
КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) ассоциируется с широким спектром неблагоприятных реакций и явлений, многие из которых могут представлять угрозу для жизни и здоровья пациента. Проблема осложнений важна с учетом того, что большинство «потребителей» НПВС – люди пожилого возраста с высокой коморбидностью.

Наиболее важными для клинического опыта применения и широко известными неблагоприятными эффектами НПВС являются факторы желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого и почечного риска. Кроме того, данная группа лекарственных средств может проявлять гепатотоксичность или вызывать серьезные реакции гиперчувствительности.

Гастротоксичность и ulcerогенность. В отечественной и иностранной литературе имеются многочисленные свидетельства того, что желудочно-кишечная токсичность НПВС является наиболее серьезным неблагоприятным явлением. Также известно, что риск поражения желудочно-кишечного тракта зависит от дозы и селективности применяемого НПВС. При гастропатии, вызванной НПВС, нередко отсутствуют клинические проявления поражения желудка. Первым проявлением гастропатии может быть желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.

Описано 2 основных механизма негативного воздействия НПВС на слизистую оболочку желудка: во-первых, местное воздействие, обусловленное тем, что некоторые НПВС являются кислотами и при попадании в желудок могут оказывать прямое повреждающее воздействие на эпителий желудка; во-вторых, системное воздействие

посредством ингибирования синтеза ПГ через угнетение ЦОГ. Причем, учитывая силу соляной кислоты, агрессивность которой в отношении слизистой сложно переоценить, очевидно, что именно второй механизм играет ключевую роль в ульцерогенности НПВС.

Как известно, ПГ играют очень важную роль в защите слизистой оболочки желудка от воздействия соляной кислоты, при этом наиболее значимыми ПГ являются ПГЕ2 и ПГИ2, образование которых в норме регулируется ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Было установлено, что эти ПГ регулируют выработку соляной кислоты в желудке, секрецию бикарбонатов и слизи, защищающих слизистую желудка от негативного воздействия соляной кислоты (Рисунок 4). Негативное влияние НПВС (прежде всего неселективных) на желудок связано с нарушением выработки ПГЕ2 за счет ингибирования ЦОГ-1, что сопровождается усилением выработки соляной кислоты и уменьшением выработки веществ, оказывающих гастропротективное действие (бикарбонаты и слизь)

Так, установлено, что кеторолак, пироксикам, индометацин, кетопрофен, напроксен и АСК связаны с высоким риском гастротоксичности даже при низкой дозе. Другие НПВС, такие как, например, мелоксикам, представляют умеренный риск, в то время как применение целекоксиба сопровождается низким риском развития нежелательных явлений. Как показано в исследовании LaporteJR и соавт., коксибы представляют низкий риск для желудочно-кишечного тракта, если продолжительность их применения не превышает шести месяцев. В то время как, например, приём ацетилсалициловой кислоты (в т.ч. в качестве антиагреганта) у 8% пациентов может вызвать развитие язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

При наличии у пациента следующих факторов желудочно-кишечного риска показана профилактика гастротоксичности:

- язвенный анамнез, в т. ч. желудочно-кишечные кровотечения или перфорации в анамнезе;
- прием низких доз аспирина, других антитромботических средств и/или антикоагулянтов;
- возраст ≥ 65 лет;
- диспепсия;
- курение;
- прием глюкокортикостероидов.

Пациенты с несколькими из этих факторов риска имеют существенно более высокий риск возникновения индуцированного НПВС, неблагоприятного желудочно-кишечного события после шести месяцев их применения. Также по данным РКИ известно, что мелоксикам, целекоксиб и эторикокиб существенно реже вызывают повышение уровня АЛТ и аспартат-аминотрансферазы, чем неселективные НПВС.

Так как наиболее важным фактором риска ЖКТ-осложнений является язвенный анамнез, что включает в себя классическую клинику и инфицирование *H. pylori*, что может способствовать развитию НПВС-гастропатии. Меры профилактики при возникновении на фоне приема НПВС язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ заключаются в тестировании на наличие *H. pylori*, а при ее выявлении требуют проведения курса эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2012 г. Однако следует помнить, что эрадикация *H. pylori* не снижает полностью риск рецидива НПВС-гастропатии, поэтому при необходимости продолжения приема НПВС следует использовать дополнительные методы профилактики.

Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с факторами риска. Эторикокиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ-кровотечений, в том числе из дистальных отделов ЖКТ. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию и бессимптомные язвы. Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании мелоксикама 15 мг/сут сопоставим с таковым диклофенака. Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида не изучен.

Кардиотоксичность. Все НПВС могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

Для оценки кардиоваскулярных рисков применяют количественный критерий, основанный на применении таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет). Этот метод производит комплексный учет нескольких традиционных факторов риска кардиоваскулярных осложнений и используется в качестве общепризнанного стандартного индекса. Однако применение SCORE в качестве основного инструмента оценки кардиоваскулярного риска, связанного с НПВС, имеет существенное ограничение. Это невозможность расчета данного индекса при первичном приеме больного, если он не имеет «на руках» биохимического анализа крови, и тогда в случае первичного приема врачу все же придется ориентироваться на данные анамнеза о наличии клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы.

Напроксен и целекоксиб по сравнению с другими НПВС в меньшей степени способствуют дестабилизации у пациента артериальной гипертензии. Также доказано, что напроксен не повышает риск гибели от кардиоваскулярных причин.

Важно также сказать, что в качестве меры профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВС, не рекомендуется назначать антитромботические/антикоагулянтные средства пациентам, не имевшим в анамнезе инфаркт миокарда или ишемический инсульт.

Нефротоксичность. НПВС могут изменять почечную функцию в результате ингибирования ЦОГ-1, которая регулирует клубочковую фильтрацию, и ЦОГ-2, которая участвует в экскреции воды и ионов. У лиц, применяющих НПВС, риск острой почечной недостаточности в три раза выше, чем у тех, кто не принимает НПВС. Исследователи отмечают прямую зависимость между дозой и риском развития неблагоприятных почечных явлений, таких как задержка натрия, отеки, увеличение веса, застойная сердечная недостаточность, гиперкальцемиа и острая почечная недостаточность.

Факторы риска, связанные с патологиями почек, вызванными использованием NSAIDs, включают:

- печеночная недостаточность
- почечная недостаточность, нефротический синдром
- избыточная масса тела
- старший возраст > 60 лет
- сахарный диабет 2 тип
- артериальная гипертензия (особенно симптоматические формы, связанные с нарушением функций почек)
- застойная сердечная недостаточность.

Нарушение функций почек может быть обусловлено не только ингибирующим влиянием НПВС на синтез сосудорасширяющих простагландинов, но и непосредственно нефротоксическим действием (прямым или иммунным). В первые недели приёма НПВС может усугубиться хроническая почечная недостаточность, если она уже была у пациента, что связывается с замедлением клубочковой фильтрации. Степень угнетения функции почек варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до анурии. Фенилбутазон, метамизол натрия, индометацин, ибупрофен и напроксен могут вызвать интерстициальную нефропатию с нефротическим синдромом или без него. В отличие от функциональной почечной недостаточности, органическое поражение почек развивается при длительном приёме НПВС (3—6 мес). После отмены препаратов симптоматика регрессирует с благоприятным исходом. Задержку жидкости и ионов натрия в организме могут вызвать все НПВС, но чаще всего фенилбутазон, индометацин, ацетилсалициловая кислота.

