

БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал. Основан в 2005 году
Научным центром биомедицинских технологий РАМН

Главный редактор

Н.Н. Каркищенко,
академик РАРАН, член-корреспондент РАМН

Редакционный совет:

Dr. Hans-W. Ackermann, профессор (*Канада*)
И.П. Ашмарин, академик РАМН (*Россия*)
Dr. Iorgen Backmen, профессор (*Германия*)
В.А. Быков, академик РАМН и РАСХН (*Россия*)
Витан Влахов, профессор (*Болгария*)
Dr. Ralf Edwards, профессор (*Швеция*)
В.Н. Гурин, академик НАН (*Беларусь*)
А.А. Кубатиев, академик РАМН (*Россия*)
Р. С. Кузденбаева, академик НАН (*Казахстан*)
В.Г. Кукес, академик РАМН (*Россия*)
В.К. Лепахин, член-корреспондент РАМН (*Россия*)
Michael Orme, профессор (*Великобритания*)
М.А. Пальцев, академик РАН и РАМН (*Россия*)
К.В. Судаков, академик РАМН (*Россия*)
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (*Россия*)
Dr. Solemene Umberto, профессор (*Италия*)

Редакционно-издательская группа:

Е.В. Брайцева, Е.В. Иванова, Г.Д. Капанадзе,
Е.Л. Матвеенко, Ю.С. Макляков, А.М. Малашенко,
О.И. Степанова, В.В. Хоронько, Е.Ф. Шмидт

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324,
09.06.2005 г.

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва,
Малый Казенный пер. 5, стр. 1
res.c.bmt@mail.ru
Тел.: 561-52-64, 917-32-17

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

<i>Н.Н.Каркищенко</i> Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии	5
ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ	
<i>В.А.Батурина, Е.В. Щетинина</i> Региональные аспекты рациональной антибиотикотерапии	24
<i>А.Т.Бурбело, Н.В.Добрынина</i> Фармакоэпидемиологическая оценка диагностики и эффективности антибиотикотерапии внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей	26
<i>И.А.Дородных, Г.С.Маль, М.А.Альменко</i> Фармакоэкономические исследования в обеспечении рационального и безопасного применения кардиологических препаратов выездными бригадами скорой медицинской помощи.....	28
<i>Ю.А.Дружиловская, А.Н.Яворский</i> Сравнительный анализ рейтинга лекарственных препаратов на мировом фармацевтическом рынке в 2005 году.....	29
<i>Д.Ш.Дубина</i> Предписания лекарственных средств при аллергическом рините у детей	30
<i>Д.Ш.Дубина</i> Структура реализации антиаллергических препаратов	32
<i>В.В.Карпов, С.А.Плескачев, Н.Г.Абаева, Л.Г.Дисенбаева</i> Фармакоэкономические аспекты эрадикационной терапии <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированных гастродуоденитов у детей	33
<i>Е.В.Колодийчук, М.В.Дерева, И.В.Терентьева</i> Фармакоэпидемиологическая оценка использования антиангинальных средств у мужчин и женщин больных ИБС	35
<i>Е.В.Колодийчук, Т.Е.Малашенкова</i> Взаимосвязь сенсибилизации к условно-патогенным грибам и непереносимостью антибактериальных препаратов природного происхождения	37
<i>А.Ю.Куликов, В.А.Поливанов</i> Об актуальности проведения фармакоэкономических исследований стоимости эффективных расстройств депрессивного спектра в Российской Федерации	39
<i>И.С.Крысанов</i> Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к фармакотерапии неходжкинских лимфом.....	40
<i>А.В.Ломакин</i> Оптимизация лекарственной помощи больным полирезистентным туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований.....	41
<i>В.Н.Нечипуренко, Н.В.Юпасевичский, И.В.Елхов</i> Роль формулярных и типовых клинико-фармакологических статей в выборе и назначении лекарственных средств лечащим врачом городской многопрофильной больнице	42
<i>Н.В.Плюснина, Р.И.Ягудина, Г.А.Клясова</i> Ретроспективный анализ эффективности лекарственной терапии инвазивного аспергиллеза на примере лечения больных гемобластозами лекарственными средствами (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, вориканозол, каспофунгин)	43
<i>О.В.Раснюк, В.А.Раснюк, С.И.Богословская, Е.В.Лучинина</i> Дифференцированная терапия ранних форм сифилиса препаратами пенициллинового ряда и их фармакоэкономическая оценка	44
<i>В.В.Рощепкин, С.И.Богословская, Е.В.Лучинина, Т.В.Шелехова, А.Н.Леванов</i> Фармакоэкономический анализ терапии остеопороза при лимфоме Ходжкина	45
<i>Н.Б.Сидоренкова, А.В.Манукян</i> Фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии в Алтайском крае	47
<i>Е.В.Слободенюк, С.В.Дьяченко</i> Фармакоэпидемиологические аспекты сердечно-сосудистой патологии в Дальневосточном регионе	49
<i>А.Г.Толкушин, Р.У.Хабриев, Т.Н.Мусеева, Р.И.Ягудина</i> Анализ ассортимента и частоты назначения лекарственных средств, применяемых для вспомогательной фармакотерапии лимфогранулематоза	50
<i>О.В.Филиппова, Г.И.Зимарин, Е.А.Назаренко., Л.В.Ярилова, Н.П.Бутовичкова</i> Фармакоэкономическая оценка применения клафорана и его дженериков в условиях хирургического стационара	51
<i>М.Ш.Хуцишвили</i> Анализ потребления нестероидных противовоспалительных препаратов при оказании скорой и неотложной помощи населению Правобережного района РСО-Алания в 2001 и 2005 гг.....	52
<i>М.Ш.Хуцишвили</i> Фармакоэпидемиология нестероидных противовоспалительных препаратов	52

при стационарном лечении больных.....	53
<i>В.Н.Чернов, Н.П.Шевченко, О.Г.Ни</i> Роль микробиологического мониторинга в разработке схем эмпирической антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций	55
<i>М.С.Шейфер, И.А.Стромило, Е.М.Новикова</i> Задачи врача клинического фармаколога в психиатрической больнице	56
НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	
<i>О.Л.Дегтярев, А.Н.Лопатин, В.Н.Ситников, М.В.Турбин, В.Л.Морозов</i> Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении посттравматического свернувшегося гемоторакса	57
<i>Н.В.Дроботя, Э.Ш.Гусейнова, В.В.Калтыкова, Н.С.Долтмуразиева</i> Прогностическое значение пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ИБС.....	59
<i>А.Г.Иванов, В.В.Красулин, Ю.В.Терентьев</i> Сопоставление результатов оперативного лечения недержания мочи с применением мобилизованного и немобилизованного участков передней стенки влагалища	60
<i>Н.С.Ляхова, А.В.Арлыт, М.И.Иващев</i> Сравнительная характеристика влияния густого экстракта настойки боярышника и фракции шрота на гемодинамику	62
<i>А.Л.Ураков, Т.Б.Карлова, В.И.Шахов</i> Особенности перемещения таблеток внутри желудка при его промывании.....	63
<i>А.Л.Ураков, Н.А.Уракова</i> Использование закономерностей гравитационной внутривлагалищной фармакокинетики лекарственных средств для управления процессом их перемещения внутри полостей	64
<i>Н.А.Уракова, Н.В.Соколова</i> Моделирование процессов перемещения лекарств, вводимых в полость матки	66
<i>М.Ф.Черкасов, И.А.Лазарев, А.А.Помазков, Е.П.Сулимов, А.Д.Харагезов, Л.В.Узунян, А.Б.Ефимов, Г.Б.Самойленко</i> Анализ результатов использования аппарата Liga Sure при оперативном лечении хронического геморроя	68
<i>М.Ф.Черкасов, Д.А.Смирнов, Ю.М.Старцев, В.С.Грошилин</i> Ведение послеоперационного периода при видеоэндоскопическом лечении доброкачественных интрамуральных опухолей пищевода и желудка	69
<i>В.Н.Чернов, А.В.Родаков</i> Особенности нутритивной поддержки больных с хирургической абдоминальной инфекцией	71
<i>Н.Г.Филиппенко, Г.С.Маль, С.В.Поветкин</i> Использование методов математического моделирования и нейросетевого анализа в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы	73
МОДЕЛИРОВАНИЕ В ФАРМАКОЛОГИИ И БИОМЕДИЦИНЕ	
<i>Д.С.Баев, Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, М.Ю.Рутман, Е.С.Лукина, И.Ю.Понеделькина</i> Противовоспалительная активность модифицированных гликозаминогликанов	74
<i>А.А.Барчо, Р.И.Бгуашева, И.Ю.Малова, В.О.Савенко, А.В.Савенко, А.Парталян, М.Арушанян</i> Влияние супероксиддисмутазы и мексидола на морфо-функциональную активность надпочечников при реперфузионном синдроме	76
<i>В.А.Батурина, Э.А.Манвелян, М.Д.Булгакова</i> Зависимость от пола и времени суток интенсивности галоперидоловой каталепсии у крыс	78
<i>Р.И.Бгуашева, А.А.Барчо, В.П.Галенко-Ярошевский</i> Возможности фармакологической защиты внутренних органов брюшной полости и скелетных мышц в условиях реперфузионного синдрома	80
<i>А.С.Белоус, Т.Г.Покровская, М.В.Покровский, В.И.Кочкаров, Е.Б.Артюшкова, Л.В.Корокина, М.В.Корокин</i> Применение препарата «Импаза» для коррекции эндотелиальной дисфункции	82
<i>М.А.Додохова, Е.А.Пионтек</i> Влияние детоксиканта порфирина Z на уровень восстановленного глутатиона при попадании в организм оловоорганического соединения	83
<i>В.Н.Каркищенко, В.В.Мартынов</i> Фармакология, генополиморфизм и клонирование генов NAT у человека и животных-моделей.....	85
<i>М.В.Корокин, А.М.Носов, Т.Г.Покровская, Е.Б.Артюшкова, М.В.Покровский, В.И.Кочкаров</i> Коррекция эндотелиальной дисфункции с использованием фитоэстрогенов из культуры клеток растения <i>Dioscorea Deltoides</i>	87
<i>Л.В.Корокина, В.Г.Граник, В.А.Макаров, В.И.Кочкаров, Е.Б.Артюшкова, Т.Г.Покровская,</i>	

<i>М.В.Покровский, А.И.Маяков, М.С.Брусник</i> Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции при использовании синтетических доноров оксида азота.....	90
<i>В.В.Кузьменко, О.В.Филиппова, М.В.Кочетов</i> Коррекция избыточной активности перекисного окисления липидов как одного из этиологических факторов хирургического стресса препаратором мексидол в эксперименте.....	92
<i>А.А.Кулаков, Ж.А.Ашуев, Г.Д.Катанадзе</i> Использование мини-свиней в дентальной имплантологии	94
<i>С.П.Матуя, М.В.Рудковский</i> Перспективы применения метода многомерного шкалирования при осуществлении электроэнцефалографического мониторинга психофармакотерапии	95
<i>Е.А.Морозова, А.В.Болкунов, М.П.Долгих, Т.Г.Толстикова, Э.Э.Шульц</i> Новые перспективные анальгетики.....	98
<i>С.А.Овчар, Ю.С.Макляков, Ю.А.Калмыкова, Е.В.Иванова</i> Биохимические аспекты регенераторной активности новых производных пиримидина	100
<i>Д.В.Пашков, Е.Б.Артюшкова, М.В.Покровский, А.Д.Мясников, В.Т.Дудка, Б.С.Суковатых, Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, Л.В.Корокина, М.В.Корокин</i> L-аргинин в фармакологической коррекции ишемии конечности	103
<i>А.Г.Пирцхелани, Н.А.Пирцхелани, Г.А.Пирцхелани, Н.В.Мамаладзе</i> Влияние α-токоферола и плаферона на нарушение хромосом и интерфазных ядер индуцированных бордской жидкостью	105
<i>Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, М.В.Покровский, Л.М.Даниленко, Е.Б.Артюшкова, В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова, Ю.П.Клявс, М.М.Корнеев, М.С.Брусник</i> Исследование эндотелиопротективного эффекта L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном.....	107
<i>А.А.Помазков, М.Ф.Черкасов, И.А.Лазарев, Е.П.Сулимов, А.Д.Харагезов, Л.В.Узунян, А.Б.Ефимов, Г.Б.Самойленко, Л.П.Полякова</i> Морфологическое обоснование применения двухэтапного способа формирования толсто-толстокишечного анастомоза в эксперименте	109
<i>А.О.Ревякин</i> Структура химуса и энтеральный обмен минеральных элементов в желудочно-кишечном тракте коз и кроликов	111
<i>О.И.Степанова, Н.А.Онищенко, Э.Х.Абдраширова, Е.А.Степанова, Л.А.Конопленко, Т.В.Галахова, Т.Б.Бескова, В.А.Зайденов</i> Использование мононуклеарной фракции клеток аллогенного костного мозга мышей B10.GFP для терапии сахарного диабета типа II на мышах линии C57BL/KsJYdb/+	113
<i>Г.З.Суфианова</i> Исследование возможности фармакологического предупреждения повреждения нервной ткани на модели гипертензионно-гидроцефального синдрома у крыс.....	114
<i>Т.Г.Толстикова, И.В.Сорокина, А.О.Брызгалов, Г.И.Лифшиц, М.В.Хвостов</i> Использование подхода комплексообразования с глицерризиновой кислотой для создания новых кардиотропных средств.....	115
<i>И.Н.Тюренков, М.Н.Багметов, В.В.Епишина, В.М.Берестовитцкая, О.С.Васильева</i> Теоретическое обоснование применения ГАМК-ergicических средств для лечения ишемии мозга	117
<i>Е.С.Черноморцева, М.Т.Гасанов, М.В.Покровский, Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров, Е.Б.Артюшкова, И.В.Степина</i> Влияние современных макролидов на смертность и зону некроза при моделировании острого коронароокклюзационного инфаркта миокарда	119
<i>Е.Ф.Шмидт</i> Инбредные мыши в моделировании эпилептиформных аудиогенных припадков для тестирования противосудорожных препаратов.....	121



ОБЗОРЫ

Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии

Н.Н. Каркищенко

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

Даны генетически обусловленные и экспериментальные модели для оценки острой и хронической токсичности фармакологических веществ, общетоксического действия ксенобиотиков, специальных средств защиты. Приводятся стандартизованные и альтернативные модели оценки острой и хронической токсичности, альтернативные батареи тестов и основные стратегии токсикокинетики, токсикопротеомики, токсикогеномики, а также подходы к компьютерному моделированию токсичности.

Ключевые слова: токсикологические тесты, острая и хроническая токсичность, альтернативные токсикологические модели, токсикокинетика, токсикогеномика, токсикопротеомика, репродуктивная и ювенильная токсикология.

Главной целью тестирования на токсичность является классификация химических средств в соответствии с присущей им токсичностью в соответствии с директивой EEC (Council Directive 67/548/EEC [10]). Это требование связано с необходимостью защитить здоровье населения при регулярном соприкосновении с потенциально опасными материалами, оценкой токсичности биологически активных веществ, ксенобиотиков, а также потенциальных лекарственных средств и средств медицинского назначения.

Поскольку в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [2] достаточно полно описаны методические рекомендации и указания по использованию традиционных методов оценки общетоксического действия лекарственных средств, мы не будем приводить здесь эти данные. Рассмотрим лишь наиболее перспективные направления оценки токсичности, общепринятые в мировой практике.

NB! Токсичность – это параметры веществ или лекарств, способных при попадании в определенных количествах, обычно превышающих лечебные, в организм человека или животного вызывать их отравление или гибель.

Классификация химических средств дана на основе средней летальной дозы (LD_{50}), определенной как "статистически достоверная доза вещества, от которой может последовать гибель 50% животных экспериментальной группы".

Концепция LD_{50} впервые была введена в 1927 г. для установления токсичности биологически активных компонентов, подобных дигоксину [42]. С того времени и до конца 70-х гг. тест на LD_{50} был раскритикован как с позиций науки, так и с позиций защитников животных [4, 51], и процедура тестирования была модифицирована [51], что позволило снизить моральный ущерб от использования животных [3]. Эта модификация классичес-

кого теста LD_{50} включает процедуру фиксированной дозы (Fixed Dose Procedure – OECD TG 420; [24]) метод определения класса острой токсичности (acute Toxic Class method – OECD TG 423; [25]) и процедуру Вверх-и-Вниз (Up-and-Down Procedure – OECD TG 425; [26]). В 2002 г. был исключен из руководства OECD оригинальный тест (OECD TG 401; [21]).

NB! До настоящего времени не существует полностью отлицензированных альтернативных методов, способных заменить использование животных при определении токсичности.

Список тестов *in vitro*, представленный в этой главе, не может быть применен для оценки токсичности веществ, как единственный метод, но он становится хорошей альтернативой, если включается в ряд других подходов или батарею тестов. Такая стратегия должна включать батарею тестов, изучающих цитотоксичность, метаболизм, токсикокинетику и определение токсичности для отдельных конкретных органов. Валидация альтернативных моделей важна для поиска системных точек в таких экспериментах, как субхроническая токсичность и развивающаяся и репродуктивная токсичность. Мультицентровые оценки цитотоксичности *in vitro* (Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity –MEIC) показало, что тесты на определение цитотоксичности дают приблизительно одинаковые результаты в отношении действия веществ на клеточные культуры, их рост и жизнеспособность [50]. Анализ данных MEIC также показал, что в ряде случаев более предпочтительно использовать в тестировании клетки животных и человека [16].

Классические и стандартизованные модели

Определяющим принципом при оценке острой токсичности является минимизация количества животных при исследовании химических,

биологических или минеральных соединений. Общепринятый прием оценки LD₅₀ в соответствии с Системой глобальной гармонизации (Globally Harmonised System – GHS; [43]), предусматривает интервалы достоверности, ранжирования и классификации субстанции. Базовым методом является процедура фиксированной дозы, с общепринятым обозначением TG 420 (Test Guideline, Руководство по тестам), для условий перорального введения веществ.

NB! Острая токсичность – это когда введенное в однократной или многократных дозах в течение 24 ч вещество нарушает функции, морфологическую картину органов, вызывает гибель животных.

В соответствии с тестом TG 420 в исследование включают группы животных, предпочтительно одного пола, обычно самок, получающих дозы препарата, в ступенчатой процедуре. Предпочтительный вид грызунов – крыса, проверяемая субстанция вводится в одинарной дозе через желудочный зонд. Допускается дробное введение субстанции небольшими частями, в течение периода не превышающего 24 часа. Используются фиксированные дозы по 5, 50, 300 и 2000 мг/кг, а в отдельных случаях может быть исследована доза в 5000 мг/кг. Первоначальный уровень дозы выбирают, исходя из ожидаемого уровня, при котором наблюдаются сразу несколько симптомов токсичности без причинения явных эффектов отравления или летального исхода, и основанного на данных *in vivo* или *in vitro*. Если такой информации нет, то стартовая доза принимается равной 300 мг/кг. Следующие группы животных могут получать более высокие или низкие дозы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов отравления. Эта процедура продолжается до тех пор, пока не будет определена доза, вызывающая отравление.

Животные наблюдаются ежедневно в течение 14 дней, в течение которых фиксируются изменения кожи и меха, глазных и слизистых мембран, дыхательной, кровеносной, вегетативной и центральной нервной системы, соматомоторной активности и поведения особей. Отмечается явление tremora, конвульсий, слюноотделения, диареи, летаргии, сонливости и комы. В эксперименте должны быть учтены принципы и критерии, включенные в Документ Human Endpoints Guidance Document [23]. Вес каждого конкретного животного, включенного в эксперимент, должен быть определен до и после введения субстанции. Обязательным условием должно быть проведение патоморфологических исследований.

Животные – модели

Выбор животных–моделей для исследований и особенно оценки воздействия различных факто-

ров физического, химического или биологического генеза является ключевой проблемой при планировании, проведении и анализе результатов. В дальнейшем изложении мы будем приводить необходимые материалы для исследователей, которые хотят найти наилучшие способы и формы организации экспериментов. Мы хотели бы обратить внимание на правильность использования этих таблиц. В колонке “исследуемое действие вещества” приводятся модели, ставшие уже классическими при проведении экспериментов, вызванных воздействием фармакологических или иммунотропных средств, химических веществ, воздействия физических факторов. Однако наиболее важными и приемлемыми являются биомодели для исследований, полученные с помощью генетических подходов в создании инбредных, гибридных, конгенных, мутантных, трансгенных, нокаутных и иных линий. Экспериментатор должен руководствоваться собственными целями и задачами при выборе той или иной экспериментальной модели или биомодели [1].

В таблице 1 указывается вид, линия или порода, пол, приемлемые вес и возраст животных.

Мини-свиньи в токсикологии

В течение длительного времени мини-свиньи использовались в фармакологии для решения специфических вопросов, когда не подходили другие виды животных. Из-за их близкого сходства по физиологическим и другим свойствам с человеком, мини-свиньи становятся все более привлекательной моделью в токсикологии. Существует несколько линий мини-свиней (светлогорские, геттингенские, юкатанские, Синклар, Ханфорд и другие). В наших работах в эксперименте использовали светлогорских мини-свиней, полученных в Центре РАМН в 1970-х гг. путем отдаленной гибридизации свиней породы ландрас, вьетнамской породы Й и диких кабанов европейского и азиатского происхождения. В токсикологии мини-свиньи становятся весьма популярными в фармацевтических исследованиях для замещения собак и приматов. Мини-свиньи высоко чувствительны к лекарствам и химическим веществам. Они могут быть использованы в процедурах наблюдения, администрации, для исследований метаболизма или в фармакологических целях, так как имеют преимущества по сравнению с традиционными видами не-грызунов относительно специфического отклика на определенные классы лекарств.

Существуют разновидности высококачественных мини-свиней с известным статусом болезней, которые имеют преимущества перед традиционными видами не-грызунов. Научные, этические, экономические и социологические

Таблица 1.

Генетически обусловленные и экспериментальные модели для оценки острой и хронической токсичности фармакологических веществ, общетоксического действия ксенобиотиков, специальных средств защиты и радиопротекторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодели для оценки общетоксического действия веществ					
Биомодель хлороформного поражения (в минимальных дозах) почек с летальным исходом	Мыши	Линии: A/WySnKl CBA/CaLac CBA/LacY DBA/2JY		30-40 г « « «	3-10 мес. « « «
Биомодель озоновой интоксикации (LD_{100} -34-36 ppm/t)	Мыши	A/WySnKL BALB/cJLac		30-40 г «	3-10 мес. «
Биомодель высокой резистентности к токсическому действию хлороформа	Мыши	C57BL/6J C57L/JY		30-40 г «	3-10 мес. «
Гиперчувствительная биомодель токсического действия трихлорфторметана и других хлор- и фторсодержащих интоксикантов и ксенобиотиков	Хомяки Мыши Крысы Мини-свиньи	Линия: 82...2 BALB/c C57BR/cd WAG, BUF Светлогорские		120 г 30-40 г « 150-200 г 40-50 кг	6-18 мес. 3-8 мес. 3-10 мес. 2-4 мес. 6-18 мес.
Модели для оценки общетоксического действия биологически активных средств и фармпрепаратов	Мини-свиньи Собака Мыши Крысы Кролики	Светлогорские «Английский бигл» гибриды F1(CBA×C57 B1/6J) Аутбредные, Линии Wistar Порода «Шиншилла»		40-50 до 14 кг до 25 г до 250 г до 2,5 кг	8 мес-2 года 8 мес. - 2 года 2-3 мес.
Модели для оценки острой токсичности БАВ и фармпрепаратов	Мыши Крысы	гибриды F1(CBA×C57 B1/6J) Аутбредные, Линии Wistar		18-20 г до 250 г	2-2.5 мес. 2-3 мес.
Модели для оценки хронической токсичности БАВ и фармпрепаратов	Крысы Мини-свиньи Собаки	Аутбредные, Линии Wistar Светлогорские «Английский бигл»		150-200 г 40-50 кг 7-14 кг	2-3 мес. 8 мес. - 2 года 8 мес. - 2 года
Влияние фармпрепаратов, ксенобиотиков, БАВ, кальмантов и инкапсулантов на ЦНС	Мыши Крысы Кошки Мини-свиньи	Гибриды F1(CBA×C57 BL/6J) C57B1/6j Аутбредные Линии Wistar Аутбредные Светлогорские		18-25 г 17-24 г до 250 г 120-200 г 3-5кг 40-50 кг	2-3 мес. 2-3 мес. 2-3 мес. 2-2,5 мес. 1-7 лет 8 мес. - 2 года
Биомодели для исследования антидотов и комплексонов, применяемых для защиты организма от поражающего действия радиоактивных веществ					
Этапы изучения: а. предварительный отбор препаратов (введение изотопа однократно при любой аппликации) б. детальное исследование эффективности	Крысы Мыши Крысы Мини-свиньи Собаки	Аутбредные Аутбредные Аутбредны Светлогорские Аутбредные		180-220г 18-22г 160-250г 40-50 кг 8-12кг	2,5-3 мес. 2-2,5 мес. 2-4 мес. 8 мес. - 2 года 1-7 лет

Продолжение таблицы 1.