НПВС в гериатрии. Пожилым пациентам НПВС следует назначать с осторожностью, поскольку возможное взаимодействие назначенного лекарственного препарата с базовой

терапией предугадать достаточно трудно. Также не стоит забывать, что метаболические особенности пациентов пожилого возраста могут частично или полностью ограничивать применение НПВС.

Согласно международным критериям и алгоритмам назначения НПВС, все лекарственные препараты этой группы, за исключением коксибов, не могут быть назначены для пациента с язвенной болезнью или данными о желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, если назначение не сопровождается применением ингибиторов протонной помпы. В некоторых исследованиях сообщается, что такие пациенты имеют пятикратный повышенный риск связанной с приемом НПВС желудочно-кишечной токсичности – сравнение проводилось с молодыми взрослыми.

Факторы риска возникновения неблагоприятных явлений при приеме НПВС в пожилом возрасте – это непосредственное повреждение слизистой оболочки желудка, ингибирование эндогенных защитных простагландинов, склонность к более длительным кровотечениям, потенциальное ухудшение способности пациента к экскреции лекарственной группы НПВС. Однако, следует помнить, что применение гастропротекторных средств у пожилых пациентов снижает риск гастродуоденальной язвы.

У пожилых пациентов с заболеваниями печени, коагулопатией, пожизненным приемом антикоагулянтов или злоупотреблением алкоголя, назначение НПВС может значительно повысить риск кровотечения из-за измененного с возрастом сосудистого гомеостаза.

Таким образом, следует учитывать, что побочные эффекты у пожилых пациентов могут возникнуть раньше и при применении меньших доз, чем у больных среднего возраста (например, лишь после широкого применения НПВС беноксапрофена было обнаружено, что он токсичен для больных пожилого возраста в дозах, относительно безопасных для более молодых).

Среди нежелательных явлений особенно следует отметить гематотоксичность, что больше характерно для пиразодона. Актуальность этой проблемы в России обусловлена широким применением метамизола натрия. Более чем в 30 странах применение метамизола натрия резко ограничено или запрещено, что связано с результатами Международного исследования по агренулоцитозу, выявившими, что при применении метамизола натрия риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Агранулоцитоз — прогностически неблагоприятный побочный эффект терапии производными пирозалона, так как у 30—40% пациентов приводит к летальному исходу от вторичных инфекций.

В заключение нужно особенно обратить внимание, что НПВС противопоказаны при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, лейкопении, тяжёлом поражении почек, в I триместре беременности, при лактации. Ацетилсалициловая кислота противопоказана детям до 12 лет (до 15 лет с гипертермией на фоне вирусных заболеваний). Многие НПВС оказывают выраженное терапевтическое действие, но одновременно вызывают много нежелательных эффектов, поэтому выбор препарата следует производить с учётом развития прогнозируемых побочных эффектов и пользоваться современными алгоритмами.

Меры профилактики развития неблагоприятных реакций на прием, особенно при высоком риске развития кровотечения или перфорации вследствие язв, индуцированных НПВС, включают совместное назначение вместе с НПВС ингибиторов протонного насоса или синтетического аналога простагландина мизопростола. Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов предупреждают развитие язвы лишь двенадцатиперстной кишки, поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях. Альтернативой служит также назначение высокоселективных ингибиторов ЦОГ 2.

В случаях, когда допускается применение местных лекарственных форм НПВП: а именно содержащих НПВС мазей, гелей и растворов для кожного нанесения, например, при различных мышечно-скелетных заболеваниях, следует отдавать им предпочтение. Эффективность локальных форм НПВП подтверждена исследованиями. Доказано, что в

отличие от системного применения этих препаратов практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек и могут назначаться даже пациентам с выраженной коморбидной патологией.

Согласно клиническим рекомендациям, в качестве основного метода метод профилактики рекомендуется проводить строгий учет факторов риска и назначение более безопасных НПВС. В дополнение к этому защитить пациента от осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ можно, назначив прием ингибиторов протонной помпы. Следует помнить, что не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВС-ассоциированных осложнений.

Список литературы:

1. Клиническая фармакология: учебник./Кукес В.Г. и [др.] ; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 6-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, (2018) – 1024с.:ил.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. — 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012 – 832 с.
3. Боль, лихорадка, воспаление. Клинические аспекты фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами: Учебное пособие по клинической фармакологии/ Э.А. Цебекова, А.В. Кучаева, М.Л. Максимов, Н.М. Киселева. - Казань: КГМА, 2020. - 39 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru
5. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. / Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Учебное пособие –Москва: МИА (Медицинское информационное агентство), 2018 – 368 с.
6. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. №1. с. 4-23.
7. Максимов М.Л., Сологова С.С. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста: вопросы эффективности и безопасности. - Медицинский Совет.- 2015;(18):84-89.
8. Максимов М.Л. | Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов | «РМЖ» №28 от 09.12.2014 - стр. 2015
9. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. Русский мед. журнал. 2013. 21, 34: 1734-1736.
10. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687-696

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Швецова С.В., к.м.н. Ханина Е.А., к.м.н. Посметьева О.С., к.м.н. Добрынина И.С.

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н. Н. Бурденко Минздрава России

Цель исследования: Оценка приверженности к стандартам медикаментозной терапии больных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы: в исследовании эффективности приверженности к стандартам лечения больных с артериальной гипертензией с 19.06.2019 по 12.07.2019 участвовали 30 больных, находящихся на амбулаторном лечении у врача-терапевта участка № 9 в БУЗ "ВОКП №1", корпус 1. Из них 16 мужчин и 14 женщин в возрасте от 32 до 81 года (средний

возраст 56 ± 1 год) с подтверждённым диагнозом артериальная гипертензия. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. В работе использовался опрос, осмотр, анкетирование (Сколько препаратов для лечения ГБ вы используете? Как часто вы используете препараты неотложной помощи?) и анализ амбулаторных карт пациентов.

Результаты исследования:

Среди обследованных пациентов имеют: артериальную гипертензию 1 степени - 3 человека, артериальную гипертензию 2 степени - 13 человек и 3 степени - 14 человек, различной стадии.

При анализе зависимости сложности выполнения рекомендаций врача от количества препаратов, используемых в качестве стандартной терапии артериальной гипертензии видно, что сложность выполнения рекомендаций врача (приверженность) напрямую зависит от количества препаратов, используемых в качестве стандартной терапии артериальной гипертензии, так как очень сложно было выполнять рекомендации пациентам принимавшим 3 и более препаратов (7 человек - 23,2 %), а совершенно несложно было выполнять рекомендации пациентам, получающим 1-2 препарата (5 человек - 16,6%).

При анализе зависимости сложности выполнения рекомендаций врача от частоты использования препаратов стандартной терапии артериальной гипертензии в течение суток, также прослеживается прямая зависимость между сложностью выполнения рекомендаций врача от частоты использования препаратов стандартной терапии артериальной гипертензии в течение суток, так как ответ очень сложно был у 4 человек (13,3%), принимающих препараты 3 раза в сутки, ответ совершенно несложно был у 3 человек (10%), принимающих препараты 1 раз в сутки.

При сравнении настоящей и возможной (планируемой) приверженности больных, мы смогли отметить, что на момент анкетирования ответ очень сложно выполнять рекомендации врача дали наибольшее число человек (10 человек – 33,3%), но планируют обязательно выполнять рекомендации 19 человек (63,3%).

При оценке частоты использования пациентами препаратов неотложной помощи на фоне стандартной терапии артериальной гипертензии при повышении давления, мы выявили, что чаще 1 раза в неделю препараты неотложной помощи используют 9 человек (30%), а реже раза в месяц - всего 3 человека (10%).

Выводы:

1. Приверженность лечению снижается прямо пропорционально количеству используемых препаратов, чем препаратов больше, тем больше возникает сложности в их принятии, пациентам, принимавшим 3 и более препаратов 23,2 %, а с получающим 1-2 препарата 16,6%.

2. Приверженность лечению снижается прямо пропорционально частоте использования препаратов в течение суток.

3. При сравнении настоящей и возможной (планируемой) приверженности больных была выявлена обратная зависимость, так как большинство из опрошенных дали ответ очень сложно на вопрос о выполнении рекомендаций врача - 9 человек (30%) (низкая приверженность), но планируют обязательно выполнять все необходимые назначения 19 человек (63,3%) (высокая приверженность).

4. При оценке эффективности медикаментозной терапии, мы определили частоту использования препаратов неотложной помощи: большинство человек используют препараты неотложной помощи чаще 1 раза в неделю - 13 человек (43%), реже 1 раза в месяц всего 3 человека (10%), это говорит о неэффективности стандартной медикаментозной терапии артериальной гипертензии.

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Шиндина Т.С. 1, Кропова О.Е. 1, Максимов М.Л. 2, Шикалева А.А. 2

1 ФГБУ «Поликлиника № 5», Москва

2 КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г.Казань;

Преобладающую долю амбулаторного приема в лечебных медицинских учреждениях составляют пациенты старческого и пожилого возраста. В настоящее время в мире проживает более 500 миллионов человек старше 65 лет, к 2030 г. Их количество достигнет 1 миллиарда, к 2050 г. — 2 миллиарда. Так же пожилой контингент лидирует по случаям госпитализации. Для снижения экономической нагрузки на расходы по здравоохранению, уменьшению процента визитов к врачу, наблюдений на дому, плановых и экстренных госпитализаций у лиц пожилого возраста необходимо определение оптимального подхода к лечению хронических заболеваний. Однако, качество жизни пожилых людей, а также прогноз для жизни и здоровья, определяются не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью гериатрических синдромов. Гериатрический синдром – это многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, гериатрический синдром не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма.

Одной из причин ухудшающей течение клинических состояний в пожилом возрасте является анемия. Геронтологические пациенты, имеющие заболевания Сердечно-сосудистой системы чувствительны к малейшему снижению гемоглобина.

Во-первых, гипоксия приводит к усилению симпатической активности и сердечного выброса, что приводит к гипертрофии левого желудочка и увеличению размеров сердца. Во-вторых, дефицит дележа влияет на диастолическую функцию, провоцируя развитие сердечной недостаточности и фиброза миокарда. В третьих, дефицит железа ассоциирован с тромбоцитозом, что приводит к программированию атеросклероза, тромбообопзоапнию и увеличению смертности.

Основные причины анемий у лиц пожилого возраста - это, как правило, железодефицитная анемия (ЖДА), либо анемия хронических заболеваний, обусловленная ингибированием эритропоэза. Частота анемий в популяции у лиц старше 65 лет превышает 10 %, старше 85 лет — 20 %, в стационарах достигает 40 %, у пациентов домов престарелых — 50–65 %.

В настоящее время у врача есть большой выбор препаратов железа. Препараты железа характеризуются различным количеством содержащегося в них железа, наличием дополнительных компонентов, влияющих на фармакокинетику, различной лекарственной формой.

Важным в терапии является терапевтическая безопасность используемых препаратов железа.

Наиболее часто в практике используются пероральные формы приема препаратов железа, которые могут быть условно разделены на ионные солевые (двухвалентные) и препараты железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса (трехвалентные). Наиболее часто используются двухвалентные солевые препараты железа, обладающие хорошей растворимостью, высокой способностью к диссоциации. Хорошо известно, что солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, что затрудняет абсорбцию железа. В связи с этим солевые препараты железа рекомендуют назначать за 1 час до приема пищи, однако это может усиливать повреждающее действие соединений двухвалентного железа на слизистую кишечника. Это

ведет к высокому риску возникновения побочных эффектов. Для того чтобы быть усвоенным, Fe^{2+} подвергается окислению, что способствует образованию свободных радикалов. Частота побочных эффектов зависит от дозы элементарного железа. Чаще всего нежелательные симптомы наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диареи или запора. Симптомы дисфункции верхних отделов ЖКТ обычно проявляются в течение часа после приема лекарства и могут протекать как в легкой (тошнота, дискомфорт в эпигастрии), так и в тяжелой форме – с болью в животе или рвотой. Кроме того, терапия солевыми препаратами железа сопровождается неопасными, но достаточно неприятными побочными эффектами, такими как появление металлического привкуса во рту в течение первых дней лечения, потемнения зубной эмали и десен.

В связи с этим, не смотря на хорошую эффективность лечения ЖДА ионными солевыми (двухвалентными) препаратами, высокий риск развития побочных эффектов снижает в ряде случаев приверженность пациента к лечению.

К новым высокоэффективным и безопасным препаратам железа относятся препараты, представляющие собой неионные соединения железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) трехвалентного железа. Структура комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида Fe^{3+} , окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Комплекс имеет большой молекулярный вес, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая структура комплекса максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином. Абсорбция железа в виде ГПК имеет принципиально иную схему по сравнению с его ионными соединениями и обеспечивается поступлением Fe^{3+} , из кишечника в кровь путем активного всасывания. Из препарата железо переносится через щеточную каемку мембраны на белке-переносчике и высвобождается для связывания с трансферрином и ферритином, в блоке с которыми депонируется и используется организмом по мере необходимости. Физиологические процессы саморегуляции полностью исключают возможность передозировки и отравления. Неионная структура комплекса обеспечивает его стабильность и перенос железа с помощью транспортного белка, что предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, т. е. прооксидантные реакции.

В клинической практике мы видим более низкую частоту побочных эффектов по сравнению с солевыми препаратами железа. В редких случаях отмечается чувство переполнения желудка, давления в эпигастрии, тошнота, диарея или запор. Так, в многочисленных рандомизированных исследованиях было показано, что лечение препаратами Fe^{3+} , –ГПК переносилось значительно лучше, чем солевыми препаратами железа (сульфат железа, fumarat железа), что подтверждалось меньшей частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Стоит сказать и о группе специализированных продуктов лечебно-профилактического питания - препарат липосомального железа, которые всасываются в кишечнике, обладают низкой токсичностью и могут использоваться при противопоказаниях к приему других препаратов железа. Парентеральные препараты железа назначают при тяжелой ЖДА, непереносимости пероральных препаратов или резистентности к ним, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, послеопераций на желудочно-кишечном тракте, при хронических болезнях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), хронической болезни почек, противопоказаниях к переливанию эритроцитной массы (в том числе по религиозным убеждениям) и необходимости быстрого насыщения организма железом.