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Определение зависимости доза-эффект Исследование с введением фиксированной дозы токсиканта (не менее 2-х животных обоего пола в группе)	Мыши Крысы Кошки Мини-свиньи Собаки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Светлогорские Аутбредные		40-50г 300-350г 3-5кг 40-50 кг 10-25кг	3-10 мес. 5-12 мес. 1-7 лет 8 мес. - 2 года 1-7 лет
Оценка антидотной активности при внутримышечном (внутривенном) поступлении токсиканта	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные		18-22г 180-200г	2-2,5 мес. 2,5-3 мес.
Оценка эффективности антидотов при пероральном поступлении токсиканта	Мыши Крысы Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Светлогорские		18-22г 180-200г 40-50 кг	2-2,5 мес. 2,5-3 мес. 8 мес. - 2 года
Оценка эффективности антидота при ингаляционном поступлении токсиканта	Крысы Мыши Морские свинки Кролики Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Порода «Шиншилла» или альбиносы Светлогорские		180-200г 18-22г 200-300 г 2,5-3 кг 40-50 кг	2,5-3 мес. 2-2,5 мес. 22-27 сут. 6 мес. – 3 года 8 мес. - 2 года
Определение острой токсичности и широты терапевтического действия средств и фармпрепаратов а. Исследование на грызунах (введение 4-5 доз однократно, перорально и парентерально б. Исследования на негрызунах (введение 2 доз, однократно)	Мыши Крысы Мини-свиньи Собаки Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Светлогорские Аутбредные Светлогорские		40-50 г 300-350 г 40-50 кг 10-25 кг 40-50 кг	3-10 мес. 5-12 мес. 8 мес. - 2 года 1-7 лет 8 мес. - 2 года
Изучение фармакокинетики: Исследование зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени после его введения Изучение общей фармакологической активности, влияния на основные системы жизнеобеспечения организма	Мини-свиньи Собаки Мыши Крысы	Светлогорские Аутбредные Аутбредные Аутбредные		40-50 кг 15-20 кг 40-50 г 300-350 г	8 мес. - 2 года 1-7 лет 3-10 мес. 5-12 мес.
Биомодели для исследования антидотов и радиопротекторов					
Первичный отбор	Мыши	Линии C57B16 СВА		18-24 г	2-2,5 мес.
Изучение радиопротекторных свойств	Мыши Крысы Хомяки Мини-свиньи Собаки Обезьяны	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Светлогорские Аутбредные Аутбредные		40-50 г 300-350 г 100-150 г 40-50 кг 8-12 кг Ср.вес	3-10 мес. 5-12 мес. 6-18 мес. 8 мес. - 2 года 1,5-5 лет Взрослые особи

Продолжение таблицы 1.

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Изучение фармакодинамики, безвредности и механизма радиозащитного действия	Мыши Крысы Собаки Обезьяны Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	♂ ♂ ♂ ♂ ♂	40-50 г 300-350 г 8-12 кг Ср.вес 20-30 кг	3-10 мес. 5-12 мес. 1-7 лет Взрослые особи Взрослые особи
Высокочувствительные биомодели для изучения последствий действия проникающей радиации	Мыши	Линии BALB/cLacY, DBA/2JYJLac	♀♂	30-40г	3-10 мес.
Биомодель чувствительности к облучению рентгеновскими лучами: LD _{50:30} менее 650	Мыши Мини-свиньи	Линии BALB/Cj, A/J, RF/J, SWR/J, C57BL/6J, AH eJ Аутбредные	♀♂ ♀♂	30-40г 20-30 кг	3-4 мес. Взрослые особи
LD _{50:30} более 650	Мыши Мини-свиньи	CBA/J, C3HeB/J, SJL/J, C57BR/J, 129/J Аутбредные	♀♂ ♀♂	30-40г 20-30 кг	3-4 мес. Взрослые особи

основы делают мини-свиней хорошей токсикологической и фармакологической моделью. Растущий интерес к мини-свиньям определен тем, что они имеют большую долю сходства с человеком по анатомическим и физиологическим особенностям, чем другие виды не-грызуны; особое сходство с человеком имеют кожа, сердце и почки [1, 41]. Они также являются доступными высококачественными SPF линиями животных.

Фармакокинетика и метаболизм. Фармакокинетические исследования легко проводятся на мини-свиньях с повторяющимся забором образцов крови или образцов других видов жидкостей из тела или тканей. Цитохром P450 – метаболический образец печени – был широко изучен и сравнен с цитохромом человека, а в нашем Центре показана общность функционирования у них N-ацилтрансферазы [1].

Администрирование доз. Наиболее общие процедуры определения доз – это оральные процедуры с использованием желудочного зонда или дозировки диеты с добавлением медикаментов в корм. Дозирование с помощью желудочного зонда у конвенциональных животных может вызвать тяжелый стресс. Ввиду анатомических и физиологических сходств кожи у человека и мини-свиньи последние будут весьма полезны для сравнительных исследований. Парентеральные дозы могут быть применены в виде инъекций внутримышеч-

но, подкожно, внутрикожно и внутривенно. Другие процедуры, такие как аэрозольные дозировки [1, 41], также были успешно применены на мини-свиньях.

Репродуктивная и ювенильная токсикология. Светлогорские мини-свиньи свободны от патогенных бактериальных инфекций или вирусных болезней и свободны от любых паразитических болезней. В тестах на репродуктивную токсичность используют два отряда животных: грызуны и не-грызуны, обычно крыс и кроликов. Мини-свиньи могут быть альтернативным видом в тератогенетических и репродуктивных исследованиях, когда традиционные виды, такие как мыши, крысы, кролики, являются неподходящими. Половой зрелости светлогорские мини-свиньи достигают в 6-месячном возрасте. Обычно самый хороший возраст для включения в эксперимент 5-10 месяцев. В тератогенетических исследованиях период лечения длится от начала имплантации (день 11) до закрытия жесткого нёба (день 35), включая беременность. Могут быть использованы различные процедуры наблюдения (администрирования). Наиболее широко применяют оральные процедуры, но может быть также применена процедура продолжающихся внутривенных вливаний [1]. Беременность может контролироваться ультрасонографией на 4-5 неделе беременности. Свиней забивают на 110-112 день

беременности. Так как вес плода составляет 350-400 г, возможно провести полную аутопсию эмбрионов. Светлогорские мини-свиньи также полезны как модель изучения эффектов мужского оплодотворения [1]. Мини-свиньи имеют большее сходство с человеком в норме оплодотворения, проценте морфологически ненормальной спермы, проценте спермы со способностью к движению и вероятностью крипторхизма и варикоцеле.

Традиционно, ювенильные крысы и собаки являются видами, выбираемыми для таких исследований, хотя и мини-свиньи больше подходят для этих работ. Используют различные стандарты техники исследований, такие как оральное или парентеральное дозирование, офтальмоскопия, ЭКГ и повторяющийся забор проб крови для клинической патологии и токсикокинетики. Имплантация венозных портов наиболее удачна, начиная с 7 дня и далее, для ежедневной внутривенной дозировки. Фундаментальные клинико-патологические данные очень важны, так как многие стандартные параметры изменяются быстро с возрастом.

В связи с этим мини-свинья как модель в тестах на токсичность фармацевтических и других химических веществ в настоящее время принята в Японии, ЕС и США [41]. Свиньи и мини-свиньи упоминаются особо как потенциальный вид негрызунов в руководствах Японии и Канады. Свиньи и мини-свиньи внесены в руководство OECD 409 (OECD = Organization for Economic Cooperation and Development, Организация по экономической кооперации и развитию). Однако, содержание как светлогорских, так и других мини-свиней требует закрытой барьерной системы, т.е. так как они выращиваются в нашем Центре соблюдение этих условий дает в результате надлежащий иммунологический статус.

Стандартизованные модели

Программа OECD обеспечивает механизм развития новых или обновления существующих Руководств по использованию тестов TG (*Test Guideline*). OECD TG широко используется мировым научным сообществом и признана авторитетами в странах-членах OECD и не-членах OECD. Совместное совещание Химического Комитета с Работающей группой по химикатам, пестицидам и биотехнологии, выработало политику по дальнейшему улучшению TG.

Разработанные новые методы проходят процедуру включения в Руководство по использованию тестов. Описание метода подается в Рабочую группу, которая рассматривает метод с точки зрения его целей, технического содержания, этических принципов при использовании животных, стоимости, соответствия национальным политическим требованиям. Затем Рабочая группа выносит

метод на Общее обсуждение, которое проводится в среднем 1 раз в 8 месяцев. Вынесенное решение возвращается в Рабочую группу. При необходимости метод дорабатывается и вновь выносится на Общее обсуждение. Общее время, необходимое на внесение нового метода в Руководство, существенно варьирует, но в среднем оно занимает примерно 18 месяцев.

Метод определения класса острой токсичности TG 423 аналогичен по выбору животных, целям и условиям выполнения методу TG 420 и состоит из последовательной процедуры с использованием трех животных одного пола (обычно самок) на каждом шаге. Отсутствие или наличие летальных исходов от определенной дозы вещества определяет следующий шаг, при котором дальнейшее тестирование больше не нужно, а необходимы три дополнительных особи для тестирования с той же самой дозой или по три дополнительных особи для тестирования с более высокой или более низкой дозой. Стартовая доза выбирается из четырех фиксированных уровней.

Конечной дозой является та, которая с наибольшей вероятностью приведет к летальному исходу у некоторых из testируемых животных. В случаях, когда такой информации нет, то стартовая доза принимается априорно (см. стр. 6).

Процедура вверх-и-вниз TG 425 аналогична целям и условиям TG 420, но содержит прогрессию из одинарных доз, которые проверяются преимущественно на самках крыс в одно и то же время. Первое животное получает дозу на шаг ниже уровня LD50, а если информация по предварительной оценке отсутствует, то стартовая доза берется равной 175 мг/кг. Если животное выживает, то доза следующего животного увеличивается в 3,2 раза от первоначальной дозы; если умирает, то доза следующего животного уменьшается в соответствующей прогрессии.

Предпочтительный вид грызунов – крыса. Проверяемая субстанция вводится в одинарной дозе через желудочный зонд (если это невозможно, то дозу можно дать небольшими частями в течение периода, не превышающего 24 часа).

Оценка острой токсичности ингаляций TG 403 дает информацию о возможности возрастания токсических эффектов при кратковременных аэрозольных воздействиях. Этот тест является основой для классификации и маркировки по параметрам средней летальной концентрации LC50, полученных в острой экспериментах. В течение определенного времени для тестирования субстанции, по меньшей мере в трех заданных концентрациях. Несколько групп крыс по 10 особей (5 самцов и 5 самок) используются для оценки минимум трех заданных концентраций, по одной концентрации на одну группу. Условия эксперимента должны

Таблица 2.

TG (по данным OECD Guidelines for the testing of Chemicals) для краткосрочных и долгосрочных токсикологических тестов

TG	Наименование и комментарий
401	Острая пероральная токсичность (исключен). Принят 12.05.1981. Дата исключения: 20.12.2002 г.
402	Острая дермальная токсичность. Принят 12.05.1981. Подтвержден 24 февраля 1987 г.: учтено требование уменьшения количества животных в эксперименте, по сравнению с оригинальным методом снижения уровня используемых доз.
403 ТнЖ**	Острая ингаляционная токсичность. Принят 12.05.1981.
404 ТнЖ	Острое раздражение и коррозия кожи. Принят 12.05.1981. Подтвержден 24.04.2002 как стратегия снижения количества животных и очистки от использования животных в соответствии с требованиями OECD* TG, включая тесты <i>in vitro</i> .
405 ТнЖ	Острое раздражение и коррозия глаз. Принят 12.05.1981. Подтвержден 24.04.2002 как стратегия снижения количества животных и очистки от использования животных в соответствии с требованиями OECD TG, включая тесты <i>in vitro</i> .
406 ТнЖ	Чувствительность кожи. Принят 12.05.1981. Подтвержден 17.07.2002 как стратегия снижения количества животных до 50% по сравнению с оригинальным OECD TG.
407 ТнЖ	Изучение пероральной токсичности у грызунов в повторяющихся дозах в течение 28 -дней. Принят 12.05.1981. Подтвержден 27.07.2002 как стратегия очистки от использования животных по сравнению с оригинальным OECD TG, с большей информацией о практике дозировки и большей информацией о таких же животных.
408 ТнЖ	Изучение пероральной токсичности у грызунов в течение 90-дней. Принят 12.05.1981. Подтвержден 21.09.1998.
409 ТнЖ	Изучение пероральной токсичности у не -грызунов (мини-свиньи) в течение 90 -дней. Принят 12.05.1981. Подтвержден 21.09.1998.
410 ТнЖ	Дермальная токсичность. Принят 12.05.1981.
411 ТнЖ	Субхроническая дермальная токсичность в течение 90-дней. Принят 12.05.1981.
412 ТнЖ	Ингаляционная токсичность: тест повторяющихся доз в течение 14/28 дней. Принят 12.05.1981.
413 ТнЖ	Субхроническая ингаляционная токсичность в течение 90-дней. Принят 12.05.1981.
414 ТнЖ	Изучение развития пренатальной токсичности. Принят 12.05.1981. Подтвержден 22.01.2001, дает снижение количества животных по сравнению с оригинальным OECD TG до 20%, дает больше информации об аналогичных животных.
415 ТнЖ	Изучение первого поколения репродукционной токсичности. Принят 12.05.1983.
416 ТнЖ	Изучение второго поколения репродукционной токсичности. Принят 26.05.1983. Подтвержден 22.01.2001.
417 ТнЖ	Токсикокинетика. Принят 04.04.1984. Подтвержден 17.07.1995.
418 ТнЖ	Задержка нейротоксичности фосфорорганических субстанций, следующих за острыми проявлениями. Принят 04.04.1984. Подтвержден 27.07.1995.

TG	Наименование и комментарий
419 ТнЖ	Изучение задержки нейротоксичности фосфорорганических субстанций в повторяющихся дозах в течение 28 дней. Принят 04.04.1984. Подтвержден 27.07.1995.
420 ТнЖ	Острая пероральная токсичность – процедура фиксированной дозы. Принят 17.07.1992. Подтвержден 17.12.2001 использован метод снижения и очищения от использования животных по сравнению с условиями метода TG 401, меньшее количество животных в эксперименте.
421 ТнЖ	Тест скрининга репродукционной и развивающейся токсичности. Принят 27.07.1995. Метод снижает использование животных в эксперименте по сравнению с оригинальными TG, обеспечивая необходимую информацию с минимальным количеством животных.
422 ТнЖ	Комбинированное изучение токсичности в повторяющихся дозах с тестом скрининга репродукционной и развивающейся токсичности. Принят 22.03.1996. Метод снижает использование животных в эксперименте по сравнению с оригинальными TG, комбинирует новые скрининговые тесты на репродукционную токсичность с TG 407. Еще больше снижает количество животных вплоть до абсолютного минимума при комбинации точек окончания эксперимента.
423 ТнЖ	Острая пероральная токсичность – класс методов острой токсичности (АТС). Принят 22.03.1996. Подтвержден 17.12.2001. Метод снижает количество животных по сравнению с условиями TG 401, т.е. используется значительно меньше животных (10% от требующихся в TG 401).
424 ТнЖ	Изучение нейротоксичности у грызунов. Принят 21.07.1997.
425 ТнЖ	Острая пероральная токсичность: процедура вверх -и-вниз. Принят 21.09.1998. Подтвержден 17.12.2001. Тест снижает количество животных по сравнению с условиями TG 401, требуется меньше животных, обеспечивающих точность оценки LD ₅₀ как в методах TG 420 и 423.
426 ТнЖ	Изучение развития нейротоксичности. Планируется в новом руководстве.
427 ТнЖ	Впитывание кожей: метод <i>in vivo</i> . Принят 13.04.2004.
428	Впитывание кожей: метод <i>in vitro</i> . Принят 13.04.2004. Хорошая альтернатива методу <i>in vivo</i> , для полной замены метода TG 427.
429 ТнЖ	Чувствительность кожи: исследование местных лимфатических узлов. Принят 24.04.2002. Метод, снижающий и очищающий от использования животных по сравнению с TG 406, обеспечивает большим количеством информации и служит причиной меньших страданий.
430	Коррозия кожи <i>in vitro</i> : тест транскожной электрической устойчивости. Принят 13.04.2004. Альтернативный тест, использует метод замены животных в части коррозии теста TG 404.
431	Коррозия кожи <i>in vitro</i> : модель теста на коже человека. Принят 13.04.2004. Альтернативный тест, использует метод замены животных в части коррозии теста TG 404.
432	Тест фототоксичности <i>in vitro</i> 3T3. Принят 13.04.2004. Альтернативный тест. Полная замена, поскольку нет аналогичных тестов OECD TG на животных.
433 ТнЖ	Острая токсичность ингаляций: Процедура фиксированной дозы (FDP). Планируется в новом руководстве. Метод снижает и очищает от использования животных по сравнению с методом TG 403, использует меньше животных и служит причиной меньших страданий.

Продолжение таблицы 2.

TG	Наименование и комментарий
434 ТнЖ	Острая дермальная токсичность: Процедура фиксированной дозы (FDP). Планируется в новом руководстве. Метод снижает и очищает от использования животных по сравнению с методом TG 404, использует меньше животных и служит для уменьшения страданий животных.
435 ТнЖ	Коррозия кожи <i>in vitro</i> . Планируется в новом руководстве. Метод снижает и очищает от использования животных по сравнению с методом TG 404, для специфических целей (только для изучения кислот и оснований).
436 ТнЖ	Острая токсичность ингаляций: класс токсичности АТС. Планируется в новом руководстве. Метод снижает и очищает от использования животных по сравнению с методом TG 403, использует меньше животных и служит для уменьшения страданий животных.
451 ТнЖ	Изучение канцерогенности. Принят 12.05.1981.
452 ТнЖ	Изучение хронической токсичности. Принят 12.05.1981.
453 ТнЖ	Комбинированное изучение хронической токсичности и канцерогенности. Принят 12.05.1981 как комбинирование исследований в тесте TG 453. Может снижать количество животных по сравнению с использованием только TG 451 и TG 452.

*- OECD = Organization for Economic Cooperation and Development

(Организация по экономической кооперации и развитию)

** - ТнЖ = Тест на Животных

предусматривать содержание не менее 19% кислорода, стабильное атмосферное давление и 12-15-кратный воздухообмен в час. Животных наблюдают ежедневно в течение 14 дней. Особое внимание уделяется изменениям глазных и слизистых оболочек, дыхательной, кровеносной систем, кожи и меха. Остальные процедуры выполняются в соответствии с тестом TG 420.

В соответствии с соглашением между странами-членами OECD в июне 2004 г. предложена процедура фиксированной дозы TG 433 как альтернатива оценки острой ингаляционной токсичности по методу TG 403. Различие между TG 403 и новым тестом TG 433 заключается в том, что процедура фиксированной дозы применяется позже со стратегией аналогичной используемой в TG 420. В комбинации с использованием появления симптомов отравления как точки окончания тестирования вместо летального исхода были достигнуты значительные улучшения, касающиеся минимизации страданий животных и уменьшения использования лабораторных животных в эксперименте.

Касаясь достоверности и корректности методов оценки острой токсичности следует отметить, что субстанций, использование которых может привести к задержке летального исхода, должны быть исследованы по методике TG 425, в которой

продолжительность тестирования будет существенно длиннее по сравнению с другими методами тестирования. Однако, внутри методов TG 420 и TG 423, нахождение периода задержки летального исхода может потребовать дополнительно более низких уровней доз для практического использования или повторения исследований. Сравнительный статистический анализ показал, что при всех трех методах корректность результатов исследования зависит от выбора уровня стартовой дозы по значениям LD₅₀. Поскольку TG 420 использует в качестве точки окончания эксперимента развитие отравления вместо летального исхода, он не может быть принят в качестве достоверной информации о токсическом эффекте близком к летальным дозам [49]. Только *использование всех трех тестов* повысит уровень надежности полученных результатов.

В токсикологических исследованиях комплексная оценка химических рисков основывается на предположении, что *эффект*, наблюдаемый на лабораторных животных, *будет наблюдаться и у человека*. Однако, этические нормы и концепции защиты животных, выдвигаемые в последние 20 лет, также как и текущие изменения регулирования охраны окружающей среды, делают очевидным необходимость поиска новых подходов. Очевидно, что *необходима замена тестов на живот-*

ных для оценки безопасности химических средств и продуктов.

Токсикогеномика в альтернативном моделировании

Необходимость достижения полной замены животных в тестах модельными системами в области токсикокинетики, метаболизма и зародившейся области токсикогеномики предполагает расшифровку механизмов генотоксичности и мутагенеза, которые должны помочь в развитии подходящих моделей *in vitro* [37]. Прогресс будет зависеть от ряда факторов, таких как развитие тестов *in vitro* в области токсикокинетики и метаболизма, развитие тестов *in vitro* для исследований годности лекарств, дальнейший прогресс в области токсикогеномики. Гибкий подход к тестам *in vivo*, уже сегодня может способствовать снижению количества используемых в тестах животных [9]. Оценка некоторых тестов *in vitro* и замена исследований подострой токсичности на животных [30].

Хотя некоторые тесты *in vitro* поддержаны в настоящее время в качестве допустимых для оценки генотоксичности и мутагенеза при воздействии химическими веществами, они имеют ряд ограничений, таких как недостаточная способность быть похожими на метаболизм человека, токсикокинетику, суперчувствительность ситуации *in vivo*. Использование линий клеток далеко не всегда соответствует изучаемым целевым организмам. По этим причинам разрабатывается новая стратегия тестирования, состоящая из четырех стадий. На стадии 1 оценивается изучаемая субстанция на основе существующих данных и знаний, главным образом, на основе существующей информации об изучаемых химических веществах. На стадии 2 проводится батарея тестов *in vitro* для определения рисков. Стадия 3 включает моделирование цели системы *in vitro*, но моделирование проводится в тех ситуациях, когда один или большее число тестов на стадии 2 дали положительный результат. Стадия 4 включает тесты на животных, когда один или большее число тестов на стадии 3 дали положительный результат. Стадия 2 включает в себя тесты, разрешенные для проведения в регуляторных целях (см. ниже TG 471; TG 480; TG 476; TG 473) и/или оптимизированные тесты *in vitro*. Стадия 3 должна включать модели целевых органов/систем *in vitro*, которые необходимо развивать и валидировать (эксперты рекомендуют использовать клетки кожи или модели первой стадии исследований для тестирования косметических продуктов); окончательно, стадия 4 проводится только в тех случаях, когда это необходимо и тогда она включает в себя тесты *in vivo* [22].

С 2005 г. осуществляется международный

интегрированный проект развития стратегий тестирования *in vitro* для оценки системной острой токсичности препаратов у человека, которые могли бы полностью заменить тесты определения острой токсичности на животных, применяемых в настоящее время с целью систематизации. Проект включает сбор, оценку и разработку данных *in vitro* и *in vivo* для сравнительного анализа; определения таких параметров, как кинетика, метаболизм и токсичность для органов. Целью проекта является установление корреляции между изменениями концентраций веществ *in vitro*, дозами токсичности *in vivo*; описание новых инструментов и клеточных систем для определения диапазона эксперимента, стратегий для предварительного определения и имитационного моделирования острой токсичности у животных и человека [12].

Генетическая токсичность

Специальным соглашением по использованию тестов *in vitro* для оценки генотоксичности в перечень исследовательских методов были включены тесты Ames / бактериальной обратной мутации, также как и тесты *in vitro* для хромосомной aberrации, мутации генов клеток и изменений в сестринских хроматидах (OECD TG 471, 473, 476 и 479, соответственно, [3, 9]). Использование этих приемов, самих по себе или в комбинации, дает высокочувствительные тесты определения генетической токсичности (11-12). Научные и этические соглашения по использованию методов *in vitro* для нахождения точки окончания эксперимента, тесты на определение генетической токсичности *in vivo*, послужили отправной точкой для валидации [23].