На фоне лечения препаратами железа, особенно для внутривенного введения, могут возникать аллергические реакции в виде крапивницы, лихорадка, флебиты, анафилактический шок. Кроме того, при внутримышечном введении ПЖ возможно потемнение кожи в местах инъекций, инфильтраты, абсцессы. Если ПЖ для парентерального введения назначают больным гипохромной анемией, не связанной с дефицитом железа, имеется повышенный риск возникновения тяжелых нарушений из-за «перегрузки» железом

различных органов и тканей (печень, поджелудочная железа и др.) с развитием гемосидероза

Тактика ведения больных ЖДА определяем насыщающую и поддерживающую терапию препаратами железа. Длительность насыщающей терапии зависит от темпов прироста и сроков нормализации показателей гемоглобина, составляя в среднем 3–4 недели. Но безусловно, необходимо проводить контроль эффективности терапии. В первые дни лечения проводится оценка субъективных ощущений, на 5-8-й день обязательно определение ретикулоцитарного криза (2-10-кратное увеличение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным значением). На 3-й неделе оценивают прирост гемоглобина и числа эритроцитов. Отсутствие ретикулоцитарного криза свидетельствует либо об ошибочном назначении препарата, либо о назначении неадекватно малой дозы. Специальные требования к режиму труда, отдыха, лечения, реабилитации отсутствуют, в период выраженного обострения болезни пожилым лицам следует воздерживаться от тяжелых физических нагрузок, которые потенциально могут вызывать сердцебиение.

Заключение. 1. У пациентов пожилого и старческого возраста железо-дефицитная анемия может иметь полиэтиологический характер. 2. Системная гипоксия, обусловленная анемией, усугубляет течение ИБС и как следствие, влияет на продолжительность жизни пациента. 3. При диагностики ЖДА, необходимо ориентироваться на уровень гемоглобина, цветового показателя, гипохромией эритроцитов, микроцитоза, снижение уровня сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности и снижение уровня ферритина. 4. При назначении препаратов железа, необходимо просчитывать адекватную дозу и длительность курса. 5. Следует учитывать, что возрастной пациент чаще всего отягощен полирагмазией, а некоторые виды лекарственных средств могут влиять на степень всасывания железа. 6. Для минимизации частоты побочных эффектов, стоит отдавать предпочтение препаратам на основе гидроксид–полимальтозного комплекса трехвалентного железа, с энтеральным путем введения.

Литература.

1. Анемия. Руководство для практикующих врачей. А.Л. Вереткин - 2017- стр 19. 24-25.

2 . Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д. Анемии в пожилом и старческом возрасте. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018 – Т. 10 – № 2 – С. 19–26.

3. Клинические рекомендации. Старческая астения. Профессиональные ассоциации: Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2018.

4. С Т А Н Д А Р Т Р О С С И Й С К О Й Ф Е Д Е Р А Ц И И Протокол ведения больных ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИИ ГОСТ Р 52600.4—2008.

5. Захарова И.Н. , Заплатников , Малова Н.Е. Выбор препаратов железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей. Регулярные выпуски «РМЖ» №1 от 09.01.2003 стр. 38.

6. Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова . Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? «Журнал международной медицины», 2013, № 1 (2), с. 47-55.

7. Дворецкий Л.И. , Заспа Е.А. , Вокалюк Р.М. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией.

8. Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва . Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. «КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»; № 12; 2013; стр. 61-67.

9. Шептулин А.А. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения» №2 от 07.09.2000 стр. 36

10. Струтынский А.В. 1 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. РМЖ «Медицинское обозрение» №11 от 14.05.2014 стр. 839

11. Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва.

12. ГОСТ Р 52600.4-2008 Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия/ ГОСТ Р 52600.4-2008. НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

НЕЙРО- И ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНОГО NMDA-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА - 1,2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

к.м.н. Яковлева Е.Е., Фокша С.П., к.х.н. Брусина М.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

Результатами многочисленных исследований доказано, что антагонисты NMDA-рецепторов проявляют противосудорожную активность на различных моделях судорог, однако применение изученных к настоящему моменту NMDA-блокаторов ограничивают их токсические эффекты. В то же время значимая взаимосвязь глутамат- и дофаминэргической систем подтверждается экспериментами, свидетельствующими о нарушении NMDA-рецепторной трансмиссии в структуре моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона и дискинезии, обусловленной приёмом препаратов L-ДОФА. В литературе приводится описание нескольких механизмов антипаркинсонического действия NMDA-антагонистов, а доклинические и клинические испытания проходят различные блокаторы NMDA-рецепторов. Однако на сегодняшний день проблема мягкого регулирования функции NMDA-рецепторов, а соответственно и безопасность терапии с применением данного класса соединений, по-прежнему не решена, в связи с чем поиск новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса остаётся актуальной задачей.

Цель исследования: изучить противосудорожное и антипаркинсоническое действие новых лигандов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса - производных имидазол-4,5-дикарбонновых кислот.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на белых мышах самцах массой 18-22 г. Исследовано действие синтезированных в отделе нейрофармакологии ФГБНУ «ИЭМ» производных имидазол-4,5-дикарбонновой кислоты (ИДК): вещества 1 и вещества 2. Соединения растворяли в дистиллированной воде, доводили с помощью 0,5 н NaOH до pH=7,0 и вводили в боковые желудочки мозга бодрствующей мыши в объёме 5 мкл. *Изучение противосудорожной активности:* в качестве конвульсанта в боковые желудочки мозга вводили раствор NMDA (Sigma, США, 5 мкг в 5 мкл). Тестируемые соединения вводили в дозах 0,1-0,5 мкмоль в 5 мкл за 15-20 мин до NMDA. Регистрировали двигательную активность, поведение животных, а также интенсивность, продолжительность судорог и частоту летальных исходов после введения NMDA в каждой экспериментальной группе. *Антипаркинсоническую активность* оценивали на неселективной модели экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином, который вводили в дозе 2,5 мг/кг внутривентрикулярно в суспензии с Твин-80. Исследуемые вещества вводили через 30 мин после резерпина, а через 2 часа проводили анализ двигательной активности в тесте «Открытое поле» и оценивали степень выраженности птоза и гипотермии, вызванных введением резерпина.