В соответствии с рекомендациями Агентства по защите окружающей среды США (EPA –Environmental Protection Agency) были предложены тесты по оценке острой токсичности на рыбах, икре рыб, *in silico*. ECVAM валидировала использование эмбриональных стволовых клеток для эмбриотоксичности, а также использования культуральных клеток животных и человека.

Альтернативные тесты на рыбах. В настоящее время Агентство по защите окружающей среды США (EPA) продолжает использовать тесты *in vitro* для оценки острой токсичности у рыб [23]. Одна из альтернатив, которая была описана в TETRATOX, использует рыбок *Tetrahymena*, как биологический маркер в оценке экологического риска загрязнения воды [27]. Биохимия и физиология *Tetrahymena* была изучена еще в 1950-х гг., и *Tetrahymena*, и особенно, *T.pyriformis*, широко используется с 1970-х гг. для определения токсичности в тестах воды. Более того, геномы организмов хорошо изучены. Популяция *T.pyriformis*расчет в teste быстро, инкстенсивно и широко. Дан-

OECD TG для *in vitro* тестов на канцерогенность (по данным [28])

Таблица 3.

TG	Наименование и комментарий
471	Тест на профиль бактериальных мутаций. Принят 26.05.1983. Подтвержден 21.07.1997. Тест <i>in vitro</i> для точек мутаций. ^{*)} Альтернативный тест как часть общей стратегии тестирования.
472	Генотоксикология: <i>Escherichia coli</i> . Исследование не было валидировано. Принят 26.05.1983. Дата исключения 21.07.1997, метод поглощен TG 471.
473	Тест aberrации хромосом млекопитающих <i>in vitro</i> . Принят 26.05.1983. Подтвержден 21.07.1997. Альтернативный тест, часть батареи тестов; он не полностью замещает тесты <i>in vivo</i> .
474 ТнЖ ^{**)}	Тест микронуклеусов эритроцитов млекопитающих. Принят 26.05.1983. Подтвержден 21.07.1997. Снижено количество животных по сравнению с версией 1983 г., используется меньше животных.
475 ТнЖ	Тест aberrации хромосом костного мозга млекопитающих. Принят 26.05.1983. Подтвержден 21.07.1997.
476 ТнЖ	Тест мутаций генов клеток млекопитающих <i>in vitro</i> . Принят 04.04.1984. Подтвержден 21.07.1997.
477	Генотоксикология: тест на летальность рецессивного гена пола у <i>Drosophila melanogaster</i> . Принят 04.04.1984. Альтернативный тест, так как мухи являются беспозвоночными. Замечание: Directive 86/609/EEC определяет животных как любое живое нечеловекообразное позвоночное.
478 ТнЖ	Генотоксикология: Тест на летальность доминант грызунов. Принят 04.04.1984.
479	Генотоксикология: Исследование <i>in vitro</i> сестринских хроматоидных изменений в клетках млекопитающих. Принят 23.10.1986. Тест <i>in vitro</i> изменений ДНК между сестринскими хроматидами, определение генетической токсичности. ^{*)} Альтернативный тест является частью общей стратегии тестирования
480	Генетическая токсикология: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , исследование генной мутации. Принят 23.10.1986. Тест <i>in vitro</i> генной мутации <i>Saccharomyces</i> . ^{*)} Альтернативный тест является частью стратегии тестирования.
481	Генетическая токсикология : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , исследование митотических рекомбинаций. Принят 23.10.1986. Тест на генотоксичность <i>in vitro</i> митотических рекомбинаций у <i>Saccharomyces</i> . ^{*)} Альтернативный тест является частью общей стратегии тестирования.
482	Генетическая токсикология: повреждение и исправление ДНК, неописанный синтез ДНК в клетках млекопитающих <i>in vitro</i> . Принят 23.10.1986. Альтернативный тест является частью батареи тестов, он не полностью заменяет тест <i>in vivo</i> .
483 ТнЖ	Тест сперматогониальной aberrации хромосом млекопитающих. Принят 23.10.1986. Подтвержден 21.07.1997.
484 ТнЖ	Генотоксикология: тест мышного пятна. Принят 23.10.1986.
485 ТнЖ	Генотоксикология: тест наследования транслокации у мышей. Принят 23.10.1986.
486 ТнЖ	Тест неописанного синтеза ДНК на клетках печени млекопитающих <i>in vivo</i> . Принят 21.07.1997.
487	Тест микронуклеусов <i>in vitro</i> . Планируется в новом руководстве. Альтернативный тест является частью батареи тестов; не полностью заменяет тест <i>in vivo</i> .

^{*)} Все тесты *in vivo* генетической токсикологии являются частью стратегии тестирования, которая проводится на животных только в случае необходимости (получения двусмысленных результатов)^{**) – ТнЖ = Тест на Животных}

ные, полученные в TETRATOX демонстрируют высокую степень соответствия данным, полученным в исследованиях рыб. Последние годы интенсивно развиваются исследования на рыбах *Dario rerio* и телятинах [40].

Другое обещающее исследование *in vitro* – исследование икры рыб [20, 33], которое показывает очень ранние стадии развития эмбриона при концентрациях изучаемой субстанции. Этот тест используется в настоящее время в Германии как замещающий рыб тест при оценке лекарств, БАВ и воды и может быть признан замещающим тестом во всех случаях использования рыб в тестах на оструюю токсичность.

Кроме того, тест ECOSAR (ecological structure-activity relationships), в моделях *in silico* при определении химической токсичности для организмов, живущих в воде, рекомендован к использованию в программе HPV руководством EPA [44]. Модель дает возможность предсказать эффекты ряда таксономических групп, включая рыб, беспозвоночных и водоросли, при изучении как острой, так и хронической токсичности [47].

Тест эмбриональных стволовых клеток (EST), валидированный ECVAM как тест для выявления эмбриотоксичности – определяет критические параметры и наличие развивающейся токсичности [11]. Тест использует стволовые клетки крыс, которые помещены в культуру и обладают способностью к дифференцированию. Эмбриотоксичность определяется по концентрации тестируемых химических веществ, необходимых для подавления 50% дифференциации, вместе с ростом ингибиции на 50% относительно контроля. Этот валидированный тест идеально подходит для немедленного использования как меры уменьшения на основном, скрининговом уровне программы типа EPA's HPV Challenge – где химические вещества, которые получили положительную оценку в teste на эмбриотоксичность, должны быть классифицированы как вероятно развивающие токсичность без продолжения тестирования другими методами. Несмотря на то, что метод признан замещающим использование животных ввиду его высокого потенциала, который может спасти жизнь более чем 1300 животных, используемых в обычных пренатальных определениях развивающейся токсичности, в соответствии с OECD 414 [29], EPA и другие участвующие компании отказались использовать этот тест в программе HPV.

Клеточные линии человека и животных. Предлагаются методы оценки острой системной токсичности *in vitro*, включающие два основных метода определения цитотоксичности, с использованием обычных кератиноцитов человека NHK и клеточных линий фибробластов мышей *Balb/c 3T3*. Эти тесты являются наиболее подходящими

для немедленного использования как снижающая мера для вычисления стартовой дозы *in vivo* [17, 48]. Предполагается [39], что вследствие этого возможно снижение использования животных на 40%. EPA также рекомендует участникам программы [45] включать данный метод в программы определения острой токсичности. Тем не менее, исследователи часто игнорируют рекомендованные методы определения острой цитотоксичности методами *in vitro*, когда в тестах используют нетоксичные материалы [46].

Альтернативные батареи тестов

Впервые в нашей стране на первом Съезде токсикологов в 1987 году, председателем которого был избран автор этой статьи, была выделена самостоятельная секция по альтернативным методам моделирования. На секции были обсуждены возможности замены экспериментов на животных альтернативными методами при изучении механизмов токсического действия веществ и принята резолюция Съезда о разработке методических рекомендаций и их внедрении в научно-практическую деятельность учреждений и организаций страны.

Одной из основных проблем альтернативного моделирования является выбор правильной стратегии тестирования для новых химических веществ, по которым еще нет данных о потенциальной токсичности их молекул. Только некоторые исследования вносят новые данные в проблему поиска и валидации общепринятых методов. Исследования *in vitro* позволяют сформировать общую стратегию тестирования. Для этого необходима новая техника использования культур клеток, которая обеспечит уровень функционирования системы или органа в целом, что позволит вычленить в *in vitro*-моделях функциональные свойства *in vivo*-органа в целостном организме. Общепринятым подходом является использование нескольких параллельных исследований на клеточных культурах, которые условились обозначать как батарею тестов.

NB! Батарея тестов (test battery) представляет собой мультиметодическое использование серии тестов, проводимых обычно в одно и то же время или в тесной связи друг с другом. Каждый тест внутри последовательности строится для получения дополнительной информации от предыдущего и для измерения различий дополнительного многофакторного токсического эффекта.

Определение максимально толерантной дозы *in vitro* осуществляется на основе определения минимальной концентрации лекарств *in vitro*, которое приводит к изменениям в клеточной морфологии. Лактат дегидрогеназа (LDH) уменьшает или повышает до 50% смертность клеток (CT_{50}), что

предполагает соответствие этой дозы лекарств дозе *in vivo*, которая дает повышение до первоначальных или слабых проявлений токсичности, до тех пор, пока минимальная концентрация лекарств *in vitro* не приведет к гибели более 90% клеток (CT_{100}) и не будет соответствовать дозе *in vivo*, которая дает повышение маркированных клинических показателей. Значения CT_{50} и CT_{100} (мг/мл) трансформируются в мг/кг/день для порога *in vivo*.

Следует подчеркнуть, что первичные культуры гепатоцитов крысы более чувствительны, чем многие другие типы клеток, и используются для прогнозирования значений *in vivo* у собак. Клетки MDBK (почки крупного рогатого скота, телят) менее чувствительны и используются для получения прогнозируемых данных *in vivo* у крыс. Клетки McCoy эпителия человека служат в качестве контроля *in vitro*. Такие параметры роста и морфологии как площадь поверхности, занятая растущими линиями клеток, изменения в размерах и форме клеток, наличие цитоплазматических вакуолей, деление клеток, гибель и умирающие клетки, учитываются после экспозиции для гепатоцитов – 24 часа, для остальных клеточных линий – 24, 48 и 72 часа. Ниже мы приводим некоторые, наиболее распространенные, батареи тестов для альтернативного моделирования острой токсичности [12, 34, 35].

Test A Hep G2 cell/protein content основан на использовании линии клеток гепатомы для тестирования субстанций. Цитотоксичность измеряется как изменение содержания белка по методу, описанному Lowry и др. [33]. Тест принят для использования в батарее тестов совместно с тестами **B-D** (см. ниже) или в комбинации только с тестом **B**, для уменьшения количества животных в опытах по изучению острой токсичности при применении препаратов *per os*. [44].

Этот статус валидации оценен в Multicentre Evaluation of *in vitro* Cytotoxicity (MEIC – мультицентр по оценке цитотоксичности *in vitro*), релевантности цитотоксичности тестов *in vitro* для оценки острой токсичности у человека. Результаты MEIC показали соответствие тестов, проведенных на клеточных культурах человека для определения базальной цитотоксичности. В батарею тестов для улучшения общих результатов моделирования, должны быть включены два вида тестов: тесты *in vitro*, имеющие соответствие по токсико-кинетике и тесты *in vivo*, целью которых является определение токсичности для органов. Тесты были разработаны для оценки летальных концентраций в крови человека и их, в противовес концентрации в крови, необходимо комбинировать с данными по поглощению в соответствии с предпо-

лагаемыми проверяемыми дозами. Тест осуществляется в течение 24 часов [44, 47].

Test B HL-60/ATФ content основан на использовании указанных клеток острой миелолейкемии человека для тестирования субстанций. Содержание АТФ измеряют с помощью Lucifer-LU плюс оборудование для биолюминисценции из энзимной люцеферин-люцеферазной реакции [11]. Тест принят для использования в батарее тестов совместно с тестами **A, C и D** (см. ниже) или в комбинации только с тестом **A**. Тест разработан и оценен по программе MEIC для определения летальной концентрации в крови человека. Результаты, в противовес концентрациям в крови, должны быть рассмотрены в комбинации с данными по абсорбции в соответствии с прогнозированием управляемых доз. Тест осуществляется в течение 24 часов [47, 48].

Chang liver cell-test C основан на использовании клеток печени Chang'a, культивированных в запечатанных парафином чашках с 96 ячейками для микротитрования. Недостаток развития веретенообразных или веретенообразных клеток является критерием цитоингибиции. Культуры затем культивируются в течение 7 дней и используются в teste **D**. Оценен по программе MEIC для использования в батареях тестов **A, B и D**. Тест разработан для оценки летальной концентрации в крови человека. Результаты должны быть рассмотрены, в противовес концентрациям в крови, в комбинации с данными по абсорбции в соответствии с прогнозированием управляемых доз [39, 47].

Test D Chang cell/pH основан на использовании культуры из теста **C**. Через 168 часов цвет pH индикатора фенол красный, включенного в среду, записан. Фиолетовый цвет является показателем полного ингибиции, в то время как наличие небольшого количества основного красного, как и не являющегося нормальным оранжевого цвета говорят о частичном ингибиции. Используется в батареях тестов **A, B и C**.

Test E BALB/c 3T3 (NRU) используется для определения цитотоксичности на изолированных клетках указанной линии мышей для испытания выживания и жизнеспособности, основанной на способности переживающих клеток окрашиваться нейтральным красным (NRU). NR аккумулируется в лизосомах. Изменения поверхности клетки является результатом снижения поглощения и связывания NR. Тест валидирован и широко распространен. Тест является альтернативой использования животных по определению острой токсичности средств, применяемых *per os*. [6, 18, 36, 37, 38].

Test F NRU на линии человеческих кератиноцитов используется для определения цитотоксичности на изолированных клетках человека по пока-

зателям выживания и жизнеспособности, основанной на способности переживающих клеток окрашиваться нейтральным красным (*NRU*), с аккумуляцией в лизосомах. Тест валидирован, широко распространен и является альтернативой использования животных по определению острой токсичности средств, применяемых *per os*. Тест осуществляется в течение 48 часов [5, 13, 36].

Моделирование хронической токсичности

Следует сразу подчеркнуть, что на данном этапе развития научных исследований, оценка хронической токсичности и ее разновидностей возможна исключительно с использованием животных.

Токсикологический и канцерогенный потенциал химических веществ обычно определяются в последовательности экспериментов: *острую*, *подострую* (14 дней), *субхроническую* (90 дней) и *хроническую* (2 года) – на крысях и мышах обоих полов. В разных странах существуют требования проверки хронической токсичности на более крупных животных (кролики, кошки, собаки, мини-свиньи). Следует также отметить, что *подострая* и *отчасти субхроническая* токсичность являются в определенной степени лукавством в целях замены или замещения полноценных исследований хронической токсичности. Необходимы четкие рекомендации и регламентации, определяющие эти подтипы хронической токсичности. Пока их нет.

Общепринято, что уровни доз для 14-дневного эксперимента по токсичности обычно оцениваются по данным литературных источников, если такие существуют. Информация о токсичности из 14-дневного эксперимента используется для выбора доз для 90-дневного опыта. Протокол 14-дневного эксперимента включает 5 доз и контрольные группы, по 5 животных в группе каждого пола и вида. Всего используют 120 животных на опыт. В настоящее время, в дополнение к очистке текущих протоколов тестирования, оцениваются потенциальные методы тестирования *in vitro* для частичного или полного отказа от 14-дневных изучений токсичности, особенно для химических веществ, где используется процедура нанесения на кожу. В исследовании *in vitro* с использованием EpiDerm™ для оценки раздражения кожи, используют нейтральный красный *NRU* для оценки системной токсичности и используют цитотоксичность на первичных гепатоцитах крыс для оценки гепатотоксичности. Обычно тесты EpiDerm и *NRU* дают хорошую оценку, соответствующую тестам *in vivo*. Однако необходимо большое количество баз данных для принятия окончательного решения соответствия результатов *in vitro* результатам *in vivo*.

NB! Хроническая токсичность – это токсич-

ность, изучаемая на моделях функциональных и морфологических нарушений у экспериментальных животных при применении веществ от 6 до 12-18 мес.

Более полно хроническую токсичность можно определить как последовательность дисфункций или прогрессивно ухудшающихся функций клеток, органов или систем множественных органов, в результате длительного воздействия химических веществ. Предложены реперные точки эксперимента и разрабатывается интегрированный подход к тестированию, основанный на альтернативных методах при наличии моделей *in vitro*. Определены пять наиболее общих мишней токсичности для оценки повторяющихся доз: печень, почки, ЦНС, легкие и гематопоэтическая система.

NB! Модели подострую и субхронической токсичности не являются самостоятельными моделями или отдельными видами исследований, а отбрасывают нечто типа «предхронической» токсичности, в оценке безопасности лекарств.

Разработанные методы используются сегодня на всех исследовательских уровнях, но ни один не может быть назван идеальным для оценки любой цели оценки токсичности органов. Необходимо предпринять попытки оптимизировать существующие модели и найти соответствующие модели *in vitro* в этих случаях, когда имеется несколько моделей, например, для легких, печени и так далее. В общем случае рекомендуется провести дополнительное исследование для обеспечения лучшего понимания патогенеза хронических болезней. Необходимы дополнительные попытки необходимости для оценки NOEL (no observable adverse effect level) отсутствия у рассмотренных уровней побочных эффектов *in vitro*. Требуется большое число исследований и подтверждений оценок применения подходов моделей QSAR для установления хронической токсичности и для включения их в батарею тестов и стратегию рядов. Для валидации существующих и вновь разработанных альтернативных моделей понадобится, по-видимому, не менее 10 лет, а достижение полной замены животных в регулярных тестах и стратегиях зависит от уровня исследований, адекватной расстановки приоритетов, попыток установления и координации действий ученых разных стран [52].

Токсикокинетика

Фармакокинетика и токсикокинетика описывает кинетические процессы накопления, распределения лекарств и ксенобиотиков, метаболизма и выведения составляющих из организма. В последние годы предложены [8] принципиально новые подходы, основанные на тестах в моделях *in vitro* и *in silico* и включающие три ряда. Это гибридизированный подход, включающий в себя

моделирование на животных и использование альтернативных методов. Ряд 1 должен оценить состав компонент, ряд 2 должен определить распределение составляющих и ряд 3 должен определить токсический потенциал составляющих. Только когда будет получен положительный ответ в ряду 1, можно переходить к ряду 2. Ряд 1 должен включать батарею тестов для оценки дермальной, оральной и пульмональной абсорбции [14].

Необходимо продолжение исследований и попыток развития альтернативных методов, охватывающих процедуру ингаляции, как хорошо проработанную модель интестинального барьера. Ряд 2 должен включать батарею тестов для оценки уровня плазмы, выделения, биоаккумуляции и биотрансформации (метаболизма). Необходимо продолжать исследования моделей выведения *in vitro* и *in silico* для использования внутри набора тестов, которые необходимо также идентифицировать. Было найдено недостаточное количество подходящих тестов для изучения или измерения биоаккумуляции составляющих, и было рекомендовано продолжение исследований в этой области. Прогресс в этой области может быть ограничен развитием стратегий тестов *in vitro* для регуляторного использования, будет зависеть от адекватной расстановки приоритетов, попыток установления основных и координационных моментов директивными или иными государственными органами.

Стратегии токсикопротеомики

Предпосылками для многозначных токсико-протеомических стратегий являются фракционные методы для функциональных субпротеом, плотных функционалов и дифференциальный физиологический контроль материала клеточной культуры или модели животных, использованных как субстрат протеинового анализа. Это трудоемкий, сложный, но перспективный путь, указывающий, как из многих тысяч протеиновых пятен, определенных из заданного биологического объекта, может быть отобрано, идентифицировано и валидировано небольшое число критических суррогатных биомаркеров, основанное на количественном дифференциальном протеиновом представлении.

Метод, которым можно получить достаточное разрешение, – это двухмерный полиакриламидный электрофорез (2D-PAGE). Альтернативные методы, такие как жидкостная хроматография в непосредственной связи с масс-спектрометрией (LC-MS) или основанное на чипах разделение на фракции в совокупности с масс-спектрометрией, или может только разложить несколько тысяч протеиновых или пептидных видов, или может разбить критические примеры информации, сфокусировав внимание на ясных и нерепрезентатив-

ных пептидных видах во многих возможных посттрансляционных изоформах, появляющихся из заданной мРНК, т.е. определенные цистеин-содержащие пептиды.

Воспроизведение 2D-геля, программное обеспечение для анализа пятен и ряд стандартных методов определения протеинов в 2D-гелях позволяют разработать количественное и дифференциальное протеиновое представление, полученное специальными методами с радиоактивными метками и последующим применением поддающихся технологий. Идентификация точной молекулярной информации, относящейся к механизмам, лежащим в основе токсических и побочных эффектов лекарственных действий составляет суть стратегии токсико-протеомики.

В результате достижений генной инженерии, всестороннего анализа протеинов, развития протеомики понятно, что физиологическая деятельность означает динамику, многомерное взаимодействие миллионов различных белковых молекул внутри системы с высочайшей организацией и корреляций. Изучение и сокращение этой неисчислимой сложности позволяет надеяться на скрининг новых лекарственных форм, изучение воздействия и молекулярной токсикологии [31]. Это всегда требует точных знаний специфических ключевых белковых изоформ со специфическими посттрансляционными модификациями, очень часто со специфической кинетикой и контекстными взаимодействиями молекул.

Прямой анализ природной молекулярной архитектуры и взаимодействия является критическим для развития инновационных лекарств, валидации и оптимизации, т.к. циклы выражения мРНК и протеинов весьма ограничены [15]. Причиной является динамическое изменение посттрансляционных модификаций, которые определяют функции, т.е. различные фосфорилирующие состояния рецепторов или энзимов, а также такие кинетические аспекты, как время жизни протеинов, закодированное в их относительных N-терминальных аминокислотах. Представления, основанные на скрининге пропускной способности генов или РНК в развитии лекарств и валидации, также как рекомбинантный протеомный подход, начинают использоваться лишь в последнее время.

Метаболические, физиологические и патофизиологические взаимодействия весьма гибкие, а значит действие лекарственных средств зависит от столь тонких и сложных условий на уровне белка, что очевидно только прямой и всесторонний анализ переноса природных протеинов обеспечит перспективы достоверного и соответствующего скрининга.

Огромные и динамически сложные протеино-

вые изоформы могут быть реально уменьшены до нескольких ключевых суррогатных биомаркеров с адекватным количественным и дифференциальным анализом протеиновых объектов [32]. 2D-PAGE обеспечивает качественную технику анализа объектов, а точную информацию о молекулах получают с помощью автоматической массспектрометрии. Это открывает перспективы для всестороннего понимания молекулярного уровня лекарств [16] или их составляющих в действии, также как улучшение качества и скорости данных, полученных из моделей *in vitro*, т.е. модели эмбриональных стволовых клеточных культур человека. Эти модели могут быть использованы для создания весьма соответствующих и быстрых «рецепторов протеиновых изоформ» для условий цитотоксичности, относительной клеточной полиперации и скрининга лекарств.

Компьютерное моделирование токсичности

Современные методы математического моделирования позволили разработать компьютерные программы для прогноза ожидаемой токсичности, а также эффектов воздействия на здоровье человека. Эти компьютерные программы получили обобщенное название *модели количественных соотношений между структурой и активностью* (Quantitative Structure-Activity Relationship – QSAR models).

Модель TOPKAT для изучения на крысах пероральных препаратов содержит 19 моделей QSAR, данные из этих моделей были получены для обработки экспериментальных данных по летальным дозам (LD_{50}) на основе оценки 4000 химических веществ. Каждая количественная модель определения структуры токсичности QSTR оценивает LD_{50} для крыс по пероральным препаратам для определенного набора химических средств. Модель TOPKAT для изучения на крысах препаратов, применяемых в виде ингаляций, содержит 5 моделей QSAR, и данные по всем этим моделям были получены в эксперименте по средним летальным концентрациям LC_{50} для почти 650 химических веществ. Были учтены время проведения эксперимента 0,5-14 часов, время окончания эксперимента представляется в логарифмической шкале, а концентрация С в мол/м³. Хими-

ческие вещества были сгруппированы в 5 классификационных моделей: простые бензолы; гетероароматические и сложные бензолы; алициклы; ацикли с галогенами; и ацикли без галогенов. Каждая QSTR-модель оценивает острую LC50 для крыс по специальному классу химических веществ в единицах моль/м³/час. [52].

Несмотря ни на что...