Результаты. На модели NMDA-индуцированных судорог в диапазоне доз от 0,1 до 0,5 мкмоль исследуемые производные ИДК проявляли противосудорожную активность

различной степени выраженности. Введение соединения 1 в дозах 0,2-0,3 мкмоль приводило к снижению процента летальных исходов, вызванных судорогами, со 100 до 50%. На фоне введения соединения 1 в дозе 0,4 мкмоль летальные исходы отсутствовали, а продолжительность судорог уменьшалась с 325 (в дозе 0,3 мкмоль) до 125 с. Помимо этого, при введении соединения 1 в данном диапазоне доз отмечен седативный и миорелаксирующий эффекты. Соединение 2 также проявляло противосудорожную активность в данном тесте, уменьшая в дозе 0,1 мкмоль процент смертности животных от 100 до 16,7%, а в дозе 0,2 мкмоль в 100% случаев предотвращая летальные исходы и полностью защищая животных от наступления судорог с сопутствующим проявлением седативного и миорелаксирующего эффектов. В дозе 0,3 мкмоль на фоне введения соединения 2 противосудорожный и миорелаксирующий эффекты были выражены слабее (тонико-клонические судороги и летальный исход отмечались в 37,5% случаев). При дальнейшем увеличении дозы соединения 2 у животных отмечались субтоксические и токсические эффекты (увеличение частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, судорожные подёргивания и тремор), в 75% случаев приводящие к гибели. На резерпиновой модели выраженную антипаркинсоническую активность проявило соединение 1 в дозе 0,4 мкмоль, введение которого достоверно, по сравнению с контрольной группой, получавшей только резерпин, увеличивало количество пересеченных квадратов в наружном и внутреннем секторах «открытого поля» (с 0,17 до 14,67 и с 0 до 4,33 соответственно), а также повышало температуру тела мышей (с 32,38 до 34,43°C) и уменьшало выраженность птоза (с 3 до 1,67 баллов), вызванных введением резерпина.

Таким образом, среди новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса выявлены соединения, проявляющие противосудорожное и антипаркинсоническое действие при введении в дозах 0,1-0,5 мкмоль в боковые желудочки мозга грызунов. Механизм действия исследованных соединений предполагает дозозависимое ингибирование глутаматных NMDA-рецепторов (воспроизводимое на экспериментальной модели NMDA-индуцированных судорог) и предотвращение дофамин-дефицитного состояния, наблюдающегося при паркинсонизме (моделируемого в структуре неселективной резерпиновой модели истощения нейромедиаторов, вызванного введением резерпина).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об установленной, регулируемой величиной дозы тестируемого вещества противосудорожной и антипаркинсонической активности новых антагонистов глутаматного NMDA-рецепторного комплекса - 1,2-замещенных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот, что свидетельствует о перспективности разработки данных веществ и дальнейшего поиска эффективных и безопасных средств с нейро- и психотропными свойствами среди соединений данного класса.

КВЕРЦЕТИН КОРРЕКТОР ГАСТРОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ГКС

Рахматова М. Р., Жалолова В.З., Юлдашева Н.М.

*Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан*

Актуальность. Глюкокортикостероиды (ГКС) оказывают сложное и многогранное действие на функции организма. Они вмешиваются в углеводный, белковый, жировой, водно-электролитный обмен, играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, скелетных мышц, нервной системы и других органов и тканей. Поэтому неудивительно, что системная терапия ГКС в фармакологических дозах вызывает разнообразные нежелательные побочные эффекты со стороны многих органов и систем, которые в среднем развиваются у 50% больных. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающая вследствие приема ГКС по сути является одной из часто встречаемых

осложнений этого вида лекарственной терапии. Поэтому разработка способов защиты от негативного действия ГКС является насущной задачей клинической фармакологии и фармакотерапии.

Цель и задачи исследования. Применение кверцетина для коррекции побочных эффектов стероидных противовоспалительных препаратов, возникающих при длительном системном лечении.

Кверцетин – флавоноид с Р-витаминной активностью – известен как вещество, обладающее капилляростабилизирующее, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противоотечное, противовоспалительное и гастропротективное действие. Кроме того, в результате блокады липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, кверцетин снижает синтез лейкотриенов, которые являются медиаторами воспаления. Таким образом, применение препаратов кверцетина предупреждает эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительного канала, что служит прямым показанием для его включения в комплексную терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов и энтероколитов. Этому так же способствуют регенеративные свойства кверцетина, которые проявляются в ускоренном заживлении поверхностных ран и/или эрозий независимо от места их расположения и механизма происхождения.

Материалы и методы. Для реализации поставленных задач свои исследование мы провели в Бухарской областной многопрофильной клинической больнице в отделение ревматологии, для этого нами было отобрано 42 больных с различными ревматологическими заболеваниями которые принимали ГКС в возрасте от 25 до 50 лет, и эти больные были разделены на 2 группы : первая группа больных состоявших из 20 больных принимали только ГКС , а вторая группа больных состоявших из 22 больных принимали ГКС в комплексе с кверцетином по 80 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней (последующим продолжением до 8 недель)

Результаты. Из общего количества 22 больных 2 группы у 18 (82%) из них результаты комплексной терапии ГКС с кверцетином оказались удовлетворительными. В результате обследования у больных первой группы принимавших только ГКС побочные действие со стороны ЖКТ составляла в 1,5 раза больше чем у больных второй группы и эффективность ГКС было 1,5 раза больше чем у первой группы.

Выводы. Полагаясь на предварительные данные настоящего исследования можно заключить, что применение кверцетина позволяет уменьшить негативное влияние стероидных противовоспалительных препаратов на пищеварительный тракт. Дополнительным плюсом данного назначения является то, что при комбинации препаратов кверцетина с ГКС, противовоспалительное действие последних усиливается.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА УРСОФАЛЬКОМ

Жалолова.В.З., Рахматова М.Р.

*Кафедра Фармакологии и клинической фармакологии
Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан*

Актуальность. Продолжительный прием гормональных средств может сопровождаться нарушением холестерина гомеостаза с последующим развитием билиарного сладжа. Этот термин появился в 70 х годах в англоязычной литературе, что в переводе означает «грязь», «муть».

Цель исследования. Изучить эффективность терапии урсофальком билиарного сладжа. у лиц с продолжительным приемом гормональных средств.

Материалы и методы. Для разрешения поставленных задач были изучены результаты исследования клиничко – эхографических признаков БС у 51 больных в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст 35,0±5,6) на фоне применения урсотерапии. В качестве

холелитолитического препарата применялся урсофальк в капсулах по 250 мг, в дозе 10 мг/кг массы тела, ежедневно в ночное время. Все больные были распределены на 2 группы, репрезентативные по средним показателям возраста, ИМТ (индекс Кетле), форме билиарного сладжа. и т.д. В первую группу (основная) вошли данные клинико – эхографического исследования 26 больных билиарного сладжа, у которых в прошлом имели места неоднократные эпизоды длительного приема различных видов гормональных средств. Вторую – контрольную группу составили результаты клинико – эхографического исследований 25 больных билиарного сладжа, у которых в прошлом отсутствовали эпизоды приема гормональных средств.

Результаты. Из общего количества 26 больных основной группы у 20 (79%) из них результаты терапии урсофальком оказались удовлетворительными. В то же время по выраженности подобные показатели больных контрольной группы явно уступали таковым данным пациентов основной группы. Так, из общего количества 25 больных контрольной группы лишь у 12 (48%) из них были выявлены положительные результаты терапии урсофальком.