В Отчете международного семинара по методам *in vitro* для оценки системы острой токсичности (Report of the International Workshop on *in vitro* Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity [14]) указывается, что для оценки острой токсичности нет необходимости проводить тесты для выявления всех специфичных эффектов по влиянию на органы в моделях *in vitro*. Вместо этого, может быть достаточно провести тестирование энергетического метаболизма и способности химических веществ нарушать функции эпителиального барьера. Кроме того, не существует методов *in vitro* для прогноза острой токсичности в опытах с ингаляциями, хотя некоторые модели в настоящее время находятся на стадии развития.

В настоящее время не существует подходящих альтернативных методов для оценки биokinетических факторов, а также токсико- и фармакокинетики. Эти методы необходимо использовать в комбинации с альтернативными методами определения точек окончания эксперимента, в соответствии со стратегией развития схем альтернативных методов для систематизации определения точек окончания эксперимента, включая острую токсичность. Таким образом, на современном этапе развития науки вообще и токсикологии в частности использование любых альтернативных методов исследования, исключающих использование животных-моделей, не может приводить к искомому результату достоверности и корректности проводимых исследований в области лекарственной токсикологии, безопасности ксенобиотиков и любых иных биологически активных веществ. Стандартизованные модели могут дополняться альтернативными, но даже комплексная оценка токсикологических рисков, выявленных на животных, не обязательно может наблюдаться у человека. Прогресс в данном направлении видится в дальнейшем развитии токсикогеномики и токсикопротеомики.

Литература

1. Каркищенко Н.Н. (2004) Основы биомоделирования. – М.: Изд-во ВПК. 608 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Р.У.Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп (2005). – М.: ОАО Издательство «Медицина». – 832 с.
3. Balls M. & Fentem J.H. (1993). The on-going process to replace the LD50 test. // *Human Innovations and alternatives* 7, 544-547.
4. Balls M. (1991). Why modification of the LD50 test will not be enough. // *Laboratory Animals* 25, 198-206.
5. Borenfreud E., Puerner J. (1984). A simple quantitative procedure using monolayer cultures for citotoxicity assays (HTD/NR-90). // *Journal of Tissue Culture Methods* 9, 7-9.
6. Borenfreud E., Puerner J. (1985). Toxicity determination in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. // *Toxicology Letters* 24, 119-124.
7. Clemedson C., McFarlane-Abdulla E., Andersson M., Barile F.A., Calleja M.C., Chesné C., Clothier R., Cottin M., Curren R., Daniel-Szolgay E., Dierickx P., Ferro M., Fiskesjö G., Garza-Ocanas L., Gómez-Lechón M.J., Gülden M., Isomaa B., Janus J. et al. (1996) MEIC evaluation of acute systemic toxicity: Part I. Methodology of 68 in vitro assays used to test the first 30 reference chemicals. // *ATLA* 24, 251-272.
8. Dierickx P. (1989). Cytotoxicity testing of 114 compounds by the determination of the protein content in Hep G2 cell cultures. // *Toxicology in Vitro* 3, 189-193.
9. Executive Summary. // *ATLA* 33, Suppl. 1, 7-18, 2005.
10. EEC (1967) Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances. // *Official Journal of the European Economic Community* 196, 1-98.
11. Genshow E., Spielmann H., Scholz G., Seiler A., Brown N., Piersma A., Brady M., Cleemann N., Huuskonen H., Paillard F., Brmer S., Becker K. (2002) The ECVAM international validation study on *in vitro* embryotoxicity tests: results of the definitive phase and evaluation of prediction models. // *ATLA* 30, 151-176.
12. Gribaldo L., Gennari A., Blackburn K., Clemedson C., Deguerrey A., Meneguz A., Pfaller W., Ruhdel I. Acute Toxicity. // *ATLA* 33 Suppl. 1, p.27-34, 2005.
13. Heimann R., Rice R.H. (1983). Polycyclic aromatic hydrocarbon toxicity and induction of metabolism in cultivated esophageal and epidermal keratinocytes. // *Cancer Research* 43, 4856.
14. ICCVAM (2001). Report of the International Workshop on In Vitro Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity, NIH Publication No. 01-4499, 370pp. Research Triangle Park. NC. USA: NIEHS. Website <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/invidocs/finalall.pdf> (Accessed 10.2.05).
15. Jansen R.C., Nap J.P., Mlynarova L. (2002). Errors in genomics and proteomics. // *Nature Biotechnology* 20, 19.
16. Kangas L., Gronroos M., Nieminen A.L. (1984). Bioluminescence of cellular ATP: a new method for evaluation cytotoxicity agents *in vitro*. // *Medical Biology* 62, 338-343.
17. Liebsch M., Curren R., Fentem J. (2001). Guidance Document on Using In Vitro Data to Estimate In Vivo Starting Doses for Acute Toxicity. NIH Publication 01-4500. Web site http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/invidocs/guidance/iv_guide.pdf. Research Triangle Park, NC, USA: National Institute of Environmental Health Sciences (Accessed 8.10.02).
18. Liebsch M., Spielman H. (1995). Balb/c 3T3 cytotoxicity test. In Methods and Molecular Biology, Vol. 43, In Vitro Toxicity testing Protocols (ed. S.O'Hare, C.K. Atterwill), pp. 177-187. Totowa, NJ, USA: Humana Press.
19. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent title. // *J of Biological Chemistry* 193, 265-275.
20. Nicholson A., Sandler J., Seidle An evaluation of the US High Production Volume (HPV) Chemical-testing Programme: A Study in (Ir)Relevance, Redundancy and Retro Thinking. // *ATLA* 32, Suppl. 1A, 335-341, 2004.
21. OECD (1987). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 401: Acute Oral Toxicity (Deleted in 2002), 7pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
22. OECD (1995). Guidance Document for the Development of OECD GuideLines for Testing of Chemicals. Environmental Monographs No. 76, OECD, Paris, 1993, reprinted 1995. 28pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development. Website http://www.oecd.org/document/30/0,2340,en_2649_34377_1916638_1_1_1,0.html (Accessed 30/09/04).
23. OECD (2000). Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No. 19: Guidance Document on the Recognition Assessment and Use of Clinical Signs as Human Endpoints for

- Experimental Animals Used in Safety Evaluation, 39pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
24. OECD (2001). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 420: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure, 14pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
25. OECD (2001). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method, 14pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
26. OECD (2001). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure, 26pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
27. OECD (2004). Draft Test Guidline on Acute Toxicity – Fixed Dose Procedure, 24pp. Paris, France: Organization for Economic Cooperation and Development.
28. OECD Guidelines for the testing of Chemicals. // *ATLA 33, Suppl. 1, 223-227, 2005.*
29. Organization for Economic Cooperation and Development (2002). OECD Guidelines for the testing of Chemicals. Paris, France: OECD.
30. Prieto P., Clemedson C., Meneguz A., Pfaller W., Sauer U.G., Westmoreland C. Subacute and Subchronic Toxicity. // *ATLA 33, Suppl. 1, 109-116, 2005.*
31. Schrattenholz A. (2004). Proteomics: how to control highly dynamic patterns of millions of molecules and interpret changes correctly× Drug Discovery Today – Technologies 1.
32. Schrattenholz A., Klemm M., Cahill M. Potential of Comprehensive Toxicoproteomics: Quantitative and Differential Mining of Functional Proteins from Native Samples. // *ATLA 32, Suppl. 1A, 123-131, 2004.*
33. Schulte C., Nagel R. (1994). Testing acute toxicity in the embryo of zebrafish, Brachydanio rerio, as an alternative to the acute fish test: preliminary results. // *ATLA 22, 12-19.*
34. Shrivatsava R., Delomenie C., Chevalier A., et al. (1992). Comparison of in vivo acute lethal potency and in vitro cytotoxicity of 48 chemicals. // *Cell Biology and Toxicology 8, 157-170.*
35. Shrivatsava R., John G.W., Rispat G., et al. (1991). Can the in vivo maximum tolerated dose be predicted using in vitro techniques× A working hypothesis. // *ATLA 19, 393-402.*
36. Spielman H., Genshow E., Liebsch M., Halle W. (1999). Determination of the starting dose for acute oral toxicity (LD50) testing in the Up and Down Procedure (UDP) from cytotoxicity data. // *ATLA 27, 957-966.*
37. Spielman H., Liebsch M. (1992). INVITOX Protocol No. 46: Balb/c 3T3 NRU Cytotoxicity Test. European Commission DG-JRC, ECVAM, SIS Database. Web site <http://ecvam-sis.jrc.it> (Accessed 30.9.04).
38. Spielman H., Liebsch M., Kalweit S., et al. (1996). Results of a validation study in Germany in two in vitro alternatives to the Draize eye irritation test, the HET-CAM test and the 3T3 NRU cytotoxicity test. // *ATLA 24, 741-758.*
39. Spielmann H., Genshow E., Liebsch M., Halle W. (1999) Determination he starting dose for acute oral toxicity (LD50) testing in the Up and Down Procedure (UDP) from cytotoxicity data. // *ATLA 27, 957-966.*
40. Schulte C., Nagel R. (1994). Testing acute toxicity in the embryo of zebrafish, Brachydanio rerio, as an alternative to the acute fish test: preliminary results. // *ATLA 22, 12-19.*
41. Sveden O. 3-rd European congress of toxicologic pathology, 2005, Copenhagen, Denmark.
42. Trevan J.W. (1927). The error of determination of toxicity. Proceedings of the Royal Society (London). Series B 101, 483-514.
43. United Nations Economic Commission for Europe (UN/ECE) (2003). Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6pp. New York, NY, USA, and Geneva, Switzerland: United Nations.
44. US Environmental Protection Agency (2000). The Use of Structure-Activity Relationships (SAR) in the High Production Volume Chemical Challenge Programme. Washington, DC, USA: US EPA (Accessed 8.12.02).
45. US Environmental Protection Agency (2001). Supplemental Acute Toxicity Protocol. Web site <http://www.epa.gov/chemrtk/toxprtc1.htm>. Washington, DC, USA: EPA (Accessed 8.12.02).
46. US Environmental Protection Agency (2002). Chemical Right to Know. Web site <http://www.epa.gov/chemrtk/viewsrch.htm>. Was-hington, DC, USA: EPA (Accessed 8.12.02).
47. US Environmental Protection Agency (2002). Ecological Structure Activity Relationships. Web site <http://www.epa.gov/opptintr/newchems/21ecosar.htm>. Washington, DC, USA: EPA (Accessed 8.12.02).
48. US National Toxicology Program Interagency Committee for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (2001). Report of the International Workshop on In Vitro Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity, 389pp. NIH Publication 01-4499. Web site http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/invidocs/guidance/iv_guide.htm. Research Triangle Park, NC, USA: National Institute of Environmental Health Sciences

(Accessed 8.10.02).

49. Van der Heuvel, M.J., Clark, D.G., Fielder, R.J., Koundakjian, P.P., Olivier, G.J.A., Pelling, D., Tomlinson, N.J., & Walker, A.P. (1990). The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD50 test. // *Food and Chemical Toxicology* 28, 469-482.

50. Wakuri S., Izumi J., Sasaki K., Tanaka N., Ono H. (1993). Cytotoxicity study of 32 MEIC chemicals by colony formation and ATP assays. *Toxicity in Vitro* 7,

517-521.

51. Zbinden G. & Flury-Roversi M. (1981). Significance of the LD50 test for the toxicological evaluation of chemical substances. // *Archives of Toxicology* 47, 77-99.

52. Zuang V., Alonso M.A., Botham P.A., Eskes C., Fentem J., Liebsch M., Johannes J.M. van de Sandt Skin Irritation and Corrosion. // *ATLA* 33, Suppl. 1, 35-46, 2005.

Classic and alternative models in drug toxicology

N.N.Karkischenko

Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow

Key words: toxicology testing, acute and chronic toxicity, alternative toxicology models, toxicokinetics, toxicogenomics, toxicoproteomics, reproductive and juvenile toxicology.

Genetically proved and experimental models for evaluation of acute and chronic toxicity of pharmacology means, toxic influence of xenobiotics, special means of protection were done. There are standard and alternative models for evaluation of acute and chronic toxicity, alternative test batteries and the basis strategies of toxicokinetics, toxicoproteomics, toxicogenomics and some computer models of toxicity in this issue.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии





ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Региональные аспекты рациональной антибиотикотерапии

В.А.Батурина, Е.В. Щетинина

Медицинская академия, Ставрополь

Ключевые слова: стандарты терапии, возбудители инфекций, противомикробные средства.

Важнейшим компонентом рационального выбора антибактериального препарата является оценка резистентности возбудителей заболеваний [2,3]. Использовать зарубежные данные для разработки отечественных, и тем более, региональных, рекомендаций не всегда возможно, так как существует высокая вероятность колебаний резистентности в разных странах, а также регионах России [1,4,5]. Это диктует необходимость создания системы управления потреблением препаратов, учета региональных особенностей состава возбудителей, изучение их резистентности к антибактериальным средствам с использованием современных бактериологических методов. Важным следует признать формирование стандартов на региональном и локальном уровнях в зависимости от клинической ситуации и этапа оказания медицинской помощи.

На протяжении 6 лет в ЛПУ Ставропольского края проводится эпидемиологический мониторинг возбудителей инфекционных заболеваний. Обследовано более 15000 пациентов с респираторными инфекциями, 4000 больных с инфекциями мочевыводящего тракта, около 10000 пациентов с хирургическими инфекциями. Полученные данные о составе возбудителей и их чувствительности к противомикробным средствам легли в основу разработанных и утвержденных в 2001-2003 гг. Министерством здравоохранения края, управлением здравоохранения г. Ставрополя и формулярными комитетами ЛПУ стандартов выбора препаратов при соответствующих формах инфекционной патологии. Кроме того, в те же сроки изучены параметры потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике и стационарах с использованием методологии DDD.

Установлено, что при остром тонзиллофарингите *Streptococcus pyogenes* (*StrA*) выявляется у 20% обследованных. Рецидивы при хронических формах заболевания определяли пиогенные стрептококки уже в 45% случаев. Вместе с тем, из материала (мазки из зева) 40% пациентов с установленными рецидивирующими формами тонзиллофарингитов выделяются *Mycoplasma pneumoniae* и *St. aureus*, как в виде единственного возбудителя, так и в ассоциации с *StrA*. В этой связи, для обоснования выбора этиотропного препарата, необходимо проведение комплекса бактериологических исследований с выявлением всех возможных возбудителей.

Пневмококк определяет до двух третей всех случаев синуситов. Однако с увеличением возраста пациентов возрастает роль стафилококков и микоплазм, что важно учитывать при выборе старового препарата.

При пневмониях, хронических формах инфекций нижних отделов респираторного тракта состав возбудителей определяется возрастом больного, этапом оказания помощи (поликлиника, стационар), формой патологии (вне-, внутрибольничная), а также антибактериальным анамнезом. С учетом указанных параметров удалось индивидуализировать выбор противомикробных средств в рамках стандартов терапии, в которых препараты представлены с учетом результатов оценки чувствительности основных возбудителей, соответствующих заболеваний. В частности, препаратами выбора в амбулаторной практике были указаны амоксициллин, ко-амоксикилав или кларитромицин. В стационарах внебольничные формы патологии рекомендовано лечить аминопенициллинами, цефалоспоринами 2 поколения, в том числе в комбинации с макролидным антибиотиком. Алгоритмы терапии нозокомиальных пневмоний разработаны для каждого стационара отдельно, учитывая особенности структуры их возбудителей и различного профиля резистентности к противомикробным средствам.

Средствами выбора при инфекциях мочевыводящего тракта стали фторхинолоны, оказавшиеся наиболее эффективными средствами против основных возбудителей циститов и пиелонефритов. Вместе с тем, с 2005 года стали выявляться (даже в амбулаторной практике!) представители энтеробактерий, синтезирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия, разрушающие практически все бета-лактамные антибиотики, кроме карбапенемов. Наиболее уязвимыми в этом отношении стали мужчины с осложненными формами инфекций, у которых такие микроорганизмы выявляются в 7% случаев, что делает необходимым проведение бактериологического исследования мочи.

Бактериологический мониторинг при хирургических инфекциях в 12 отделениях городских, краевых и центральных районных больниц позволило разработать стандарты для каждого отделения с учетом профиля патологии, контингента и возможности проведения периоперационной антибиотикопрофилактики. Утвержденные стандарты позволили ограничить круг противомикробных препаратов 7 наименованиями, в том числе, с учетом этапа оказания медицинской помощи – район, город, специализированное отделение краевого уровня. В частности, цефепим и карбапенемы рекомендованы только в ЛПУ краевого подчинения, куда попадают самые тяжелые пациенты. В городских и районных больницах, где не выявлено серьезных проблем с резистентностью возбудителей хирургических инфекций, средствами выбора указаны цефалоспорины 1-3 поколений, фторхинолоны.

Изучение параметров потребления противо-

микробных средств позволило оценить влияние стандартизации антибиотикотерапии на протяжении 6 лет. В частности, в амбулаторной практике, начиная с 2002 года, снизилось использование всех форм ампициллина. Потребление амоксициллина, напротив, увеличилось. Среди макролидных антибиотиков выявлено снижение использования, не вошедших в стандарты рокситромамина, мидекамицина и олетефрина, а также эритромицина. Применение азитромицина за 5 лет не изменилось, а кларитромицина – увеличилось. Принципиальным следует считать уменьшение использования ко-трамаксазона и аминогликозидов. Несмотря на отсутствие стрептоцида в стандартах, его продажи только увеличились: частота его использования оказалась выше, чем амоксициллина, каметона и ингалинта. Интересно, что за изученные годы доля противомикробных средств в стоимостном обороте аптек оставалась стабильной – 13–17%.

27% госпитализированных больных в сутки получали антибактериальные средства. За истекший период изменились приоритеты врачей, которые определялись именно стандартами выбора препаратов. Значимо снизилось потребление ампициллина и цефалоспоринов 3 поколения с антисинегнойной активностью. Чаще стали применять более дешевые формы цефазолина, цефатоксима и ципрофлоксацина. Незначительными оказались показатели использования цефепима и карбапенемов. Связано это с введением ограничительной политики применения этих препаратов и цефтазидима только рамками тяжелых форм нозокомиальных инфекций.

Важным фактором в сдерживании нерационального применения противомикробных средств на уровне центральных районных и городских больниц должны стать централизованные поставки медикаментов. Список препаратов был сформирован с участием клинических фармакологов и обсужден главными специалистами Минздрава. В среднем, за 3 года стоимостная доля антибактериальных препаратов в заявках ЛПУ составила 30%. Ввиду того, что за 3 года объем финансирования централизованных поставок увеличился в 3 раза, в заявках стали отдавать предпочтение дорогостоящим средствам – средняя стоимость 1упаковки

препарата с противомикробным действием увеличилась с 16,72 до 44,34 рубля. Больше стали закупать цефазолина, цефепима, карбапенемов, а также азитромицина. Ограничили использование ампициллина, ко-трамаксазола, гентамицина.

Таким образом, внедрение стандартизации антибиотикотерапии с использованием объективной информации о составе возбудителей заболеваний и мониторинга их резистентности, отразилось на потреблении противомикробных средств. Наиболее существенными такие изменения оказались в стационарах, где в закупках стали преобладать препараты, включенные в стандарты терапии. В амбулаторной практике также произошли определенные изменения, но значительными остаются аптечные продажи средств, используемых пациентами в качестве самолечения. В этой связи, необходимо совершенствование системы стандартизации фармакотерапии. Результатами такой работы служит комплекс мероприятий по реализации региональной политики рационального использования противомикробных средств.

Литература

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus* *ryogenes* в России: результат многоцентрового проспективного исследования ПeГAC-1. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. – Т.7, № 2. С. 154–166.
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под. ред. В.П.Яковleva, С.В.Яковleva. – М.: Литтерра, 2003. 108 с.
3. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. // Клинич. фармакол. тер. 2000. – Т.9, №2. С. 6-9.
4. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. – Т.7, №4. С.323–336.
5. Richards M., Thursky K.M., Busing K. Epidemiology, Prevalence and Sites of infections in intensive Care Units. // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2003. – V.24. P. 3-22.

Regional aspects of the rational antibacterial therapy

V.A.Baturin, E.V.Chetinin

Medical academy, Stavropol

Key words: of therapy, activators of infections, antibacterial means.

Results of epidemiological monitoring of activators of infectious diseases respiratory and urine tracts a path in Stavropol Territory are presented. Standards of pharmacotherapy of infections are developed, their influence on consumption antibacterial means in an out-patient practice and hospitals is estimated.

Фармакоэпидемиологическая оценка диагностики и эффективности антибиотикотерапии внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей

А.Т.Бурбелло, Н.В.Добрынина

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, С.-Петербург

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, инфекции нижних дыхательных путей, антибиотики.

Внутрибольничная пневмония занимает 2-е место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. Летальность при инфекции нижних дыхательных путей зависит от основного заболевания, возбудителя и адекватности антибактериальной терапии [3, 4].

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование лечения инфекций нижних дыхательных путей за 3 года. Проанализировано 1967 медицинских карт пациентов, поступивших в один из многопрофильных стационаров города в отделения хирургического профиля, пульмонологии и неврологии. Согласно полученным данным более чем у 200 больных клиническая картина свидетельствовала о развитии внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей (трахеобронхит, пневмония). Из них только у 60 больных диагноз внутрибольничная пневмония установлен по клинико-рентгенологическим данным, в 46 случаях – подтвержден морфологически (умершие больные).

Фармакоэпидемиологический анализ антибактериальной терапии проведен на основании 60 изученных историй болезни с подтвержденным диагнозом внутрибольничной пневмонии. Средний возраст больных составил $63 \pm 1,57$ лет, из них мужчин – 41 (68,3%), женщин – 19 (31,7%). 10 из 60 больных после внутрибольничной пневмонии выздоровели и были выписаны из стационара (17%), 50 больных (83%) – умерли.

Среди 60 пациентов 34 человека (56,7%) находились в отделениях хирургического профиля (отделение общей, торакальной хирургии, урологии, нейрохирургии), 26 человек (43,3%) – на отделениях терапевтического профиля (пульмонология, неврология). Причиной госпитализации были следующие заболевания: опухоли различной локализации (у 22 из 60 больных, 36,7%), хронические неспецифические заболевания легких, в т.ч. хронические обструктивные болезни (у 27 из 60 больных, 45%), острые нарушения мозгового кровообращения (у 10 больных, 16,6%), заболевания, по поводу которых выполнено хирургическое лечение составили 53% (у 34 больных). Длительность госпитализации до появления первых симптомов инфекции нижних дыхательных путей у больных, перенесших внутрибольничную пневмонию и

выздоровевших, составила $11,6 \pm 2,65$ суток, у умерших – $14,4 \pm 1,63$ суток. Рентгенологически диагноз установлен в 48% случаев (появление инфильтрации легочной ткани, гиповентиляции, усиления легочного рисунка), в 42% случаев отчетливых рентгенологических изменений обнаружено не было, что значительно затрудняло постановку диагноза. Среди умерших в 46 случаях (92%) диагноз внутрибольничной пневмонии был подтвержден морфологически (при аутопсии).

Оценка фармакотерапии показала, что до появления первых симптомов инфекции нижних дыхательных путей и постановки диагноза пневмонии 58% пациентов получали антибактериальные и химиотерапевтические средства по поводу основного заболевания. Из антибактериальных средств: антисептики – диоксидин, фурацилин, среди антибиотиков преобладали антибиотики пенициллинового ряда (в 30% случаев), часто использовали препараты содержащие оксациллин (18,3%) – оксамп, пенициллин G, цефалоспорин поколения – цефазолин (26,7%), аминогликозиды – гентамицин (25%), реже назначались фторхинолоны (16,7%) и метронидазол (13,3%). В большинстве случаев назначались комбинации нескольких антибиотиков.

Бактериологическое исследование материала (мокрота, смывы из трахеобронхиального дерева, кровь, плевральная жидкость, отделяемое из ран) после появления признаков инфекции нижних дыхательных путей проводилось лишь у 50% пациентов. У 17% пациентов роста микроорганизмов в материале не получено. Среди тех, у кого были получены положительные результаты микробиологического исследования, преобладали следующие микроорганизмы: золотистый стафилококк – 26,7%, синегнойная палочка – 36,7%, другие грамотрицательные бактерии – 43%, у 56,7% пациентов выявлялись грибы рода *Candida*. В 60% случаев был выявлен рост микроорганизмов в ассоциации – грамотрицательная, грамположительная флора и грибы рода *Candida*. Следует отметить, что у умерших пациентов в целом преобладала грамотрицательная флора.