Выводы. Полагаясь на предварительные данные настоящего исследования можно заключить, что преимущественная эффективность терапии урсофальком у больных основной группы связана как с качеством терапии, так и своевременной остановкой приема гормональных средств, нередко индуцирующих формирования билиарного сладжа..

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Исмагилов И.Р., Гараева Л.А.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Актуальность. Болезни сердечно-сосудистой системы занимают первую строчку среди причин смертности в России. [1] Большинству пациентов, имеющих данную патологию, показано хирургическое лечение. [2] При этом, несмотря на внедрение самых современных методов в кардиохирургии, остается ряд нерешенных вопросов в послеоперационном периоде. Это снижение толерантности к нагрузке, высокая частота послеоперационных осложнений, снижение способности к социализации и самообеспечению, что в сумме ведёт к снижению качества и длительности жизни.

Полноценная реабилитация больных после кардиохирургических вмешательств ставит перед собой цель предотвратить последующие сердечно-сосудистые осложнения, снижение смертности и частоту госпитализаций. [3]

Кардиореабилитация это скоординированный комплекс мероприятий, проводимых мультидисциплинарной бригадой до и после оперативных вмешательств, а также в течение продолжительного времени после них, целью которых является повышение толерантности к нагрузке, предотвращение прогрессирования повторных коронарных событий, снижение длительности и частоты госпитализаций, а также частоты осложнений, снижение беспокойства и депрессий, связанных с ограничениями, контроль факторов риска, - что приводит к повышению качества жизни, увеличению ее продолжительности и увеличению количества пациентов, возвращающихся к труду.

Таким образом, распространенность кардиореабилитационных мероприятий повышает свою значимость. А это в свою очередь требует все более глубокого и тщательного изучения существующих, и разработки и внедрения новых методик реабилитации кардиохирургических пациентов. [4]

Одними из наиболее значимых параметров, описывающих состояние пациента в послеоперационном периоде, являются переносимость физической нагрузки и субъективная оценка собственного самочувствия [5].

Цель исследования. Изучить эффективность кардиореабилитационных мероприятий у пациентов, находившихся на лечении в ГАУЗ «МКДЦ» и имеющих кардиохирургическую патологию. [6]

Методы и материалы. Обследованы 110 человек, находившихся на лечении в Кардиохирургическом отделении №1 и №2 ГАУЗ «МКДЦ» в период с 01/11/19 по 01/02/2020, из них мужчин – 57 (51,8%), женщин – 53 (48,18%), в возрасте от 45 до 80 лет (средний возраст 63 года), имевших кардиохирургическую патологию (клапанное поражение сердца (46%), поражение сосудов (39%), сочетанное поражение вышеуказанных патологий (13%), новообразования сердца (1%)). Всем пациентам проводился стандартный клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Помимо этого, всем пациентам производили ЭхоКГ и КАГ. Пациентам было показано оперативное вмешательство на открытом сердце (КШ, АМШ, МКШ, ангиография со стентированием и баллонной ангиопластикой, протезирование клапанов, удаление новообразований - на искусственном кровообращении (78%) и работающем сердце (22%)), а также комплекс предоперационных и постоперационных кардиореабилитационных мероприятий - прием и консультация специалистов мультидисциплинарной бригады (кардиолог-специалист по реабилитации, невролог-специалист по реабилитации, диетолог, психолог, инструкторы физиотерапевтического профиля), которые осуществляли коррекцию физической нагрузки, диеты, использование дыхательного тренажера и кардиотренажера с изучением основных показателей гемодинамики, ЭКГ, лабораторных данных, рентгенографических исследований и оценкой состояния здоровья в том числе по шкалам Ренкин, Ривермид, ВАШ и опросникам САН [7] (на момент поступления и на момент выписки), EQ-5D, HADS A, HADS D, а также с проведением теста с шестиминутной ходьбой [8]. Описанные выше исследования, осмотр и консультация проводилась до оперативного вмешательства, через 3-4 суток после операции и при выписке. В группу контроля вошли 50 человек, которым не проводились кардиореабилитационные мероприятия. Для статистической обработки была использована программа Statistica 12.0.

Результаты. Для анализа эффективности реабилитационных мероприятий проводилась сравнительная оценка динамики показателей по опроснику САН и результатов теста с шестиминутной ходьбой. Оценка показателей по опроснику САН проводилась отдельно по показателям самочувствия, активности и настроения с подсчетом разницы «дельта» между показателями на момент поступления и выписки из стационара. Так, средний прирост показателей самочувствия составил ΔC_o 1,008 ($p < 0,05$) в опытной группе и ΔC_k 0,789 ($p < 0,05$) в контрольной группе. Увеличение среднего показателя активности в опытной группе и в контрольной группе составило, соответственно, ΔA_o 0,338 ($p < 0,05$) и ΔA_k 0,316 ($p < 0,05$). Прирост среднего показателя настроения составил ΔH_o 1,789 ($p < 0,05$) в опытной группе и ΔH_k 0,738 ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Тест с шестиминутной ходьбой проводился по стандартному протоколу за день до выписки однократно. В группе контроля среднее значение результатов теста составило 405 метров ($p < 0,05$), а в группе сравнения 348 метров ($p < 0,05$).

Обсуждение и выводы. Таким образом, включение кардиореабилитационных мероприятий с участием мультидисциплинарной бригады в терапию пациентов на плановом кардиохирургическом лечении приводит к увеличению показателей настроения пациентов на момент выписки (ΔH_o 1,789, $p < 0,05$, разница с контрольной группой 1,051). При этом показатели активности и настроения в группах контроля и сравнения существенно не различались.

В то же время средние показатели теста с шестиминутной ходьбой были значимо выше (на 15%) в группе пациентов, проходивших дополнительные реабилитационные мероприятия.

Список литературы

1. Сведения о числе умерших по основным классам причин смерти за 2018 год. Росстат. // Федеральная служба государственной статистики. URL: https://www.gks.ru/free_doc/2019/demo/edn01-19.htm (дата обращения: 02.02.2020).
2. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 2014 // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 118. — С. 11-81.
3. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. // КардиоСоматика. . — 2016. — № 7. — С. 5-71.
4. Carrel T. Optimal timing of rehabilitation after cardiac surgery: the surgeon's view // Eur Heart J. — 1998. — № 19. — С. 38-41.
5. M. Mendes. Is There a Role for Cardiac Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Grafting? // Circulation. — 2016. — № 133. — С. 2538-2543.
6. What is new in rehabilitation following cardiac surgery? // ESC. URL: [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/News/what-is-new-in-rehabilitation-following-cardiac-surgery](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/News/what-is-new-in-rehabilitation-following-cardiac-surgery) (дата обращения: 02.02.2020).
7. Carl R. Rogers, Rosalind F. Dymond. Psychotherapy and personality change. — Chicago : University of Chicago Press, 1954. — 349 с.
8. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению сердечной недостаточности (III пересмотр) / Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревитшвили А.Ш. // ОССН. - М., 2010. - С.22.

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЗНАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ОСТЕОАРТРОЗ НА ПРИЁМ ЛЕКАРСТВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Шарафутдинов Н.И., Габидуллина Л.Р.

*ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Научный руководитель – д.м.н., профессор Шулаев А.В.*

Остеоартроз – заболевание имеющее большую распространённость среди населения и зачастую, из-за сильного болевого синдрома, приводящее к инвалидизации. По мнению многих авторов, остеоартрозом страдают от 10 до 13 % россиян (Коновалов С.С., 2000; Галушко Е.А., Фоломеева О.М., Эрдэс Ш.Ф. 2010). При этом 33,3% приходится на поражение коленного сустава, на тазобедренный 42,7% (Стасевич Н.Ю., Саркисов К.А. 2015)

Одним из важных принципов лечения ОА становится привлечение самих пациентов к участию в собственном оздоровлении и повышение их осведомленности о данном заболевании. (Насонова В.А., Эрдес Ш. О 2000 г.) При этом, одним из факторов, позволяющих уменьшить выраженность проявлений остеоартроза, является своевременное обращение пациентов за медицинской помощью. (С.С. Якушин, С.П. Филоненко, 2001)

Цель: оценка степени влияния знаний пациента с остеоартрозом на приём лекарств и развитие заболевания.

Материал и методы исследования:

Было проанализировано 50 анкет, которые заполняли пациенты с заболеванием ОА, проживающие в Республике Татарстан, и на момент опроса находящиеся на стационарном лечении в медицинских организациях (БСМП г. Набережные Челны, ГАУЗ ГКБ №7 г. Казань и ГАУЗ РКБ МЗ РТ).

Методы исследования: описательное наблюдение.

Результаты исследования:

Основываясь на результатах исследования, полученным благодаря опроснику уровня знаний о заболевании остеоартроз (где 9 – это полное отсутствие знаний, а 27 наиболее полное знания) и опросника SF-36, определяющего качество жизни пациента посредством изучения общих показателей «Физический компонент здоровья» (РН) и «Психологический компонент здоровья» (МН) (где 100 представляет полное здоровье, а 0 полное отсутствие), нам удалось выяснить, что средний показатель РН у опрошенных составил $32,3 \pm 1,6$, показатель МН – $37,4 \pm 1,6$, а уровень знаний $17 \pm 1,1$. При этом, мы выявили корреляцию между набранными баллами по уровню знаний и показателями качества жизни ($r=0,63$, $p=0,05$).

Из всех опрошенных 21 (42%) отметили, что знают достаточно полную информацию о необходимости лекарственных препаратов при лечении остеоартроза. При этом 19 (38%) человек указали, что знают о правилах приёма лекарственных средств при своём заболевании, но в то же время, 8 (16%) человек отметили, что иногда нарушают схему лечения, прописанную врачом.

Таким образом, полученные предварительные результаты пилотного исследования показали недостаточный объём знаний пациентов в вопросах о том, как должно проходить лечение имеющегося у них заболевания. При этом удалось выявить корреляцию между качеством жизни и уровнем знаний, который показал, что чем больше пациент знает о своём заболевании, тем лучше ему удастся купировать проявления болевого синдрома.

Всё вышеизложенное определяет необходимость разработки и реализации новых подходов в проведении организационно-профилактических мероприятий, направленных на повышение санитарной грамотности пациентов с ОА.

КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ФП) В УСЛОВИИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ИК)

Сунгатуллин М.А.^{1,2}, Абдульянов И.В.^{1,2}

¹ КГМА-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

² ГАУЗ «МКДЦ»

Научный руководитель – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Абдульянов И.В.

Актуальность: Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца и встречается от 0,4 до 2% населения [1,2,3]. Этим заболеванием страдают 1—2 % общей популяции, и этот показатель растёт в последние годы и вероятно будет увеличиваться в ближайшие 50 лет в связи со старением населения [2,4,5].

Чаще всего ФП сочетается с ревматическими пороками сердца, ИБС, гипертонической болезнью, гипертрофической и обструктивной кардиомиопатиями [2,3]. Из всех приобретенных пороков сердца наиболее часто ФП, как осложнение, наблюдается при патологии митрального клапана (МК) и встречается у 40–60% пациентов при хирургическом лечении МК, и является фактором риска смерти [4,5,6,7,8]. В послеоперационном периоде ФП сохраняется более чем у 80% пациентов, особенно у пациентов с длительностью ФП более года и размерах левого предсердия (ЛП) более 6 см [6].

Причиной возникновения ФП является структурное поражение ткани левого и правого предсердий, а поддерживающими ФП являются один или несколько эктопических очагов, расположенных в устьях легочных вен (ЛВ) и задней стенке левого предсердия [12,13,14].

В результате ФП является основной проблемой в здравоохранении, она ассоциируется с повышенным риском развития инсульта, сердечной недостаточностью, что способствует

инвалидизации и снижению качества жизни населения, также приводит к увеличению смертности в 2 раза [10,11,12].

Основоположниками в развитии хирургического лечения ФП, стали G. Guiraudon и соавт. в 1985 г., ими была предложена операция “коридор”, смысл которой заключался в создании изолированной проводящей полосы миокарда от синусового узла до АВ соединения [16]. Затем J.Сох разработал операцию “Maze” или “лабиринт”, которая заключалась в нанесении разрезов и их сшивании в левом и правом предсердиях [17]. Результаты хирургического лечения оценены на сроках 24±5 месяцев – у 70 - 80% пациентов было удержание синусового ритма [17]. На основании полученных результатов позже ими была предложена методика нанесения линий повреждений при помощи радиочастотной энергии в проекции левого и правого предсердий и легочных вен [18].

Цель исследования: оценка сохранения синусового ритма после сопутствующей процедуры хирургического лечения фибрилляции у пациентов при лечении клапанной патологии сердца.

Материал и методы: Было проведено проспективное, рандомизированное исследование, куда были включены 217 пациентов с клапанной патологией сердца и пароксизмальной, персистирующей формой ФП госпитализированные в ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр г. Казани в период с 2011 – 2019 гг. Средний возраст пациентов составил - 57±5 лет, по гендерному разделению преобладали пациенты женского пола – 116 (53,4%). Всем пациентам было выполнено протезирование или пластика клапанов сердца *механическим протезом* Мединж-2 заменены (аортальный клапан – 7 (7,3%), митральный – 89 (92,7%)) всего – 96 (44,2%), *биологическим протезом* Carpentier-Edwards (аортальный клапан – 4 (8,3%), митральный клапан – 39 (81,2%), трикуспидальный клапан (5 (10,4%)) всего – 48 (22,1%), *пластика клапанов* (митрального клапана 76 (95%), трикуспидального клапана 8 (4 (5%)) всего – 80 (36,8%) в условиях ИК и ФХКП. Радиочастотная изоляция миокарда левого и правого предсердия и легочных вен проводилась по общепринятому протоколу – Maze IV.

Результаты и обсуждение: В раннем послеоперационном периоде отмечалось восстановление синусового ритма у 184 (84,7%) пациентов. Имплантация ЭКС выполнена в 9 (4,14%) случае. Оценка результатов исследования на сроках 22±5 мес. после проведения хирургического лечения отмечает сохранение синусового ритма у 158 пациентов из исследуемой группы, что составило 72,8%.

Выводы: Радиочастотная абляция долгосрочно обеспечивает сохранение синусового ритма при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий и патологией митрального клапана.