Оценка антибактериальной терапии после появления симптомов инфекции нижних дыхательных путей и постановки диагноза внутрибольничной пневмонии показала, что наиболее часто назначаемыми антибиотиками были фторхинолоны (ципрофлоксацин – 25%), аминогликозиды (гентамицин

- 21,6%, амикацин – 10%), метронидазол (21,7%), карбапенемы (15%), а также антибиотики пенициллинового ряда, незасыщенные ингибиторами -лактомаз (25%), цефалоспорины поколения (цефазолин – 13,3%), реже использовались цефалоспорины и поколения (до 10%). В 18% случаев антибактериальная терапия после появления признаков инфекции нижних дыхательных путей не менялась; в 38% – назначение или замена препаратов производились с опозданием; в 30% случаев антибиотики применялись без эффекта. В ряде случаев назначение или замена антибиотиков проводилась без учета спектра действия антибиотика и предполагаемого возбудителя внутрибольничной инфекции. Противогрибковая терапия назначалась лишь в единичных случаях.

В 25% случаев при выборе адекватных антибиотиков не соблюдался режим применения антибиотиков при внутрибольничной пневмонии. Наиболее часто нерационально были использованы аминогликозиды, цефалоспорины и поколений и карбапенемы.

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ показал, что диагноз пневмония не всегда подтверждается рентгенологически. Длительность госпитализации и предшествующая антибиотикотерапия значительно отдаляли и затрудняли начало адекватной антибактериальной терапии

после постановки диагноза внутрибольничная пневмония.

Выводы. Фармакоэпидемиологический анализ показал, что причинами низкой эффективности лечения внутрибольничной пневмонии могут быть:

1. Поздняя постановка диагноза внутрибольничная пневмония, т.к. диагноз пневмония не всегда подтверждался рентгенологически

2. Длительность госпитализации и предшествующая антибиотикотерапия значительно отдаляли и затрудняли начало адекватной антибактериальной терапии после постановки диагноза внутрибольничная пневмония.

Литература

1. Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. Дисс. – канд. мед. наук. Москва, 1999.
2. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. // Хирургия. Приложение № 1. 2004. С. 32-36.
3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных. – Москва, 2000.
4. Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы. Дисс. – канд. мед. наук. – Москва, 2003.

Pharmacoepidemiological evaluation of diagnostics and antibiotic treatment effectiveness of in-hospital infections of lower respiratory tract

A.T.Burbello, N.V.Dobrynina

St.Petersburg State Medical Academy of I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Key words: pharmacoepidemiology, lower respiratory tract infections, antibiotics.

Pharmacoepidemiological analysis has demonstrated that the causes of inferior effectiveness of in-hospital pneumonia treatment can include the following:

1. Late diagnostics of in-hospital pneumonia, because the diagnosis of pneumonia cannot always be confirmed by means of radiology.

2. Long hospitalization and prior treatment with antibiotics significantly postponed and complicated the initiation of adequate antibiotic therapy after the establishment of diagnosis of in-hospital pneumonia.

Фармакоэкономические исследования в обеспечении рационального и безопасного применения кардиологических препаратов выездными бригадами скорой медицинской помощи

И.А.Дородных, Г.С.Маль, М.А.Алыменко

КГМУ, Курск

Ключевые слова: фармакоэкономика, кардиологические препараты, метод «затратной эффективности» и метод анкетирования.

Индикатор качества медицинской помощи – количественный показатель, отражающий структуру, процесс или результата оказания медицинской помощи.

Рост качества медицинской помощи обосновывает необходимость развития комплекса мотивационных мероприятий для стимулирования медицинских организаций и персонала к непрерывному совершенствованию медицинской помощи. Это относится и к совершенствованию работы в сфере неотложной медицинской помощи, оказываемой выездными бригадами скорой медицинской помощи.

Особый интерес представляет проведение анализа фармакоэкономического регулирования в кардиологическом звене скорой медицинской помощи.

Целью данной работы было дать фармакоэкономическое обоснование использования основных лекарственных средств, применяемых при неотложных состояниях в кардиологии.

Методы. Объектом исследования является кардиологический больной, нуждающийся в экстренной медицинской помощи бригадами скорой медицинской помощи. Основными методами исследования были метод «затратной эффективности» и метод анкетирования.

Результаты. По разработанной методике проведены фармакоэкономические исследования, в том числе анкетирование врачей кардиологических бригад скорой медицинской помощи, составлен протокол экспертной оценки лекарственных препаратов, применяемых при данных состояниях.

Одновременно были выявлены факторы, влияющие на широту ассортимента кардиологических лекарственных препаратов, применяемых для

лечения рассматриваемых состояний (гипертонический криз, острый коронарный синдром, острые сердечно-сосудистые недостаточности) пол, возраст, нозологическая форма, сопутствующая патология, характер ранее проводимого курсового лечения и т.д.

Из иностранных производителей наименьшая стоимость экстренного лечения была у энаприлата малеата (при внутривенном введении), а из отечественных – кардипина (при сублингвальном приеме).

Выводы. Наиболее экономически обоснованными являются схемы, включающие препараты длительного действия: пролонгированные дигидропиридины, селективные β-блокаторы, тиазидоподобные диуретики.

Выделены основные принципы экспертной оценки номенклатуры кардиологических средств, применяемых при коррекции неотложных состояний в кардиологии.

Проведенное исследование позволило фармакоэкономически обосновать целесообразность использования кардиологических препаратов длительного действия для купирования острых состояний и профилактики новых эпизодов кризового течения сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на кажущуюся дороговизну средств импортного и отечественного производства, применяемых выездными бригадами скорой медицинской помощи.

Обеспечение адекватной и оперативной качественной скорой помощи требует укрепления материально-технической базы службы, в том числе оснащенности ее современными кардиологическими препаратами, преимущественно пролонгированного действия.

Сравнительный анализ рейтинга лекарственных препаратов на мировом фармацевтическом рынке в 2005 году

Ю.А.Дружиловская, А.Н.Яворский

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

Ключевые слова: мировой фармацевтический рынок, препараты-лидеры.

Ведущая экспертная организация IMS Health опубликовала данные о состоянии мирового фармацевтического рынка в 2005 г. По итогам 2005 года мировой объем продаж рецептурных препаратов составил 602 млрд. долл. США. Журнал «Pharmaceutical Executive» (по данным IMS Health) привел список крупнейших фармацевтических компаний. Суммарный объем продаж препаратов первых десяти из них, превысил 230 млрд. долл. США, что составляет 42.7 % от объема продаж всего мирового фармрынка.

По данным IMS Health ведущей фармакотерапевтической группой на мировом фармацевтическом рынке являются лекарственные препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижающие концентрацию холестерина в крови. В данной группе находятся лекарственные препараты-лидеры по объемам годовых продаж: 1. Lipitor (12.19 млрд.долл); 2. Zocor (4.40 млрд.долл); 3. Pravachol (2.26 млрд.долл).

Второе место в мировом объеме продаж лекарств занимают противоизвенные препараты.

Лидерами этой группы являются: 1. Nexium (2.26 млрд.долл); 2. Protonix (1.68 млрд.долл); 3.Prevacid (3.48 млрд.долл).

Препараты для лечения онкологических заболеваний на мировом фармацевтическом рынке занимают третье место по итогам продаж 2005 г. Лидирующими в этом классе препаратов являются: 1. Mabtera/Rituxan (3.16 млрд. долл); 2. Gleevec/Glivec (2.17 млрд. долл); 3. Taxotere (1.91 млрд.долл).

Как следует из данных IMS Health, ведущие позиции на мировом фармацевтическом рынке занимают современные, высокоэффективные лекарственные препараты, полученные с применением последних достижений медицинской науки и фармацевтических технологий. Медико-экономический анализ показывает, что применение этих, хотя и дорогостоящих препаратов, позволяет существенно понизить показатели заболеваемости населения, сохранить работоспособность и повысить качество жизни больших контингентов пациентов, и, в результате дает реальные экономические и социальные преимущества для общества.

The comparative analysis of a rating of drugs on the world pharmaceutical market in 2005

Y.A.Druzhilovskaya, A.N.Yavorskiy

Scientific Center on Expertise of Medical Application Products, Federal Service of the Russian Federation for Supervision in the Sphere of Public Health and Social Development, Moscow

Key words: world pharmaceutical market, leading drugs.

IMS Health analyzed the world Pharmaceutical Market in 2005. Pharmaceutical Executive published Top 50 companies (according IMS Health). The Top 10 companies together grossed \$230 B. It is 42.7% of World Pharmaceutical Market.

According IMS Health cardiovascular drugs is one of the leading therapeutic classes. 1. Lipitor (\$12.19 B); 2. Zocor (\$4.40 B); 3. Prevachol (\$2.26 B) belong to this class. Antiulceran drugs are rated at second position. The leading drugs in this group are Nexium (\$2.26 B); Protonix (\$1.68 B); Prevacid (\$3.48 B). Cytostatic are rated at third position. Mabtera/Rituxan (\$3.16 B); Gleevec/Glivec (\$2.17 B); Taxotere (\$1.91B) belong to this class.

The global prescription sales have shown that the modern innovative drugs obtained with use of high technology methods occupy the leading position on the world market. The medical-economic analysis shows that using of these high-effective, though also expensive, drugs, allows to essentially decrease the parameters of disease, to keep working capacity and to raise quality of a life for large part of patients, and, as a result, gives real economic and social advantages for a community.

Предписания лекарственных средств при аллергическом рините у детей

Д.Ш.Дубина

Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань

Ключевые слова: аллергический ринит, фармакоэпидемиология, лекарственные средства, врачи-педиатры.

Аллергическим ринитом (АР) страдает до 22% детского населения, со временем заболевание может трансформироваться в бронхиальную астму. В связи с этим очень важна правильная тактика лечения больных с АР, соответствующая международным и национальным рекомендациям.

Цель: оценить стереотипы лечения аллергического ринита промежуточными потребителями лекарственной помощи – врачами, определить обоснованность назначения и приоритеты предписания лекарственных средств при АР у детей.

Методы исследования. Дизайн фармакоэпидемиологического исследования для выяснения потребительских предпочтений врачей был основан на анкетировании педиатров о мотивах и приоритетах предписания определенных лекарственных средств при АР у детей, работающих в различных лечебных заведениях – поликлиниках и стационарах. Среди них в городских поликлиниках работает 58,3%, в городских стационарах – 8,3%, в ЦРБ и участковых больницах – 33,3%. Стаж работы менее пяти лет имели – 8,5%, от 5 до 10 лет – 35,5%, 15 лет и более – 56%.

С клинической точки зрения АР определяется как заболевание с характерным симптомокомплексом: ринорея, назальная обструкция, зуд носа и чихание. Только 58,3% опрошенных врачей назвали все четыре симптома как основные для постановки диагноза аллергический ринит. С современной программой ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma initiative – аллергический ринит и его влияние на астму), разработанной в сотрудничестве с ВОЗ знакомы только 41% опрошенных врачей. Используют в повседневной практике рекомендованную классификацию АР 33,4% врачей. Большая часть опрошенных врачей не знакома с новой классификацией АР и современными научно обоснованными подходами к фармакотерапии.

Среди диагностических приемов, которые врачи используют при постановке диагноза АР лидирующую позицию занимает общий анализ крови. Его назначают все врачи. Рентгенографию придаточных пазух носа при подозрении на АР своим пациентам назначают 57,1% врачей. Необходимость в передней риноскопии отметили также 57,1% врачей. Среди лабораторных анализов 50% врачей назначают мазок из носа на эозинофилы,

46,4% – иммунограмму. Постановку кожных скрипификационных проб используют для постановки диагноза 39,3% опрошенных врачей. Необходимость постановки провокационных назальных тестов отметили 21,4% врачей.

Недостаточно широкое применение рекомендуемых согласительными документами тестов может быть связано с тем, что доступность этих анализов небольшая. Около 80% опрошенных врачей отметили, что специальные методы обследования могут быть назначены, только аллергологом или ЛОР-врачом, и в лечебном учреждении, где они работают, не проводятся.

АР сопутствуют многие заболевания с общим механизмом развития. Наибольшую проблему вызывает АР ассоциированный с бронхиальной астмой. Среди опрошенных врачей 64,3% отметили астму как значимую сопутствующую патологию АР. Другие врачи отметили среди сопутствующих заболеваний синусит и аллергический конъюнктивит.

В настоящее время рекомендуется ступенчатый подход к терапии АР. Среди лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики обострений аллергического ринита, существенная роль отводится высокоеффективным и безопасным назальным кортикоステроидам. Только 8% опрошенных назначают эту группу препаратов, но назначение их считают необходимым только в случае тяжелого течения заболевания. 66% врачей-педиатров назначают ее редко (менее чем у 30% больных). При этом в большинстве случаев (в 80%) препараты этой группы назначаются по инициативе врачей-аллергологов, которые проводили консультацию и обследование больного, а врач-педиатр только продолжает назначенную терапию. Надо отметить, что 26% врачей никогда не рекомендуют своим пациентам топические кортикоステроиды.

В международных согласительных документах рекомендуется использовать современные антигистаминные препараты II поколения, отличающиеся высоким профилем эффективности и безопасности. Как средства первого выбора в реальной практике врачи широко назначают препараты I поколения с седативным эффектом. Их использует в повседневной практике 75% опрошенных врачей. При этом в 68% случаев врач-педиатр назначает эти препараты по собственной инициативе. Среди антигис-

таминных препаратов I поколения врачи отдают предпочтение клемастину и диазолину (80% врачей). Среди опрошенных только 25% врачей отдают предпочтение антигистаминным препаратам II поколения. При этом только 8% педиатров назначают эти препараты самостоятельно, в большинстве случаев антигистаминные препараты II поколения назначаются по рекомендации врача-аллерголога лечебного учреждения, где больному проводится консультация или обследование. При рассмотрении структуры антигистаминных препаратов II поколения самым популярным оказался препарат лоратадин (47%), второе место занимает цитиризин (21%).

Стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные, интраокулярные) не являются популярной группой назначаемых лекарственных средств среди опрошенных врачей. Препараты этой группы своим пациентам рекомендует только 20% педиатров и только по назначению врача-аллерголога. Надо отметить, что 45% врачей вообще не используют в реальной практике препараты этой группы. Интраназальные деконгестанты реко-

мендуют пациентам с диагнозом АР 75% врачей. Наиболее популярные препараты этой группы нафазолин (нафтизин). Сосудосуживающие средства уменьшают симптомы АР, но со временем могут привести к функциональным или морфологическим изменениям.

В случае увеличения тяжести течения АР, более половины опрошенных врачей рекомендуют сменить антигистаминный препарат. Только 10% считают необходимым начать в этом случае терапию топическими кортикоидами. Изменение тактики ведения больных с тяжелой формой заболевания 27% врачей видят в назначении интраназальных препаратов группы стабилизаторов мембран тучных клеток.

Таким образом, врачи плохо информированы и мало применяют на практике современные доказательные подходы к лечению АР. Стереотипы назначения малоэффективных препаратов у врачей основаны на плохом знании современных международных рекомендаций по лечению аллергического ринита, что требует широкого внедрения образовательных программ для врачей.

Priorities of medicinal means prescription in allergic rhinitis

D.Sh.Dubina

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

Key words: allergic rhinitis, pharmacoepidemiology, drugs, pediatricians.

There was made the questionnaire among 50 pediatricians. Only 41% of doctors know the modern program of ARIA worked out by WHO. Only 8% of doctors use nasal glucocorticoids rather often. The antihistamine drugs of the 1 generation is used widely (75%). Intranasal decongestants are recommended to patients with such disease by 70% of doctors. According to recommendations of allergologists and otorhinolaryngologists there should be recommended cromones in 20% of cases. In case of increase of severity of the disease in 50% of incidents the doctors recommend to change the antihistamine means and in 16% - to begin the therapy of topical steroids.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Структура реализации антиаллергических препаратов

Д.Ш.Дубина

Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань

Ключевые слова: антиаллергические препараты, объем продаж, дженерики.

Цель: провести анализ структуры и объем реализации антиаллергических препаратов в Астраханском регионе, результаты которого отражали распространенность конкретных торговых марок препаратов

Материалы и методы. Исследование выполнялось на основании анализа рейтингов годовых продаж лекарственных средств наиболее крупных оптовых региональных дистрибуторов – "Протек" и "СИА Интернейшнл". Выбор этих дистрибуторов был обусловлен тем, что на их долю приходилось 80-85% в общем объеме реализации лекарственных средств в Астрахани и области. Изучение рейтингов реализации антиаллергических препаратов представлял собой ступенчатый структурированный анализ. Вначале определялась доля каждой из клинико-фармакологических групп в общей структуре антиаллергических препаратов. Затем в пределах этих групп исследовалась структура и частота продаж препаратов с различными МНН, а так же степень представления этих препаратов их оригинальными и воспроизведенными формами.

Анализ структуры реализации антиаллергических препаратов показал, что по количеству проданных единиц (т.е. упаковок) лидировали антигистаминные препараты. На долю препаратов I поколения приходится 81,7% объема продаж, II поколения – 18,25%.

Среди препаратов I поколения наиболее востребованным оказался дименгидринат (димедрол) – 40,9%, на втором месте хлоропирамин (супрастин) – 27,3%, далее следует клемастин (тавегил) – 20,4%, хифенадин (фенкорол) – 6,8%. На долю других антигистаминных препаратов I поколения (ципрогентадин, доксили胺, диметинден) приходится – около 5%. Среди антигистаминных препаратов II поколения на долю лоратадина приходится 42% объема продаж. Он был представлен по 32,7% - кларитином и лорагексалом, в 14,5% кларидолом, 7,2% кларотадином и ломиланом. Менее одного процента составили объемы продаж других аналогов лоратадина: кларогил, кларисенс, эролин. В структуре реализованных антигистаминных препаратов II поколения на долю цетиризина приходится 42,7%, среди них цетрин составляет – 82,3%, а зиртек – 17,7%. Примерно одинаковые объемы продаж представляют препараты эбастин (kestин) и фексофенадин (телефаст) – 6,1%. Препарат дезлоратадин (эриус) занимает 2,3% от общего объема продаж.

Анализ объема продаж выявил, что среди бронхоспазмолитиков (применяемых при бронхиальной астме) лидирует зуфиллин (68%). На втором месте кленбутерол – 19%, далее следует фенотерол (беротек) – 5,4%, гексопреналин – 3,65%. На другие препараты (сальметерол, сальбутамол, формотерол, орципреналин) приходится менее чем по 1%. Среди пролонгированных препаратов теофиллина 83,3% продаж пришлось на теопэк, а остальные – на теотард. Не было зарегистрировано продаж антагонистов лейкотриеновых рецепторов, единичные продажи м-холинолитиков (тиотропия бромид).

Из общего количества реализованных деконгестантов (сосудосуживающих средств) на долю нафазолина (нафтизин, аналергин) пришлось 70,9%. Доля ксимолометазолина составляет 22%. Среди них галазолин – 73,2%, ксилен – 15%, дянос, отривин по 2,9%, ксимелен, ксимолометазолин менее 1%. В структуре деконгестантов препараты окиметазолина составляют 5,4%. Они были представлены в 85,5% препаратом називин, в 14,2% – назолом, остальной объем пришелся на фазин. Препараты тетразолина (тизин, визин) в структуре продаж занимают объем 1,3%.

Стабилизаторы мембранных клеток на 82,9% представлены кетотифеном, на 16,7% препаратами кромоглициевой кислоты, недокромил (тай-лед) составил – 0,6%. Препараты кромоглициевой кислоты в 34,2% были представлены – кромоглином, в 23,5% – кромогексалом, в 28,5% – препаратом Хай-кром. Доля остальных препаратов составила от 9,1% (лекролин) до 1,7% (кромосол).

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным эффектом, воздействуя практически на все звенья аллергического воспаления. По своей эффективности местные глюкокортикоиды превосходят антигистаминные средства и стабилизаторы мембранных клеток. Глюкокортикоиды в общем объеме продаж в 35,4% были представлены беклометазоном. В структуре его аналогов 47,3% приходится на беклоджет, 40,5% на альдезин, бекотид – 5,4%, беконазе – 2,7%, беклазон – 1,4%.

В структуре комбинированных препаратов 73,5% от реализованных препаратов занимают объемы продаж препарата дитек (кромогликат/ фенотерол), 12,2% – беродуал (ипратропия бромид/фенотерол), 8,1% – интал плюс (кромогликат/сальбутамол). На долю комбинированного препарата флутиказон/сальметерол (серетид) приходится 6,1%.

Таким образом, анализ объемов продаж антиаллергических средств показал, что

в структуре реализации антиаллергических препаратов лидируют антигистаминные препараты первого поколения. В других группах антиаллергических средств по объему реализации лидируют дженерики (75%), как правила имеющие невысокую стоимость. Высокие продажи отдель-

ных препаратов – это отчасти результат стоимостного фактора. Выбор при покупке препарата нередко зависит не только от результатов подтвержденной эффективности, но также от предпочтения врачей и пациентов. В настоящее время большое влияние на объемы продаж оказывает маркетинговая политика компаний-производителей при продвижении своих препаратов.

The structure of antyallergic means

D.Sh.Dubina

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

Key words: antihistamine drugs, the volume of saling, generics.

The analysis of structure in realization of antyallergic means showed the leading place of antihistamine drugs. The drugs of the fist generation take 81,7% in saling, the second generation – 18,255. In bronchospasmalytics the leading place is given to aphyllin (68%). Among the general number of realized vesselstriking mean the naphazoline takes 70,9% Membrane stabilizers of fat cells are represented by ketotiphen – 82,9%. In the structure of combined means 73,5% is realized saling products are taken by the volumes of ditek drugs.

Фармакоэкономические аспекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденитов у детей

В.В.Карпов¹, С.А. Плескачев², Н.Г.Абаева¹, Л.Г. Дисенбаева¹

Ростовский Государственный медицинский университет, ² ЮОМЦ Ростздрава, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуодениты, дети, лечение, фармакоэкономика.

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта - одна из наиболее частых форм патологии, как у взрослых, так и у детей. В настоящее время, по мнению большинства исследователей, одним из основных этиологических факторов, вызывающих развитие хронических воспалительных процессов верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) является *Helicobacter pylori* (HP).

В течение последних десятилетий рядом исследователей внесен значительный вклад в совершенствование терапии НР-ассоциированных заболеваний ВОПТ. Выбрать оптимальную антигелиобактерную терапию не простая задача. Лечение должно быть клинически эффективным и, по возможности, дешевым. Исследования, посвященные фармакоэкономическим аспектам эрадикационной терапии в педиатрии, немногочисленны. Мы не встретили работ, сопоставляющих эффективность разных схем с позиций фармакоэкономики у детей.

Цель работы: выявление оптимальной схемы эрадикационной терапии на основе коллоидного субцитрата висмута (КСВ) при НР-ассоциированных гастродуоденитах у детей.

Материалы и методы. 90 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет, страдающих НР-

ассоциированным гастродуоденитом, рандомизировано (методом последовательных номеров) разделены на три равные, сопоставимые по всем основным показателям, группы. Все дети получали КСВ и амоксициллин. Разница в схемах была по третьему препарату: пациенты первой группы получали метронидазол, второй – фуразолидон, третьей – кларитромицин. Все препараты назначены в возрастных дозах на 10 дней.

Для экономической оценки проведенных лечебных мероприятий применялись следующие фармакоэкономические методы (1, 2):

- анализ общей стоимости болезни;
- анализ «минимизации затрат»;
- анализ «затраты – эффективность».

Общая стоимость болезни рассчитывалась по формуле:

$$\frac{\text{Общая стоимость 1 койко дня}}{\text{стоимость (тариф)}} \cdot \frac{\text{средняя длительность пребывания в стационаре (дни)}}$$

Тариф равен 168 рублей 90 копеек, средняя длительность пребывания больного в стационаре составила 14,5 дней. Общая стоимость болезни – 2449 рублей 5 копеек.

Анализ «минимизации затрат» возможен только в случае отсутствия статистически значимой разницы эффективности сопоставляемых схем тера-

ии. Главным критерием эффективности в нашем исследовании является эрадикация НР. Наличие эрадикации оценивалась независимыми экспертами гистологическим методом исследования и местным уреазным тестом. Лучший результат был достигнут при применении третьей схемы (КСВ, амоксициллин, кларитромицин). Уровень эрадикации при использовании этой схемы достиг 90,0%. Худший результат отмечен при применении первой схемы (КСВ, амоксициллин, метронидазол); уровень эрадикации – 73,3%. При использовании второй схемы (КСВ, амоксициллин, фуразолидон) отмечалась 83,3% эрадикации. Значимость разницы частоты эрадикации оценивалась на основе процедуры проверки гипотезы о величине параметра биномиального закона распределения p (частота эрадикации). Статистический анализ частоты эрадикации в группах не обнаружил статистически значимой разницы, что позволило нам провести анализ «минимизации затрат». Общая стоимость лечения по первой схеме в среднем составила 384 рубля 83 копейки, по второй – 387 рублей 87 копеек, по третьей – 1349 рублей 23 копейки. Показатель разницы затрат СМА между третьей и первой схемами равен 964 рубля 40 копеек, между третьей и второй схемами – 961 рубль 36 копеек, между второй и первой схемами – 3 рубля 4 копейки.

В нашем исследовании при применении различных схем лечения преследовалась одна и та же цель, а именно эрадикация НР. В связи с этим целесообразно проведение анализа «затраты – эффективность». Этот анализ позволяет соотнести расходы на лечение с его эффективностью. Единицей измерения эффективности была эрадикация НР. Для проведения данного анализа соотношение «затраты – эффективность» для каждой схемы определялось по формуле: соотношение «затраты – эффективность» (СЕА) = прямые расходы (ДС) : эффективность (Ef). СЕА первой схемы – 525,01, СЕА второй схемы – 465, 63, СЕА третьей

схемы – 1499,14.

Таким образом проведенный фармакоэкономический анализ показал, что самым дешевым оказалось лечение по первой схеме (КСВ, амоксициллин, метронидазол), но при назначении этой схемы получен самый низкий уровень эрадикации. При расчете соотношения «затраты – эффективность» эта схема показала второй результат.

Наилучшего уровня эрадикации позволило добиться лечение по третьей схеме (КСВ, амоксициллин, кларитромицин), но терапия по этой схеме оказалась и самой дорогостоящей. Анализ соотношения «затраты – эффективность» выявил, что на единицу эффективности при лечении по этой схеме требуется примерно в три раза больше затрат, чем при лечении по двум другим.

Вторая схема (КСВ, амоксициллин, фуразолидон) оказалась дороже первой всего на три рубля, при лечении по этой схеме эрадикация достигнута в 83,3%, а при расчете соотношения «затраты – эффективность» у этой схемы обнаружен наилучший результат.

Выводы.

1. Для выявления оптимальной схемы эрадикационной терапии необходимо проведение фармакоэкономического анализа;

2. Наиболее информативным методом фармакоэкономического анализа для выявления оптимальной схемы терапии является метод «затраты – эффективность»;

3. Оптимальной схемой эрадикационной терапии НР-ассоциированных гастродуоденитов у детей является схема, включающая КСВ, амоксициллин, фуразолидон.

Литература

1. Воробьев П.А., Вялков А.И., Якимов О.С. и др. // В кн. Фармакоэкономика в России. Первый опыт. – М.: Ронк-Пулэнк Рорер. – 1998. С. 7-9.
2. Воробьев А.И. Нужно учиться жить и мыслить по-новому // Ремедиум. – 1999. № 3. С. 8-10.

Pharmacoeconomical aspects of eradication treatment of *Helicobacter Pylori*- associational gastroduodenitis in children

V.V.Karpov, S.A.Peskachov, N.G.Abaeva, L.G.Disenbaeva

Rostov-on-Don

Key words: *Helicobacter pylori*, gastroduodenitis, children, treatment, pharmacoeconomics.

Analysis of pharmacoeconomic of eradication treatment in three groups of children with *Helicobacter pylori*- associational gastroduodenitis was done. We used methods of analysis of common value of disease, minimum of costs and cost-efficiency. Optimal scheme was determined.

Фармакоэпидемиологическая оценка использования антиангинальных средств у мужчин и женщин больных ИБС

Е.В.Колодийчук, М.В.Дерева, И.В.Терентьева

Ставропольская государственная медицинская академия,
Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуодениты, дети, лечение, фармакоэкономика.

Целью данной работы было проведение анализа использования кардиотропных средств у 1130 пациентов (мужчин и женщин) находившихся на стационарном лечении в Ставропольском кардиологическом диспансере с 2002-2006 гг. с основным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, ФК II-III, Н2А.

В результате проведенного анализа использования кардиотропных средств, установлены изменения в структуре применения препаратов за последние годы. Так, согласно данным за 2002-2003 гг., в амбулаторных условиях наиболее часто применяемыми препаратами являлись пролонгированные нитраты (их постоянно принимали 52% пациентов). На втором месте по применению находились антагонисты кальция, которые использовали 31,9% больных. ИАПФ регулярно употребляли 27,2% пациентов, а β -адреноблокаторы - 12,8% больных. Лекарственные препараты метаболического действия и диуретики использовали 11,3% и 16,9% пациентов. При сравнении было отмечено, что у исследуемых женщин наиболее часто применялись нитраты, их принимали 48,1% пациенток. На втором месте находились антагонисты кальция, которые использовали 35,8%. ИАПФ регулярно употребляли 25,8%, бета-адреноблокаторы - 13,1% больных. Метаболические препараты и диуретики принимали (соответственно) 11,5% и 17,3% женщин. У исследуемых мужчин с ИБС чаще, чем у женщин использовались нитропрепараты (57,4%). β -адреноблокаторы использовались регулярно у 12,3%. Хочется отметить, что мужчины несколько реже женщин принимали антагонисты кальция (26,6%), ИАПФ (23,4%) и диуретики (16,2%). Метаболические препараты предпочитают принимать равный процент мужчин и женщин.

В условиях стационара (2002-2003 гг.) практически все пациенты (88,6%) в качестве базисной терапии получали пролонгированные нитраты. Антагонисты кальция были назначены в 66,7%, ИАПФ - 53,1% больных. В качестве антиишемических препаратов у 41,6% пациентов были применены β -адреноблокаторы. Диуретическая терапия была применена у 56,9%, метаболические препараты были назначены 54,9% пациентов. У 71%

больных возникала необходимость в приеме психотропных средств.

При сравнительном анализе потребления лекарственных средств в условиях стационара у женщин и мужчин с ИБС было отмечено, что у исследуемых женщин наиболее часто (89,2%) применялись нитраты. Антагонисты кальция были назначены в 71,7%, ИАПФ использовались у 62,4%. У 44,8% пациенток были применены β -адреноблокаторы. Диуретическая терапия была применена у 67,1% больных. Метаболические препараты были назначены 64,2% пациентов. У 79,6% женщин возникала необходимость в приеме психотропных средств. Так, транквилизаторы были назначены 61,7%, нейролептики (эглонил) - 7,1%, антидепрессанты - 10,8% больных женщин.

У исследуемых мужчин с ИБС также часто, как и у женщин используются нитропрепараты (87,7%). Значительно реже применяются антагонисты кальция (60%). β -адреноблокаторы были назначены 36,9%, ИАПФ - 40,6%, диуретическая терапия проводилась у 43,4% пациентов, препараты метаболического действия использовались только у 42,3% мужчин. Необходимо отметить, что транквилизаторы у мужчин применялись также активно, как и у женщин (59,1%).

Согласно данным по амбулаторному приему лекарственных средств за 2004-2006 гг. было отмечено изменение в структуре потребления лекарственных средств. Так наиболее часто употребляемыми препаратами стали ИАПФ (50,66%). На втором месте по применению находятся нитраты, которые использовали 41,6% больных. Увеличилось потребление β -адреноблокаторов (с 12,8% до 39,6%). Антагонисты кальция были назначены 21,7% пациентов. Лекарственные препараты метаболического действия и диуретики принимали (соответственно) 25,3% и 20%, АСК - 36% пациентов.

Было проанализировано также использование кардиотропных препаратов отдельно у мужчин и женщин, больных ИБС. У женщин с ИБС по сравнению с предыдущим периодом возросло использование ИАПФ (с 25,8% до 55,5%), β -адреноблокаторов (с 13,1% до 38,5%), диуретиков (с 16,2 % до 23%), метаболических препаратов (с 11,5% до 22%). Антагонисты кальция стали использоваться реже –

у 25% пациентов. У мужчин с ИБС за последние годы, также как и у женщин, увеличилось использование ИАПФ (с 23,4% до 41%), β -адреноблокаторов (с 12,3% до 42%), метаболических препаратов (с 11,1% до 32%), и уменьшилось использование антагонистов кальция (с 35,8% до 15%).

Проведенный сравнительный анализ лекарственной терапии у женщин (200 больных) и мужчин (100 больных) с ИБС показал, что наиболее часто у женщин применялись ИАПФ, их постоянно принимали 55,5% пациенток. На втором месте находятся нитраты, которые использовали 41%. β -адреноблокаторы применяли 38,5%, антагонисты кальция – 25% пациенток. Метаболические препараты, диуретики и АСК принимали (соответственно) 22%, 23% и 33,5% женщин. Необходимо также отметить, что у женщин в 5,5% применялся адельфан, в 5,5% – статины. У исследуемых мужчин с ИБС чаще, чем у женщин используются нитропрепараты 43%. Антагонисты кальция используются регулярно у 15%, β -адреноблокаторы – у 42%, а ИАПФ – 41% больных. Диуретики, метаболические препараты и АСК регулярно принимали 14%, 32% и 41% (соответственно) пациентов-мужчин. Хочется отметить, что женщины чаще мужчин употребляют ИАПФ, антагонисты кальция, диуретики.

При анализе использования кардиотропных препаратов в стационаре за 2004-2005 гг. было отмечено, что практически все пациенты (72,66%) в качестве базисной терапии принимали ИАПФ. По сравнению с предыдущим периодом значительно увеличилось использование β -адреноблокаторов (с 41,6% до 68,7%), уменьшилось применение нитропрепаратов (с 88,6% до 54%). Антагонисты кальция использовались у 35,3% больных, диуретики – 67%, метаболиты – 52,3%, АСК у 79% больных.

У женщин с ИБС за последние годы увеличилось использование ИАПФ (с 62,4% до 73%), β -адреноблокаторов (с 44,8% до 69%), уменьшилось потребление нитропрепаратов (с 89,2% до 43,5%), антагонистов кальция (с 71,7% до 34,5%), метаболических препаратов (с 64,2% до 51,5%). У мужчин с ИБС по сравнению с предыдущим периодом возросло использование ИАПФ (с 40,6% до 72%), β -адреноблокаторов (с 36,9% до 68%), диуретиков (с 43,4 % до 51%), метаболических препаратов (с 43,2% до 54%), уменьшилось применение нитропрепаратов (с 87,7% до 66%), антагонистов кальция (с 60% до 37%).

Анализ применения кардиотропных препаратов в стационаре у женщин и мужчин в 2004-2006 гг. показал, что практически все пациентки в

качестве базисной терапии получали ИАПФ (73%), β -адреноблокаторы (69%) и диуретики (75%). Нитраты были назначены 43,5% пациенток, антагонисты кальция использовались у 34,5%, метаболические препараты у 51,5% больных женщин. В качестве дезагрегантного препарата у 78,5% пациенток была назначена АСК. У 34,5% пациенток использовались психотропные препараты. У исследуемых мужчин с ИБС чаще, чем у женщин использовались нитропрепараты (66%). Реже используются диуретики (51%). β -адреноблокаторы были назначены 68%, ИАПФ – 72%, антагонисты кальция 37%, препараты метаболического действия использовались 54% мужчин. Необходимо отметить, что транквилизаторы и нейролептики у мужчин применялись также активно, как и у женщин (37% и 3% – соответственно). Кроме того, 5% пациентов-мужчин получали статины.

Отмечается отличие не только в структуре применяемых кардиотропных средств у женщин и мужчин, больных ИБС, но и в затратах на медикаментозное лечение данных пациентов. Среднее количество дней пребывания в стационаре у женщин несколько выше, чем у мужчин – $13,41 \pm 0,42$ и $12,53 \pm 0,54$ дня (соответственно). Средняя стоимость лечения у женщин, больных ИБС составляла $880,23 \pm 115,6$ рублей, при этом средняя стоимость дополнительной терапии – $324,55 \pm 97,2$ рублей. На первом месте по стоимости лечения находится дополнительная терапия (36,87%) от общей стоимости. Остальные препараты от общей стоимости лечения составили: нитраты – 11%, метаболические препараты – 8,83%, ИАПФ – 5,95%, β -блокаторы – 2,65%, диуретики – 3,17%, антагонисты кальция – 2,89%, антиагрегантная терапия – 7,5%. У мужчин средняя стоимость лечения была несколько ниже, чем у женщин и составила $620,21 \pm 97,6$ рублей. Средняя стоимость дополнительной терапии – $254,63 \pm 83,7$ рублей. Средства медикаментозной терапии расходуются на дополнительную терапию в 29,5% случаев. Остальные препараты от общей стоимости лечения составляют: нитраты – 14,3%, метаболическая терапия – 9,54%, ИАПФ – 5,72%, β -блокаторы – 2%, диуретики – 1,75%, антагонисты кальция – 2,21%, средства антиагрегантной терапии – 5,56%.

Таким образом, выявлены изменения использования лекарственных препаратов у пациентов с ИБС за последние 4 года. Наиболее часто применяемыми препаратами стали ИАПФ. Увеличилось применение β -адреноблокаторов и АСК, однако уменьшилось использование антагонистов кальция. Выявлены и половые различия в использовании лекарственных средств. Наравне с нитратами, антагонистами кальция и β -адреноблокаторами у женщин

более активно применялись диуретики и ИАПФ. Период стационарного лечения был более длительным, и поэтому затраты на лечение выше, особенно на дополнительную терапию (нейротропные средства и НПВС), что указывает на недостатки терапии у женщин и на необходимость создания новых, более гибких стандартов терапии для пациенток с ИБС.

Литература

1. Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин. // *Кардиология*, 200. № 3. С.85-89.
2. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Femal-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. // *Eur Heart J* 2005; 26:1585-1595.

The pharmacoepidemiological evaluation uses antianginal agents at men and women with IHD

E.V.Kolodichuk, M.V.Dereva, I.V.Terentjeva

Stavropol State Medical Academy, Regional clinical cardiological clinic, Stavropol

Key words: Ischemic hard disease, antianginal agents, sex.

We lead analysis of use cardiological drugs at 1130 patients, taking place on hospitalization in the Stavropol cardiological clinic since 2002-2006 with the basic diagnosis IHD. Changes in use of medicinal preparations at patients with IHD for last 4 years are revealed. Most frequently used drugs became IACE. Application of β -adrenoblockers and AAC has increased, use of antagonists of calcium however has decreased.

Взаимосвязь сенсибилизации к условно-патогенным грибам и непереносимостью антибактериальных препаратов природного происхождения

Е.В.Колодийчук, Т.Е.Малашенкова

*Ставропольская государственная медицинская академия,
Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь*

Ключевые слова: сенсибилизация, условно-патогенные грибы, антибиотики, мужчины, женщины.

В последние годы увеличилось количество обращений населения по поводу аллергических заболеваний, обусловленных патогенными и условно-патогенными грибами. А в анамнезе у 10-25% больных бронхиальной астмой выявлена сенсибилизация к плесневым грибам.

Особенностью Ставропольского края является выращивание и культивирование повсеместно большого числа сельскохозяйственных культур и, в первую очередь, зерновых, а в связи с этим проблема зараженности зерна различными полевыми грибами и плесенями хранения. Вероятно, это может влиять на частоту и тяжесть развития аллергических реакций на антибактериальные препараты.

В течение 2002-2005 гг. проводилось аллергологическое обследование больных, обратившихся в лабораторию клинической фармакологии «Центра клинической фармакологии и фармакотера-

пии». Из общего числа больных были отобраны 319 пациентов, страдавших на момент обращения хроническими обструктивными заболеваниями верхних дыхательных путей, аллергическим ринитом, аллергодерматитами, острыми инфекционными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Среди них были 164 женщины в возрасте от 3 до 76 лет (109 из них проживают в городе и 55 – в селе), и 156 мужчин в возрасте от 2 до 75 лет (88 горожан и 68 селян).

Определялся уровень общего IgE и специфических IgE и IgG в сыворотке крови обследованных пациентов к аллергенам наиболее распространенных условно-патогенных грибов родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Mucor*, *Candida* и *Fusarium*. Оценивался также уровень специфических IgE и IgG к аллергену пшеницы.

При анализе уровня общего иммуноглобулина Е выявлено, что этот показатель в 5-6 раз превышал

норму (20-100 кЕ/л) у всех пациентов исследованных групп. Причем среди мужчин, как проживающих в городе ($590 \pm 64,66$ кЕ/л), так и в селе ($648,29 \pm 78,97$ кЕ/л), он был выше. У женщин, проживающих в городе, он составил $415,69 \pm 42,02$ кЕ/л, а у жительниц села – $416,91 \pm 54,98$ кЕ/л. Среди обследованных женщин отмечена некоторая зависимость между повышением уровня специфического иммуноглобулина Е (IgE) к аллергену (АГ) пшеницы и уровнем IgE к АГ *Penicillium* ($r=0,38$, $p<0,05$). Кроме того отмечена подобная зависимость между специфическим IgE пшеницы и специфическими IgE и IgG грибов родов *Fusarium* ($r=0,45$, $p=0,003$ и $r=0,34$, $p=0,032$, соответственно) и *Mucor* ($r=0,32$, $p=0,043$ и $r=0,33$, $p=0,036$, соответственно).

У мужчин отмечалась более выраженная положительная зависимость между повышением уровней специфических IgE и IgG к пшенице и грибковым аллергенам.

Учитывая возможность перекрестной сенсибилизации населения к плесневым условно-патогенным грибам и антибактериальным препаратам природного происхождения проанализированы результаты исследований лекарственной аллергии к антибиотикам среди пациентов. Исследование осуществлялось с помощью теста аллергической альтерации лейкоцитов периферической крови (ТААЛ). При проведении ТААЛ с антибак-

териальными средствами мы использовали препараты, как вызывавшие реакции непереносимости (по данным анамнеза), так и средства, которыми пациенты могли бы продолжить антибактериальную терапию.

При изучении реакции альтерации с бета-лактамными антибиотиками у 75,6% была подтверждена непереносимость препаратов этой группы, макролидные препараты в 45,8% случаев вызывали повышенную альтерацию, ципрофлоксацин – в 40% случаев, гентамицин вызвал аллергическую альтерацию у 2 пациентов; при проведении ТААЛ с использованием доксициклина в 100% случаев непереносимости не было выявлено.

Таким образом, данное исследование позволяет предположить, что сенсибилизация к условно-патогенным грибам, являющимся повсеместно обычным компонентом аэропланктона воздуха помещений, на территории нашего региона усугубляется за счет широко развитого промышленного производства злаковых культур, в данной ситуации выполняющих роль носителей и переносчиков спор и вегетирующих форм этих микромицетов.

Следует также отметить, что общность антигенных детерминант у плесневых грибов и антибиотиков природного происхождения, вероятно, способствует более широкому распространению лекарственной аллергии именно к этим препаратам среди жителей Ставропольского края.

Interrelation of the sensitization to conditional-pathogenic fungi and intolerance of antibacterial preparations of the natural origin

E.V.Kolodijchuk, T.E. Malashenkova

*Stavropol State Medical Academy,
Center of clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol*

Key words: sensitization, conditional-pathogenic fungies, antibiotics, men, women.

It is carried out the research directed on finding-out of the reasons of distribution sensitization to conditional-pathogenic fungies, and also presence of dependence sensitizations between conditional - pathogenic fungies and antibacterial drugs of the natural origin in Stavropol regions. The sensitization to conditional-pathogenic fungies in our region is aggravated due to widely developed industrial production of cereal cultures. The generality antigenic determinant at fungies and antibiotics of natural origin promotes more wide circulation medicinal allergy to these preparations among inhabitants of Stavropol Territory.

Об актуальности проведения фармакоэкономических исследований стоимости аффективных расстройств депрессивного спектра в Российской Федерации

А.Ю. Куликов, В.А. Поливанов

*Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора,
Лаборатория фармакоэкономики московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва*

Цель работы – поиск данных по оценке стоимости депрессивных расстройств в России.

Материалы и методы. Анализ литературных источников, поиск информации в сети Internet.

Результаты. При изучении литературы о проведенных в России фармакоэкономических исследованиях не было обнаружено ни одного опубликованного отчета по оценке экономического бремени депрессивных расстройств [1, 2, 3]. При этом, по данным ВОЗ, психическими и поведенческими расстройствами страдает в течение жизни свыше 25% населения (WHO Report, 2001). Основными нозологическими дефинициями в психиатрии являются психозы и аффективные расстройства. Подсчет экспертами ВОЗ общего удельного веса болезни и оценки динамики смертности и инвалидизации населения планеты от большинства болезней установил, что униполярные депрессивные расстройства по показателю глобального бремени болезни занимают четвертое место среди всех заболеваний; 30,8% от числа лет, потерянных в связи с инвалидностью принадлежит психическим расстройствам и из них 12% приходится на депрессию. Кроме того, по прогнозам ВОЗ к 2020 году депрессия займет II место среди причин инвалидизации, уступая лишь ишемической болезни сердца.

В настоящее время разработаны эффективные и точные методы оценки экономического бремени, которое несет пациент и общество в целом в связи с тем или иным заболеванием. Одним из методов фармакоэкономического анализа является оценка общей стоимости болезни. Стоимость болезни складывается из прямых затрат на диагностику, госпитализацию, лечение, реабилитацию больного и т.д. и непрямых, которые включают в себя расходы и издержки, связанные с утратой трудоспособности пациентом или его родственниками, вынужденными за ним ухаживать. Кроме того имеются также еще и нематериальные затраты, которые очень сложно выразить в денежном эквиваленте – субъективно воспринимаемые пациентом факторы, влияющие на его качество жизни. В России стоимость психических заболеваний в 1990 году составила 8,2 млрд. неденоминированных рублей, что составило 1,3% ВВП страны. В США подобным образом было исследовано 55 нозологических форм психических болезней. В 1991 году их стоимость составила 136,1 млрд. долларов.

Проблема депрессий в настоящее время недооценивается обществом. Проведенный стоимостный анализ депрессивных расстройств в Вели-

кобритании показал, что в год она обходится в 3,04 млрд. фунтов стерлингов. Исследования D.P. Rice, L.S. Miller в 1996 году показали, что в США стоимость депрессии составляет 20,8 млрд. долларов, при этом авторами отмечен рост затрат на 50% за пятилетний период с 1985 по 1990 г.г. Также из исследований, проведенных в Великобритании и США видно, что прямые затраты связанные с депрессивными расстройствами, превышают таковые при бронхиальной астме, диабете, шизофрении и сопоставимы только с расходами на заболевания сердечно-сосудистой системы и артритами. В России же подобных исследований не проводилось вообще.

Кроме того, необходимо учитывать еще один фактор – это высокий риск самоубийств. Депрессия сопряжена с таким трагическим исходом в 15% случаев и основная доля лиц, совершивших суицид, приходится на продуктивный возраст – от 15 до 34 лет (ВОЗ, 2000г.). Среди показателей смертности от всех несчастных случаев, отравлений и травм, смертность от самоубийств занимает первое место. В 2004 году этот показатель составил 34 случая на 100000 населения [4]. Наконец, количество пациентов, испытывающих нарушения привычного образа жизни, влияние на трудоспособность в зависимости от тяжести аффективного расстройства возрастают от 18,1% при стертых до 52,3% при выраженных формах депрессии.

Проведение экономического анализа стоимости депрессивных расстройств в Российской Федерации позволит оценить материальные затраты и показать пути снижения их снижения за счет лучшей диагностики и своевременного лечения пациентов.

Литература

- Гурович И.Я., Любов Е.Б. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. – М.: Медпрактика, 2003. 264 с.
- Аксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). – М.: «Ньюдиамед», 2000. 80 с.
- Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 336 с.
- Россия в цифрах. – М.: Росстат, 2005.

Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к фармакотерапии неходжкинских лимфом

И.С.Крысанов

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Цель: оценить актуальность фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к рационализации фармакотерапии неходжкинских лимфом.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ электронной базы данных историй болезни пациентов ГНЦ РАМН, а так же научных работ по фармакоэкономике и фармакоэпидемиологии неходжкинских лимфом.

Результаты. В настоящее время имеется много публикаций по диагностике и подходам к лечению больных неходжкинскими лимфомами, однако данных литературы, оценивающих связь между экономическими затратами и эффективностью разных схем полихимиотерапии, недостаточно. Анализ историй болезни показал, что современные схемы полихимиотерапии позволяют получить большой процент ремиссий. Так при лечении беркиттоподобных лимфом интенсивная полихимиотерапия позволяет получить 85-90% ремиссий, а общая пятилетняя выживаемость больных достигает 65% и более, при волосатоклеточном лейкозе стойкие полные ремиссии достигаются у 85%. Однако стоимость современных схем полихимиотерапии составляет десятки тысяч рублей и более за один цикл. В связи с этим во многих клиниках, из-за недостаточного финансирования, уменьшают дозы препаратов, увеличивают интервалы между приемами и применяют монотерапию, что влечет за собой появление резистентных форм и учащения рецидивов. В итоге, достигается результат сомнительный с экономической точки зрения. В сложившейся ситуации фармакоэкономический анализ совместно с рандомизированными клиническими исследованиями должен помочь установить, какие современные схемы полихимиотерапии обладают лучшим соотношением «затраты–эффективность». Тем не менее, проведение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований фармакотерапии лимфатических опухолей затруднено тем,

что схема лечения содержит большое количество препаратов, назначаемых циклами, а многие схемы так же требуют вспомогательной фармакотерапии, стоимость которой нередко превышает стоимость основного курса.