Список литературы:

1. Go A.S et al., Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study/ Clinical Cardiology/2001; 285(18):2370-2375
2. Roy D. Et al., Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure/The new England journal of medicine/2008; 358:2667-2677
3. Feinberg W.M. et al., Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation Analysis and Implications/ Arch Intern Med. 1995; 155(5):469-473.
4. Fulgeman M.Y., Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis/ The American Journal of Cardiology/ Vol. 54, Issue 6, 1984, P. 617-619
5. Chua L.Y. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation/The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery/ Vol. 107, Issue 2, P. 408–415
6. Large S.R. Spontaneous cardioversion and mitral valve repair: a role for surgical cardioversion (Cox-maze)/European Journal of Cardio-Thoracic Surgery/ Vol. 11, Issue 1,1997, P. 76–80
7. Guang Tong, Hao Yu, Xuan Zhou, Ben Zhang, Shenghui Bi, Lin Luo, Tao Yan, Xianyue Wang, Hua Lu, Tao Ma, Xiaowu Wang, Zhongchan Sun, Weida Zhang. (2018) Concomitant

- surgical atrial fibrillation ablation is safe and efficacious in patients undergoing double valve replacement – A cohort study. *International Journal of Surgery* 57, 54-59.
8. Camilla Skals Engelsgaard, Kenneth Bruun Pedersen, Lars Peter Riber, Peter Appel Pallesen, Axel Brandes. (2018) The long-term efficacy of concomitant maze IV surgery in patients with atrial fibrillation. *IJC Heart & Vasculature* 19, 20-26.
 9. Wolf P. A. et al., Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study/1996; 27:1760-1764
 10. Go A.S et al., Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study/ *Clinical Cardiology*/2001; 285(18):2370-2375
 11. Camm A.J. et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation/ *European Heart Journal*/ Vol. 33, Issue 21, 2012; P. 2719–2747
 12. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий / *Анналы аритмологии*./2005; № 2. С.49- 67.
 13. Ревешвили А.Ш., Имнадзе Г.Г., Любкина Е.В. Особенности клинической электрофизиологии легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / *Вестник аритмологии*/ 2003, №34, с. 5-10.
 14. Ревешвили А.Ш., Серов Р.А., Имнадзе Г.Г. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*, 2003, №34, с. 44-49.
 15. Arentz Th, Weber R, Burkle G et al. Small or Large Isolation Areas Around the Pulmonary Veins for the Treatment of Atrial Fibrillation?: Results From a Prospective Randomized Study / *Circulation* 2007;115;3057-3063
 16. Cox J.L, Canavan T.E., The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation./ 1991; 101(3):406-426
 17. Cox J.L., Boineau J.P., Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation./ *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*/1995; Vol. 110, Issue 2, P. 473–484
 18. Cox J.L: The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. J /*Thorac Cardiovasc. Surg.*/ 1991; 101(4):584-592

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ФЕМИБИОНА

Кадысева Э.Р. ¹, Кулагина Л.Ю. ^{1,2}, Нигмедзянова А.З. ^{1,2}, Максимов М.Л. ^{1,2}

¹ ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

² КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Цель исследования. Анализ нежелательной побочной реакции на фоне длительного применения БАДа.

Материалы и методы. Проспективный анализ медицинской карты стационарного больного.

Результаты. Пациентка Х., беременность 33 недели, поступила в перинатальный центр по СМП с жалобами на сильный кожный зуд по всему телу, а также на периодические боли в правом подреберье. Впервые кожный зуд появился на 28 неделе беременности, на сроке 33 недели кожный зуд усилился. Биохимический анализ крови 12.01.2020г: АЛТ-370 ед/л, АСТ-446 ед/л, Общий билирубин-18 мкмоль/л, ЛДГ-409 ед/л. Предварительный диагноз: Беременность 33 недели. Хронический гепатит неясной этиологии. Анемия средней тяжести.

Из анамнеза: с июля 2020 г по рекомендации гинеколога по месту жительства принимала Фемибион (витаминный комплекс: Витамины С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В12, фолаты, фолиевая кислота, йод, биотин и вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (наполнитель), гидроксипропилцеллюлоза (наполнитель), мальтодекстрин, гидроксипропилметилцеллюлоза (глазирователь), крахмал кукурузный, гидроксипропилцеллюлоза (глазирователь), титана диоксид (краситель), глицерол (регулятор кислотности), магниевые соли жирных кислот, железа оксид (краситель)) по 1 капсуле 1 р/д (610 мг) без перерыва. В печени синтезируются многие факторы свертывания крови, а при повреждении печени возрастает угроза геморрагических нарушений, встал вопрос о срочном родоразрешении, ввиду опасения риска кровотечения во время родов. Врачом клиническим фармакологом произведена отмена БАДа. На фоне инфузионной терапии Sol.Glucosae 5% 400 мл в/в кап 1 р/день и приема урсодезоксихолевой кислоты(Урсосан) 250 мг 3 р/д внутрь у пациентки постепенно в течение 6 дней начали снижаться показатели АЛТ до 186 и АСТ до 106. Своевременная отмена БАДа и назначенное лечение позволило стабилизировать состояние пациентки и продлить беременность до 37 недель.

Выводы. Таким образом, бесконтрольное и длительное применение БАДов может привести к неблагоприятным побочным реакциям, тем более действие БАД на плод во время беременности вопрос не изученный. Необходимы совместные усилия врачей и органов здравоохранения по выявлению новых случаев нежелательной реакции и просвещению населения о рисках применения биологически активных добавок. Данный пилотный анализ будет продолжен.

Список литературы

1. Учебник «Клиническая фармакология» под ред. академика РАН Кукеса В.Г., проф. Сычева Д.А. – 5-е изд., перераб. и доп. - Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1056 с.
2. «Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок»/М.Л.Максимов, С.А.Симакова/ НПЖ Безопасность и риск фармакотерапии 2018.-68-77 с
3. «Биологически активные добавки к пище, как основа фармаконутрициологии»/ А.А.Спасов, И.В.Ивахненко, Н.А.Гурова// Доклад кафедры фармакологии ВМА.-2001.
4. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: метод.реком. /Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития – М.,2015 .-22 с
5. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения./ Д.А.Сычев (ред.)/ учебник пособие. 2-е изд., испр. и доп.-СПб.: ЦОП «Профессия»,2018.-272с.,ил.
6. Национальное руководство по клинической фармакологии (Серия «Национальные руководства»)/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.К. Лепехина, В.Г. Кукеса, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, (2014) – 976 с.

Редакторы:
Максимов Максим Леонидович
Юсупова Наиля Зуфаровна
Шикалева Анастасия Алексеевна

Сборник тезисов
III Всероссийской научно-практической
конференции с международным участием
«Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!»

ISBN 978-5-6044637-9-6



Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета

Подписано в печать 21.05.2020 г.
Формат 60x84¹/₈.. Печатных листов 30,75.
Бумага офсетная, тираж 300. Заказ А-58.

Отпечатано в



г. Казань, ул. Муштары, 11, тел. 259-56-48.

E-mail: meddok2005@mail.ru