Таким образом, тщательный фармакоэкономический анализ различных схем полихимиотерапии позволит сделать вывод о рациональности их использования, а фармакоэпидемиологическая оценка поможет раскрыть причины резистентности и рецидивов.

Выводы.

1. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к оценке фармакотерапии больных неходжкинскими лимфомами является актуальным и целесообразным.

2. Любой метод химиотерапии неходжкинских лимфом следует оценивать по тому, в какой степени он позволяет достичь желаемых исходов при наименьших затратах.

3. Наиболее целесообразным является сравнение различных схем полихимиотерапии по методу «затраты–эффективность» (СЕА)

4. В экономических моделях особое внимание должно уделяться отдаленным последствиям, возникающим при использовании различных схем терапии. Необходимо выявлять наиболее эффективные комбинации терапевтических методов, которые позволят достичь наилучшего состояния здоровья пациента.

Литература

1. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. // Эффективность курса CHOP-21 в терапии диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы. // Терархив, 2005, № 8, С. 58-61.
2. Juhn U, Dietzfelbinger H, Bartl R. Br J. Haematol 1998, 102, p190.
3. Saven A: Burian C, Kosiol J et al. Blood 1997, 90, suppl 1, abstr 2573.

Оптимизация лекарственной помощи больным полирезистентным туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований

А.В.Ломакин

НЦЭСМП Росздравнадзора, Москва

Цель: оценить актуальность фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к рационализации фармакотерапии полирезистентного туберкулеза [1, 2, 3, 4].

Материалы и методы. Ретроспективный анализ базы данных историй болезни пациентов НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова и специализированных клиник и санаториев 2-3 субъектов Российской Федерации, а так же научных работ по фармакоэкономике и фармакоэпидемиологии туберкулеза.

Результаты. За последнее десятилетие заболеваемость туберкулезом увеличилась втрое в связи с появлением остро прогрессирующих и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, сокращением флюорографических обследований на туберкулез, разрастанием тюремных эпидемий, неблагоприятной экологической обстановкой, снижением более чем на 25% эффективности лечения туберкулеза, нерациональным использованием существующих средств и ресурсов, и ослаблением иммунитета. В Приказе МЗ РФ № 233 от 4.08.1998 г. "Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 гг." подчеркнуто: "Снижение профилактической работы и активного выявления больных приводит к недовывалению 25-30% больных туберкулезом ежегодно, что пополняет источники распространения туберкулеза среди здорового населения".

Лечение туберкулеза – длительный процесс и занимает от шести месяцев в случае обычного (чувствительного) туберкулеза, до двух лет в случае лекарственной устойчивости. Оно должно быть непрерывным, контролируемым и обязательно проводиться одновременно несколькими противотуберкулезными препаратами. Стандартной схемой лечения туберкулеза во всем мире и в России является DOTS и DOTS+, что означает курс ускоренной амбулаторной терапии, проходящий под непосредственным наблюдением (контролем).

В условиях ограниченных ресурсов, отпускаемых на лечение больных, актуален поиск возможностей снижения затрат на лекарственную терапию туберкулеза.

Таким образом, проблемы оптимизации лекарственного обеспечения можно решить с помощью фармакоэкономических исследований. Такие исследования должны учитывать характеристики эффективности, безопасности и экономическую целесообразность использования противо-

туберкулезных препаратов. Фармакоэпидемиологические методы исследования туберкулеза позволяют выявить спектр и частоту назначений лекарственных средств, количество назначаемых лекарственных средств, характер и частота нежелательных побочных реакций с учетом возраста, пола пациента и ряда других факторов.

Для России фармакоэпидемиологические исследования туберкулеза приобретают все большую актуальность. Это обусловлено с одной стороны действием неблагоприятных тенденций в социально-экономическом и медико-демографическом развитии страны, а с другой – нерациональным использованием ЛС, выявленным во многих проведенных исследованиях.

Выводы.

1. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических подходов к оценке фармакотерапии больных полирезистентным туберкулезом является актуальным и целесообразным.

2. Любая схема лечения полирезистентного туберкулеза должна оцениваться по тому, в какой степени она позволяет достичь желаемых исходов при наименьших затратах.

3. Наиболее целесообразным является сравнение различных схем лечения методом «затраты-эффективность».

Литература

1. Мишин В.Ю. Современная стратегия лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. // Лечящий врач. – 2000. – № 3..4–9.
2. Котельникова И.Г., Лопатин П.В. Методики фармакоэкономических исследований // Фармация. – 2000. – № 5-6. С. 34-35.
3. Фармакоэкономический анализ регионального рынка противотуберкулезных лекарственных средств // Человек и лекарство: Тез. Докл. 10 Рос. Нац. Конгр. 07-11 апр. 2003 г. – М., 2003.- с. 11.
4. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. – Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 2003.– 64 с.

Роль формуллярных и типовых клинико-фармакологических статей в выборе и назначении лекарственных средств лечащим врачом городской многопрофильной больницы

В.Н.Нечипуренко, Н.В.Юпашевский, И.В.Елхов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: фармакоэкономика, стандартизация, оценка фармакоэкономических показателей.

Каждое лекарство действует на всех и на каждого пациента всегда по-разному. Описывая механизм действия лекарств авторы изданий подсознательно имеют в виду человека «среднего» пола, среднего возраста (в возрасте от 18-20 до 55-60 лет), средней массы тела (около 70 кг), среднего анатомического строения и физиологического состояния, а именно – человека со всеми присущими ему нормально функционирующими частями тела, имеющими нормальные размеры и взаимоотношения друг с другом. То есть, при описании подразумевается условно здоровый, а не больной человек, страдающий болезнями. Подразумевается, что этот человек ведет «дневной» образ жизни, принимает лекарства днем, когда находится в состоянии бодрствования, но при этом он не занят выполнением интенсивной умственной и физической работы и готов добровольно принимать лекарства, назначаемые врачом в соответствии с рекомендациями этих книг. Кроме этого, подразумевается, что этот человек ведет «здоровый» образ жизни, не страдает такими вредными привычками, как наркомания, алкоголизм, токсикомания, никотинизм, никогда до этого не принимал никакие лекарственные средства, не страдает пониженной или повышенной чувствительностью к ним (толерантностью или аллергией соответственно) и принимает описываемое лекарство впервые в жизни. Причем, подразумевается, что в это время никакие иные лекарства в его организме не вводятся, а само лекарство оказывается в его организме таинственным образом (без указания конкретной технологии введения) в средней терапевтической дозе (то есть, в дозе, «какой надо» для

достижения терапевтического, лечебного воздействия) и распределяется во всем организме равномерно, проникая во все части тела без какого-либо исключения. Однако, последнее всегда абсолютно исключено. Как при этом врачу обычной городской больницы оказаться правым?

Безальтернативно верным, на наш взгляд, для лечащего врача в подобных условиях (без участия врачей иных специальностей и врачей-клинических фармакологов в частности) является «правильный» выбор и назначение лекарственных средств. Правильный – значит осуществление выбора и назначения лекарственных средств в соответствии с такими федеральными нормативно-техническими документами, как формулярная система (Руководство по назначению лекарственных средств), типовые клинико-фармакологические статьи (Реестр лекарственных средств. Том 2), а также протоколы и стандарты лечения определенных патологических состояний. При этом подразумевается применение только качественных лекарственных средств.

Предложенный подход защищает интересы пациентов – граждан государства, интересы лечащего врача и больницы, в которой он работает, а также интересы фармацевтических компаний, производящих качественные и достойные лекарства. Кроме этого, данный подход позволяет стандартизировать и фармакоэкономические показатели больницы, оптимизируя расход лекарств и финансовых средств, а также повышая точность прогнозирования планируемого расхода и точность оценки фармакоэкономических показателей.

Role of the service and typical clinico-pharmacological articles in pharmacoeconomics of the hospital including many departments

V.N.Nechipurenko, N.V.Yupashevskiy, I.V.Elhov

Izhevsk State Medical Academ, Izhevsk

Key words: pharmacoeconomics, standartization, estimation of pharmacoeconomic indexes.

Any medicine always has different effects on every patient. Reference books, encyclopedias, manuals and text books on pharmacology give us a relative, average, according to the statistics variant of a man's fortune after the administration of medicines to him. In fact, the process of introducing any medicine into the organism of any patient is always the trial of his fate, and doctor's suppositions concerning the results produced are the fruit of his guess-work. A doctor makes the right choice and administers medicines using normative-technical documents, protocols and standards of treatment.

Ретроспективный анализ эффективности лекарственной терапии инвазивного аспергиллеза на примере лечения больных гемобластозами лекарственными средствами (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, вориканазол, каспофунгин)

Н.В.Плюснина, Р.И.Ягудина, Г.А.Клясова

НЦЭСМП Росздравнадзора, Москва

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, препараты выбора, вориканазол, каспофунгин.

Целью работы являлась оценка эффективности лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения инвазивного аспергиллеза на основе клинических исследований [1, 2, 3].

Методы. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных видов антибактериальной терапии проводили по данным специальной медицинской периодической печати.

Результаты. В настоящее время в арсенале врачей имеется несколько препаратов для лечения инвазивного аспергиллеза среди которых, в клинической практике часто используют следующие: амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, вориканазол и каспофунгин и другие.

По данным открытого многоцентрового исследования Maertens J. с соавт. эффективность каспофунгина в терапии резистентного инвазивного аспергиллеза ($n=90$), когда лечение стандартно применяемыми антимикотиками (амфотерицин В, липидные формы амфотерицина В, интраконазол, вориканазол, комбинированная терапия) было неуспешным или отмечалась непереносимость препаратов ввиду их токсичность. Излучение или значительное улучшение (первичный анализ, терапия не менее суток) отмечено у 45% (37 из 83) больных. При вторичном анализе (терапия не менее 7 суток) извлечение или значительное улучшение отмечалось у 56% (37 из 66) больных. Эффективность каспофунгина при инвазивном легочном аспергиллезе составила 50% (у 32 из 64 больных), при диссеминированном процессе – 23% (у 3 из 13 больных). У 15 из 19 больных положительные результаты в лечении были достигнуты в период сохраняющейсянейтропении (нейтрофилов менее 500 в 1мкл). Длительность терапии каспофунгином была от 1 до 162 дней. Препарат хорошо переносился, лишь у 2 из 90 больных лечение было прекращено ввиду развития побочных эффектов.

Aliff T. с соавт. изучалась эффективность применения каспофунгина в сочетании с амфотерицином В или липосомальной формой амфотерицином В при резистентном к стандартной терапии антимикотиками инвазивном аспергиллезе у больных острыми лейкозами. Медиана неэффективной

терапии антимикотиками составила 7 дней. Сочетанная терапия была эффективной у 18 из 30 (60%) больных. Причем терапия инвазивного аспергиллеза была успешной как у больных в ремиссии острого лейкоза (у 9 из 10 больных, 90%), так и у пациентов с резистентным течением острого лейкоза (у 6 из 9 больных, 67%).

В многоцентровом исследовании Perfect J.R. с соавт. изучали возможность применения вориканазола у 273 пациентов с инвазивными микозами, рефрактерными к предшествующей терапии, и у 28 пациентов с микозами с невыясненным эффектом лечения. У этих пациентов вориканазол был эффективен в 50% случаев (при аспергиллезе – в 44%, кандидозе – 58%, криптококкозе – 30%, фузариозе – 46%, сцидоспориозе – 30%, пенициллезе – в 90% случаев). Выживаемость на 90-е сутки после начала лечения составила в целом 66%.

Выводы. Согласно результатам клинических исследований вориканазол и каспофунгин являются более эффективными препаратами выбора при лечении инвазивного аспергиллеза, резистентном к терапии стандартными антимикотиками. Полученные данные в анализе эффективности использования ЛС, применяемых для лечения инвазивного аспергиллеза, могут использоваться далее, для расчета затрат на лечение инвазивного аспергиллеза в фармакоэкономическом анализе.

Литература

1. Maertens J., Raad I., Petrikos G., Sable C. et al. Update of the Multicenter Noncomparative Study of Caspofungin in Adults with Invasive Aspergillosis Refractory or Intolerant to Other Antifungal Agents: Analysis of 90 Patients. abstr. M-868 42nd ICAAC, San Diego, California, USA, 2002.
2. Aliff T., Maslak P., Jurcic J. et al. Refractory aspergillosis pneumonia in patients with acute leukemia. Cancer 2003; 97:1025–1032.
3. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., et al. Voriconazole treatment for less common, emerging, or refractory fungal infections. Clin Infect Dis 2003; 36:1122–31.

Дифференцированная терапия ранних форм сифилиса препаратами пенициллинового ряда и их фармакоэкономическая оценка

О.В.Раснюк, В.А.Раснюк, С.И.Богословская, Е.В.Лучинина

Саратовский государственный медицинский университет, г.Саратов

Ключевые слова: фармакоэкономика, сифилис, лечение.

Цель: определить из трех предложенных анти-mикробных препаратов пенициллинового ряда наименее затратный и наиболее эффективный при лечении ранних форм сифилиса.

Материалы и методы. Были обработаны и проанализированы результаты обследования 366 больных, страдающих ранней формой сифилиса, находящихся на лечении в Ногинском районном кожно-венерологическом диспансере. Из них 88 больных получали лечение бензилпенициллина натриевой солью, 171 – бициллином-3 и 107 – экстенциллином.

Результаты. Средняя стоимость лечения одного пациента в сутки складывалась из стоимости препаратов и затрат на их введение, а также затрат на содержание больных в стационаре (III уровень затрат).

Первая группа больных, получающая бензилпенициллина натриевую соль, состояла из социально-дезадаптированных пациентов, без достаточной критики относящихся к болезни и необходимости лечения. В связи с чем, эта группа больных нуждалась в круглосуточном пребывании в стационаре с постоянным контролем за проводимым лечением. Вторая группа больных получала лечение бициллином-3 в условиях дневного стационара. Третья группа больных понимала серьезность заболевания, активно стремилась к лечению

и получала экстенциллин в амбулаторных условиях.

Наиболее эффективным и экономически выгодным оказалось лечение экстенциллином – 817,2 руб. (затратность на одного вылеченного больного методом «затраты/эффективность» – 842,5 руб.), что определялось возможностью терапии социально адаптированных пациентов в амбулаторных условиях. Затраты на лечение бициллином-3 – 1922,9 руб. (затратность на одного вылеченного больного – 2113,1 руб.), объяснялись необходимостью пребывания в условиях дневного стационара. Лечение бензилпенициллином составило 5758,6 руб. (затратность на одного вылеченного больного – 5758,6 руб.) из-за необходимости круглосуточного нахождения пациентов в стационаре. Для этой категории социально-дезадаптированных пациентов бензилпенициллин являлся препаратом выбора.

Выводы. Врач при выборе препарата должен руководствоваться всеми сторонами проявления болезни: социальной адаптацией пациента, заинтересованностью в успехе лечения и, соответственно, формой терапии (стационар или поликлиника). При сопоставлении экономических затрат на лечение тремя препаратами пенициллинового ряда оказалось, что самый дешевый из них (бензилпенициллин) был самым затратным.

Differentiated therapies of early forms of the lues by penicillanic preparations and them economic analysis

O.V.Rasnuk, V.A.Rasnuk, S.I.Bogoslovskaja, E.V.Luchinina

The Saratov state medical university, Saratov

Key words: economic analysis, lues, treatment.

In research was spent cost-efficiency comparison of three offered penicillin preparations for treatment of early forms of a lues. The socially degraded patients who were under observation on hospitalization was received Benzylpenicillin sodium. The patients who were on daytime hospital were received Bicillinum-3. The patients who were in outpatient conditions were received an Extencilline. As a result of investigations was found, that the most expensive treatment of socially degraded patients by Benzylpenicillin sodium – cheapest of the offered preparations. The social status of patients is important at a choice of therapy.

Фармакоэкономический анализ терапии остеопороза при лимфоме Ходжкина

В.В.Рощепкин, С.И.Богословская, Е.В.Лучинина, Т.В.Шелехова, А.Н.Леванов

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

Ключевые слова: фармакоэкономика, остеопороз, лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз, лечение.

Актуальность вопроса обусловлена высокой регистрацией остеопороза у больных с лимфомой Ходжкина, проявляющимся выраженным болевым синдромом в костях, снижением минеральной плотности костной ткани при ультразвуковой денситометрии, повышением уровня маркеров костной резорбции в плазме крови и снижением уровня маркеров костеобразования. Эти изменения активности костного ремоделирования нуждаются в фармакологической коррекции.

Целью являлось определение из трех предложенных антиosteопоротических препаратов наименее затратного и наиболее эффективно уменьшающего остеопоротические изменения костной ткани.

Материалы и методы. Были обработаны и проанализированы результаты обследования 112 больных, страдающих лимфомой Ходжкина с зарегистрированным остеопорозом, из них: 63 – мужчины и 49 – женщины, находящихся на стационарном лечении в Клинике профпатологии и гематологии СГМУ. Сравнивались 3 антирезорбтивных препарата: миакальцик (фирмы «Новартис», Швейцария, назальный спрей), остеогенон (фирмы «Пьер Фабр», Франция) и бондронат (фирмы «Рош Диагностикс ГмбХ», Германия). Для фармакоэкономического анализа выбран метод «затраты–эффективность», т.к. эти 3 препарата отличаются по эффективности и по стоимости, а также имеют различную кратность и схему назначения. Сравнение препаратов проводилось в четырех группах пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина. I группа – 31 человек получали миакальцик (назальный спрей) в дозе 200 МЕ в сутки в течение двух месяцев с двухмесячным перерывом в интермиттирующем режиме на протяжении 1 года; II группа – 27 человек получали остеогенон в дозе 1660 мг (2 тб.) 3 раза в день в течение двух месяцев с двухмесячным перерывом в интермиттирующем режиме на протяжении 1 года; III группа – 29 человек получали бондронат в дозе 1 мг/мл 1 раз в месяц в/в капельно на физрастворе 500 мл в течение года; IV группа – 24 человека, получали стандартную схему лечения лимфомы Ходжкина.

До начала лечения и после курсовой терапии всем больным проводилась ультразвуковая денситометрия и биохимическое исследование маркеров резорбции костной ткани и костеобразования.

В качестве критерия эффективности препаратов оценивалось изменение минеральной плотности костной ткани, измеряемой при ультразвуковой денситометрии, а именно, T-критерий (отношение фактической костной массы данного больного к пиковой костной массе здоровых доноров, рассчитываемого в процентах и выражаемого в стандартных отклонениях (SD). Временной интервал, на протяжении которого оценивалась стоимость препаратов, а также стоимость медицинских услуг, оказываемых больным, составил 3 месяца – I квартал 2004 года.

Цены на лекарственные препараты были взяты на 2.02.2004 – дата закупки препаратов Клиникой профпатологии и гематологии СГМУ и соответствуют данным прайс-листа на сайте крупнейшего национального дистрибутора лекарственных средств компании «Протек» www.protek.ru.

При статаборотке полученных результатов использовались общепринятые параметрические методы: χ^2 -критерий для анализа нормальности распределения и t-критерий Стьюдента.

Результаты. При использовании препарата миакальцик в дозе 200 МЕ 1 раз в день удалось достигнуть повышения показателя t-критерия, в среднем на 2,57 SD, т.е. минеральная плотность костной ткани повысилась, в среднем, на 58%; остеогенона в дозе 1660 мг 3 раза в день – в среднем на 1,69 SD, т.е. на 38%; бондроната в дозе 1мг/мл 1 мг 1 раз в месяц – в среднем на 2,26 SD, т.е. на 51,4%. У всех больных в группах наблюдалось повышение активности костного ремоделирования.

В четвертой группе у всех 24 пациентов наблюдалось ухудшение в состоянии костной ткани (понижение минеральной плотности костной ткани) в среднем на 0,3 SD, т.е. на 6,85%.

В проводимом нами исследовании учитывался 1-й уровень затрат, т.е. стоимость лекарств и затраты на его введение. Среди изучаемых препаратов только бондронат требовал дополнительных затрат на введение:

- одноразовая система для в/в вливаний – 6 руб.
- одноразовый шприц 2 мл – 2 руб.
- р-р NaCl 0,9% - 500,0 – 26 руб.
- услуга медсестры – 10 руб.

Итого: 44 рубля.

Все остальные прямые и косвенные затраты не принимались во внимание, т.к. они были идентич-

ны в четырех исследуемых группах больных – больные получали стандартные схемы полихимиотерапии на протяжении всего периода исследования. Поскольку затраты и результаты совпадали по времени, необходимость в дисконтировании не возникала.

Анализ «затраты–эффективность». Курсовая стоимость лечения миакальциком составляет 31054,76 руб., при этом эффективность препарата составила в среднем 2,57 SD (58%); курсовая стоимость лечения остеогеноном составляет 19531,8 руб., и его эффективность – 1,69 SD (38,9%); курсовая стоимость лечения бондронатом составляет 37008 руб., и его эффективность – 2,26 SD (51,4%).

Соотношение «затраты–эффективность» рассчитывалось по формуле:

$$CER = C/Ef, \text{ где}$$

CER — коэффициент эффективности затрат;

С — стоимость курсового применения препарата;

Ef — эффективность лечения

Показатель «затраты–эффективность» составил:

для миакальцика: CER_{м-к} = 31054,76 : 2,57 = 12083,56 (руб. на единицу эффективности – SD)

для остеогенона: CER_{о-н} = 19531,8 : 1,69 =

11557,28 (руб. на единицу эффективности – SD)

для бондроната: CER_{б-ат} = 37008 : 2,26 =

16375,22 (руб. на единицу эффективности – SD).

Выводы. Из полученных расчетов видно, что из предложенных препаратов эффективность миакальцика выше, однако препарат остеогенон более экономически эффективен по сравнению с миакальциком и с бондронатом и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии остеопороза.

Economic analysis of therapy of the osteoporosis at Hodgkin lymphoma

V.V.Roshchepkin, S.I.Bogoslovskaia, E.V.Luchinina, T.V.Shelekhova, A.N.Levanov

The Saratov state medical university, Saratov

Key words: economic analysis, an osteoporosis, Hodgkin lymphoma, a lymphogranulomatosis, treatment.

Investigation involves selecting of drug among alternatives for treatment of an osteoporosis at patients with Hodgkin lymphoma: Miacalcic, Osteogenon and Bondronat.

Comparison was spent between groups of the patients, who received these preparations, and group of the control. The aim is select the agent that provides an acceptable level of efficiency at the lowest possible cost. The comparative assessment points, that Miacalcic is more effective, however Osteogenon is more cost-effective in comparison from the offered preparations: Miacalcic and Bondronat. Osteogenon can be recommended as preferable therapy of an osteoporosis.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии в Алтайском крае

Н.Б.Сидоренкова, А.В.Манукян

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Ключевые слова: артериальная гипертония, лекарственные средства

Целью настоящего исследования было изучение структуры врачебных назначений антигипертензивных лекарственных средств в лечебных учреждениях Алтайского края и ее соответствия современным рекомендациям.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ источников первичной медицинской документации пациентов, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения Алтайского края в 1999-2005 гг. Проанализировано 3250 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией в 7 поликлиниках и 8 стационарах городов Барнаула, Бийска, Ново-Алтайска и Рубцовска, а также 15 центральных районных больницах Алтайского края. Анализ проводили по специально разработанной карте клинико-фармакологической экспертизы, в которой регистрировали возраст пациентов, степень и длительность артериальной гипертонии, наличие факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных заболеваний, международные названия назначенных антигипертензивных средств, дозы и режим их применения. В исследование включили 3150 карт, заполненных в соответствии с требованиями. Среди пациентов было 1181 мужчин (37,5%) и 1969 женщин (62,5%). Возраст больных составил $54,5 \pm 7,6$ лет. Артериальная гипертония 1-2 ст. диагностирована у 2520 пациентов (80%); артериальная гипертония 3 стадии – у 630 пациентов (20%). Длительность заболевания составила от 1 года до 20 лет. Дополнительно проведен анализ реализации антигипертензивных лекарственных средств одним из крупнейших дистрибуторов края «Россифармация», а также сети коммерческих аптек «Губернский лекарь» за 2004 год.

Накопление и обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы под управлением «Microsoft Access». Для статистического анализа использовали классические методы описательной статистики, значимость различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе пятилетней динамики врачебных назначений выявлено, что в структуре назначенных средств преобладали четыре класса препаратов: диуретики, ингибиторы АПФ, -адреноблокаторы и антагонисты кальция. При этом наблюдается изменение структуры назначен-

ных антигипертензивных лекарственных средств. Так, в 1999 году преобладали назначения антигипертензивных средств с короткой продолжительностью действия (пропранолола, каптоприла, верапамила, нифедипина), а в группе диуретиков нередко назначался фуросемид, не относящийся к средствам для длительной коррекции артериального давления. При этом высока была доля назначений устаревших лекарственных средств, таких как резерпиносодержащие препараты (адельфан, крис-

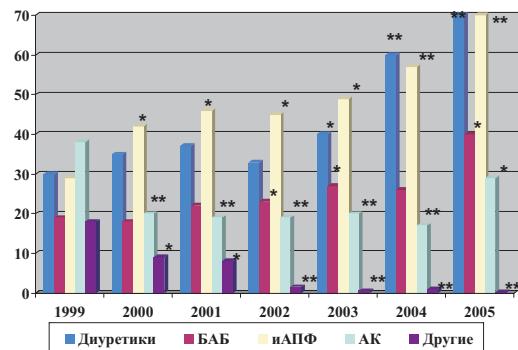


Рисунок 1. Динамика назначения антигипертензивных лекарственных средств

Примечание: BAB – β -адреноблокаторы, iAPF – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, AK – антагонисты кальция. Статистическая значимость различий по сравнению с 1999 годом: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

тепин, трирезид), а также клофелина (рис.1).

К 2005 году качественный состав назначаемых антигипертензивных средств значительно изменился. В группе диуретиков увеличилось количество назначений гипотиазида и индапамида, возросло назначение пролонгированных форм -адреноблокаторов (атенолола, метопролола, бетаксолола, бисопролола) и ингибиторов АПФ (лизиноприла, периндоприла, фосиноприла), увеличилось использование эффективных комбинаций антигипертензивных средств, что соответствует современным тенденциям фармакотерапии. Следует отметить существенное снижение числа назначений резерпиносодержащих препаратов и клофелина. Однако до сих пор продолжают широко назначаться антагонисты кальция I поколения, и недостаточно используются препараты, обладающие улучшен-

ными фармакокинетическими свойствами, благоприятным профилем переносимости и доказанной органопротективной эффективностью, такие как амлодипин, лацидипин, а также пролонгированные формы верапамила. Практически не назначаются врачами блокаторы AT1 рецепторов, что, вероятно, связано с высокой стоимостью препаратов этой группы.

Как показал анализ продаж, по количеству упаковок лекарственных препаратов, реализованных как через оптовую компанию, так и через сеть коммерческих аптек, лидировали ингибиторы АПФ, диуретики и -адреноблокаторы (рис.2). Реализация антагонистов кальция составила 7,3% и 5,7% соответственно, что было существенно ниже, чем количество назначений препаратов этого класса. При этом среди всех антагонистов кальция продажи короткодействующих препаратов (верапамила и нифедипина) составили 49,5%. В общей структуре реализованных антигипертензивных лекарственных средств была высока доля комбинированных резерпинсодержащих препаратов. При этом количество проданных упаковок от общего числа было существенно выше частоты врачебных назначений. Вероятно, значительный объем продаж этих препаратов связан с высоким спросом населения, что, в свою очередь, обусловлено их низкой стоимостью.

Таким образом, анализ динамики врачебных назначений выявил положительные тенденции в реальной врачебной практике: увеличение использования диуретиков, пролонгированных форм ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов. Исключение составляет класс антагонистов кальция, среди которых продолжают широко применяться препараты короткого действия, что не соот-

ветствует современным рекомендациям и не может обеспечить эффективного и безопасного лечения артериальной гипертонии. Имеет место несоответствие структуры рекомендованных врачами и реализуемых через аптечную сеть антигипертензив-

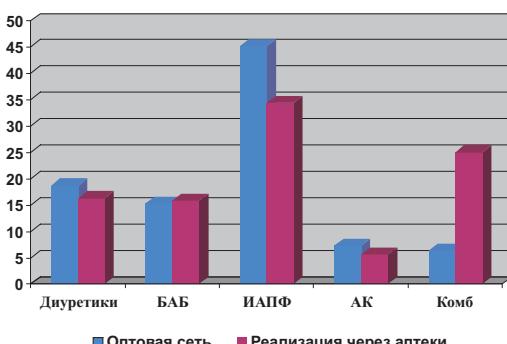


Рисунок 2. Структура продаж антигипертензивных лекарственных средств по данным регионального дистрибутора и коммерческих аптек.
БАБ - бета-адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
АК - антагонисты кальция; Комб - комбинированные резерпинсодержащие препараты

ных лекарственных средств.

Результаты проведенных исследований должны быть учтены при формировании лекарственных формулариев лечебных учреждений, а также внедрении системы оценки рационального использования лекарственных средств с целью обеспечения качественного оказания лекарственной помощи пациентам с артериальной гипертонией.

Pharmacoepidemiologic research of arterial hypertension in altay region

N.B.Sidorenkova, A.V.Manukyan

The Altay State Medical University, Barnaul

Key words: arterial hypertension, medical products .

With the arterial hypertension, addressed in treatment-and-prophylactic establishments of Altai region the retrospective analysis of out-patient cards and case records of patients is carried out to 1999-2005, and also the analysis of sales hypotensive medical products of 2004-2005. The structure of application hypotensive medical products in real clinical practice not to the full corresponds to modern national recommendations on treatment of an arterial hypertension. Among antagonists of calcium preparations of short action though there is a tendency to purpose of more modern prolonged forms continue to be used widely. Discrepancy between medical purposes of reserpinecontains medical products and their realization through a chemist's network takes place.

Фармакоэпидемиологические аспекты сердечно-сосудистой патологии в Дальневосточном регионе

Е.В.Слободенюк, С.В.Дьяченко

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваемость, смертность, фармакоэпидемиология.

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) представляет собой обширный макрорегион, площадь которого составляет 6,2 млн. км², или 36,4% от всей территории России. Численность постоянного населения на 2001 г. составила 7107,0 тыс. человек, удельный вес по отношению ко всему населению РФ 4,91%.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться объектом пристального исследования, поскольку, в России болезни системы кровообращения ежегодно уносят жизни более миллиона человек, лидируя на протяжении последних двух десятилетий среди причин смерти. За последние пять лет, наблюдается неуклонный рост общей смертности в нашей стране. Смертность от болезней системы кровообращения по РФ в начале 21 века составила чуть более 55% от всех причин смерти.

Вырос этот показатель и в Дальневосточном федеральном округе с 12,7 в 2000 г. до 13,2 на 1000 человек в 2001 г., однако он не превысил среднего значения по РФ [5]. В Хабаровском крае, так же отмечался рост общей смертности, которая в 2003 г. составила 15,7 на 1000 населения, прирост по сравнению с 2002 г. составил 3,4%, а с 1999 г. – на 16,1%. Среди причин смерти, как в РФ, так и в ДФО превалируют болезни системы кровообращения и составляют около 50%. Основными причинами, формирующими высокую смертность от болезней системы кровообращения, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острые нарушения мозгового кровообращения. В Хабаровском крае, смертность от болезней системы кровообращения составила в 2001 г. 769,5 на 100 000 населения, что соответствует 53% (для сравнения этот показатель в 1990 г. равнялся 56%). Наблюдалось увеличение смертности от болезней системы кровообращения на 5,8%, по сравнению с 2000 г. [1, 2]. За последние пять лет положительной динамики не наблюдалось: в 2005 году в структуре смертности Хабаровского края болезни системы кровообращения продолжают занимать первое место и составляют 53% от всех причин [5].

Уровень общей заболеваемости взрослого населения в ДФО в последние годы ниже, чем в среднем по России. В 2001 г. он превысил среднероссийский показатель 2000 года (1188,2 на 1000 взрослого населения) только в 2-х субъектах федерации: Корякском автономном округе (КАО) и Сахалинской области и, в среднем, составил

1114,6 на 1000 взрослого населения. В тоже время отмечается широкое варьирование уровня общей заболеваемости в субъектах федерации ДФО от 830,8 на 1000 взрослого населения в Еврейской автономной области (ЕАО) до 1453,5 – в КАО [5].

Показатель заболеваемости болезнями кровообращения в ДФО продолжает расти, что соответствует общероссийской тенденции. За 2000 г. заболеваемость взрослого населения болезнями системы кровообращения в РФ составила 174,7 человек на 1000 взрослого населения, что выше показателя 1999 г. (167,0). В ДФО в 2001 г. эта цифра составила 131,9 человек на 1000 взрослого населения, для сравнения показатель 2000 г. был на уровне 90,4 (без учета данных по Сахалинской, Камчатской области и ЧАО) [5]. Болезни системы кровообращения занимают второе место среди общей заболеваемости, пропустив вперед лишь болезни органов дыхания [4].

Уровень общей заболеваемости населения Хабаровского края остается достаточно высоким. В течение последних пяти лет (2000-2005 гг.) уровень заболеваемости взрослое и в 2004 г. составил 120000 чел., а в 2005 году имел место некоторый спад общей заболеваемости, которая составила 118000 чел.. Эти показатели ниже общероссийских данных [2, 3].

Болезни сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин преждевременной инвалидизации. В 5 территориях округа в 2001 г. зарегистрировано увеличение показателя первичного выхода на инвалидность, болезни системы кровообращения занимают первое место среди причин роста этого показателя. В структуре причин инвалидности Хабаровского края на долю заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится 44,5% (РФ – 35,3%), они занимают 4 место среди случаев временной нетрудоспособности и 39% от всех больных, госпитализируемых в терапевтические стационары [2, 4].

С целью снижения числа пациентов министерством здравоохранения Хабаровского края была разработана программа вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний для амбулаторно-поликлинических учреждений. Внедрение этого проекта незамедлительно дало свои результаты: процент госпитализаций в группе обученных больных снизился с 20% до 3%; число случаев временной нетрудоспособности снизилось на 20%. В группе обученных больных относительный суммарный

показатель частоты развития новых случаев инфаркта миокарда и мозгового инсульта уменьшился в 1,5-2 раза [3].

Литература

1. Заболеваемость населения Хабаровского края в 2003 году (статистические материалы). – Хабаровск. 2004. 58 с.
2. О состоянии здоровья населения Хабаровского края в 2001 г. (доклад министерства здравоохранения ДВФО). – Хабаровск, 2002. 73 с.
3. Основные показатели медицинской и финансово-хозяйственной деятельности муниципального здравоохранения г. Хабаровска по итогам 2004 г. – Хабаровск. 2005. 180 с.
4. Показатели здоровья населения Хабаровского края в 2003 году. Сборник статистических материалов. – Хабаровск. 2004. 115 с.
5. Состояние здоровья населения и ресурсы здравоохранения Дальневосточного Федерального округа в 2001 г. (доклад МЗ РФ и представительство Министерства здравоохранения Российской Федерации в Дальневосточном Федеральном округе). Хабаровск, 2002. 210 с.

Pharmacoepidemiological aspects of cardio-vascular pathology in the Far Eastern region of Russia

E.V.Slobodenyk, S.V.Dyachenko

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Key words: The Far Eastern Federal Unit, cardio-vascular diseases, disease rate, mortality rate, pharmacoepidemiology.

In the year 2005 in Khabarovsky Krai most of the deaths were caused by the blood circulation diseases which are still on the first position with 53% of other death reasons. Within the whole structure of illnesses, the blood circulation diseases shares the first position with cancer. Arterial hypertension makes 39,7% out of other blood circulation diseases, ischemic heart illness – 24,4%; celebro-vascular illnesses – 21,4%.

To solve this problem it is necessary to carry out complex preventive measures on reduction the cardiovascular disease rate in Khabarovsk territory. These measures should be based on regular health care supervision and checking the environmental conditions; as well as carrying out of prophylactic medical examination of the population and introducing of the health passport for every dweller of the territory.

Анализ ассортимента и частоты назначения лекарственных средств, применяемых для вспомогательной фармакотерапии лимфогранулематоза

А.Г.Толкушин, Р.У.Хабриев, Т.Н.Моисеева, Р.И.Ягудина

ММА им. И.М. Сеченова, ГНЦ РАМН, Москва

Целью работы являлась оценка ассортимента и частота назначения лекарственных средств (ЛС), применяемых для вспомогательной фармакотерапии ЛГМ.

Материалы и методы. Объектом исследования является индивидуальная медицинская документация (историй болезни) пациентов с диагнозом лимфогранулематоз, проходивших лечение в ГНЦ РАМН. Проанализировано 124 истории болезней. Определяли (рассчитывали) количество наименований ЛС; количество фармакотерапевтических групп ЛС; удельный вес фармакотерапевтических групп (ФТГ) в структуре ассортимента; частоту назначения ЛС.

Результаты. В результате анализа ассортимента вспомогательной терапии выделено 64 ЛС из 29 ФТГ.

Наиболее широко в структуре ассортимента представлены ФТГ антибиотики 10,9% (7 ЛС),

витамины и витаминоподобные средства – 9,4% (6 ЛС). Несколько менее широко представлены анальгезирующие средства и нестероидные противовоспалительные препараты, а также стимуляторы гемопоэза – 6,4% (по 4 ЛС). По 4,7% (3 ЛС) приходиться на противорвотные средства, синтетические антибактериальные средства, противогрибковые средства, антисептики и средства для парентерального питания. ФТГ эстрогены и гестагены, транквилизаторы, антикоагулянты, антихолинергические средства, снотворные и противосудорожные, антигистаминные и H2-антигистаминные средства, а также антигеморроидальные препараты в структуре ассортимента имеют удельный вес (занимают) по 3,1% (каждая из этих ФТГ представлены двумя ЛС каждая). Таких ФТГ как средства, влияющие на обмен мочевой кислотой, гемостатики, препараты инсулина, противовирусные средства, нейролептики, противопротозойные, плазмозамещающие и

дезинтоксикационные средства, антиаритмические, спазмолитики, гепатопротекторы, антациды, ингибиторы протонного насоса представлены одним ЛС (удельный вес этих ФТГ составляет по 1,6%). Однако маленький удельный вес ФТГ в структуре ассортимента отнюдь не свидетельствует о том, что ЛС этих ФТГ не назначаются широкому кругу больных.

Так, в частности, всем больным ЛГМ (100%) назначают ЛС из ФГТ: средства для парентерального питания (глюкоза), средства, влияющие на обмен мочевой кислоты (аллопуринол), плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства (натрия хлорид), противорвотные средства (ондансетрон, метаклопромид, домперидон).

Из группы антибиотиков, для вспомогательной фармакотерапии ЛГМ наиболее часто назначают цефоперазон (25%), используемый для лечения различных инфекционных заболеваний, развивающихся в результате снижения иммунитета на фоне приёма цитостатиков, несколько реже назначают амикацин (19,4%), тиенам (14%), цефтазидим (12,5%). Из группы синтетических антибактериальных препаратов практически все больные получают ко-тримоксазол (95,1%) в качестве профилактики некротической энтеропатии. В качестве противогрибкового средства чаще всего используется Орунгал (18,5%). Для противовозеной терапии более чем половине больных назначается блокатор H2-гистаминовых рецепторов квамател (53,1%) и несистемный антацид алмагель (79,8%) перед приёмом преднизолона, также довольно часто назначают омепразол (45,2%). В качестве противорвотного средства чаще всего назначают ондансетрон (78,3%), который вводят

непосредственно перед введением цитостатика. Для профилактики тромбоза в большинстве случаев (90,4%) используется Гепарин, являющимся антикоагулянтом прямого действия. Всем больным (100%) назначают аллопуринол для противоуратовой терапии. Для полосканий полости рта при изъязвлении её слизистой оболочки в большинстве случаев (49,2%) применяется элюидрил в качестве антисептика. Всем женщинам обязательно назначаются овариопротекторы, такие как новинет (40,3%) и регулон (19,4%). Все больные (100%) получают плазмозамещающий раствор натрия хлорида, а также средства для парентерального питания глюкозу (раствор для инфузий). В качестве анальгезирующего средства чаще всего выступает кетонал (20,5%). Следует отметить, что довольно часто применяются витамины: пиридоксин (15%), аскорбиновая кислота (30%). При проведении ПХТ по таким схемам, как BEACOPP – escalated и Dexa-BEAM обязательно назначаются гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (G-CSF) с целью лечения нейтропении после цитотоксической химиотерапии. Наиболее часто назначаемым Г-КСФ оказался нейпьюген (филграстим) 34,3%.

Выводы. Проведенный анализ продемонстрировал, что для вспомогательной фармакотерапии ЛГМ, используется широкий спектр ЛС самого различного действия.

Данные, полученные в анализе ассортимента и частоты использования ЛС, применяемых для вспомогательной фармакотерапии ЛГМ, могут использоваться далее, во-первых, для расчета потребности в ЛС (объема потребления), во-вторых, для расчета затрат на лечение ЛГМ в фармакоэкономическом анализе.

Фармакоэкономическая оценка применения клафорана и его дженериков в условиях хирургического стационара

О.В.Филиппова, Г.И.Зимарин, Е.А Назаренко., Л.В.Ярилова, Н.П.Буточникова

Воронежская государственная медицинская академия, МУЗ ГО, ГКБ №9 (СМП), Воронеж

Ключевые слова: дженерики, цефотаксим, интратаксим, фармакоэкономическая оценка

По данным аналитик ЦМИ «Фармэксперт» среди АТС 1-го уровня лидерскую позицию по госпитальным продажам в 2005 году, как и в 2004 году, занимают системные антибиотики, составляя более одной четверти объема госпитального рынка (27,5%). Среди МНН, традиционно закупаемых больницами, одно из первых мест рейтинга занимают антибиотики цефалоспоринового ряда. Вместе с тем, закупка ряда антибиотиков оценивается как недостаточная. Так, цефотаксима закупается в 10 раз меньше, чем необходимо для многопрофильного стационара (О.И.Денисова, 2006). Основная тенденция развития госпитального рын-

ка антибиотиков – переход на качественные дженерики.

Цель исследования – сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефотаксимов: клафорана (Хехст, Германия) и его дженериков, Интратаксима (LDP, Испания), Цефабола (Аболмед, Россия), цефотаксима (Красфарма, Россия).

Результаты. Эффективность интратаксима, цефабола и клафорана оказалась идентичной. Пребывание больного в стационаре составило в среднем 7 дней. Среднерыночная стоимость клафорана 100 руб за флакон 1,0 г. Стоимость курсовой дозы (3

раза в сутки в течение 7-ми дней) = 2100 руб. Пребывание пациента в хирургическом стационаре (7 дней по 670 руб.)=4690 руб. Всего: 6790 руб. Среднерыночная стоимость Интрапаксима (LDP, Испания) составляет 55 рублей за флакон 1,0 г. Стоимость курсовой дозы (3 раза в сутки в течение 7-ми дней)= 1155 руб. Пребывание пациента в хирургическом стационаре (7 дней по 670 руб.)=4690 руб. Всего: 5845 руб. Среднерыночная стоимость Цефабола (Аболмед, Россия) составляет 93,0 рублей за флакон 1,0 г. Стоимость курсовой дозы (3 раза в сутки в течение 7-ми дней) = 1953 руб. Пребывание пациента в хирургическом стационаре (7 дней по 670 руб.)=4690 руб. Всего: 6643 руб. Применение дешевого цефотаксима, среднерыночной стоимостью 32 рубля за флакон 1,0 г, по данным оценки клинической эффективности удлиняет продолжительность лечения на 3-4 дня, кроме того, требуется увеличение среднесуточной дозы препарата.

Стоимость курсовой дозы (3 раза в сутки в течение 10-ти дней, без увеличения суточной дозы)=960 рублей, т.е. заметно (почти в полтора раза) ниже, чем использование брендового препарата. Однако, стоимость пребывания больного в стационаре увеличивается (10 дней по 670 руб.) = 6700 руб. Вместе с антибиотикотерапией стоимость лечения составляет 8620 рублей.

Выводы. Применение самых дешевых антибиотиков-дженериков приводит к удорожанию общей стоимости пребывания больного в стационаре. Для обеспечения экономичной, эффективной и безопасной медикаментозной терапии необходимо использовать высококачественные препараты-дженерики, которые терапевтически эквивалентны оригиналным препаратам. Из исследованных препаратов, содержащих цефотаксим, наиболее оптимальным для использования в условиях хирургического стационара является интрапаксим (LDP, Испания).

Анализ потребления нестероидных противовоспалительных препаратов при оказании скорой и неотложной помощи населению Правобережного района РСО-Алания в 2001 и 2005 гг.

М.Ш.Хуцишвили

ПМЦРКБ, Беслан

Ключевые слова: фармакокоррекция, диклофенак, кеторолак, метамизол.

Целью работы было выявление влияния формулярной системы на фармакоэпидемиологию нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) при оказании скорой и неотложной помощи.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ карт вызовов скорой медицинской помощи за один месяц (май) в 2001 и 2005 гг. Определялась обоснованность и рациональность назначений, структура потребляемых препаратов, показатель DDD/1000 жителей в сутки до и после введения формуляра НПВП.

Результаты. Количество карт составило 1396 в 2001 г и 2061 в 2005 г. Обоснованные назначения составили 285 и 619, т.е. 79,4% и 82,9% от числа случаев назначения НПВП. Необоснованные назначения были отмечены в 74 (20,6%) и 128 (17,1%) случаях. В 7 и 9 случаях экспертизы НПВП были показаны, но, не назначены – это касалось АСК при остром коронарном синдроме. Показатель DDD/1000 жителей в сутки составил в 2001 г и 2005 г: метамизол натрия и комбинированные с ним препараты (раствор для инъекций) 5 и 10,6; диклофенак натрия (раствор для инъекций) 0,4 и 0,4; ацетаминофен (таблетки, сироп, свечи) 0,8 и 0,7; кеторолак (раствор для инъекций) 0,05 и 1,6; ацетилсалациловая кислота (таблетки) 0,16 и

0,43. Частота назначений других ЛС в 2001 г. и 2005 г. была следующей: димедрол 90,3% и 33,4%; другие анальгетики 34,5% и 20,1%; спазмолитики и холиноблокаторы 34,8% и 23,4%; прямые антикоагулянты 1,4% и 1,5%; нитраты 1,9% и 3,3%.

Выводы. Внедрение стандартов оказания медицинской помощи населению в 2002 г способствовало: уменьшению непоказанных назначений НПВП с 20,6% до 17,1%, сокращению несовместимых комбинаций метамизола натрия с: димедролом с 90,3% до 33,4%, спазмолитиками и холиноблокаторами с 34,8% до 24,8%, сокращению комбинаций НПВП друг с другом с 34,5% до 24,8%. Увеличение потребления АСК и нитратов, а также рост показателя DDD для кеторолака свидетельствуют о более рациональном патогенетическом подходе к лечению боли на догоспитальном этапе. Самым потребляемым при оказании скорой помощи населению является метамизол натрия и комбинированные с ним препараты, что объясняется дешевизной препаратов и структурой обращаемости в отделение скорой помощи, где превалирует острый болевой синдром и лихорадка свыше 38,5 градусов. В целом введение формулярной системы способствовало более рациональному применению НПВП при оказании населению скорой и неотложной помощи.

Фармакоэпидемиология нестероидных противовоспалительных препаратов при стационарном лечении больных

М.Ш.Хуцишвили

ПМЦРКБ, Беслан

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, фармакоэпидемиология, установленная суточная доза DDD, нежелательные лекарственные реакции, формуляр НПВП.

Рациональное применение средств для лечения болевого синдрома повышает эффективность лечения и уменьшает затраты, связанные с коррекцией нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [3]. В рамках ABC/VEN анализа была определена стоимостная доля различных лекарственных средств (ЛС) для лечения боли, закупленных ПМЦРКБ в 2004 и 2005 гг. и поступивших по линии гуманитарной помощи (рис. 1).

Затраты менее 1% на закупку ЛС для лечения болевого синдрома (0,78% и 0,33%) не дают пред-

(6776 к/д) в 2005 г. Определялось обоснованность назначений НПВП, установленная суточная доза для каждого ЛС, частота и виды нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

При стационарном лечении больных ЛС из группы анальгетиков-антипиретиков и НПВП назначались по следующим показаниям: снижение повышенной температуры тела (ацетаминофен, метамизол натрия), воспаления различного генеза (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, лорноксикам), острый и хронический болевой синдром (ме-

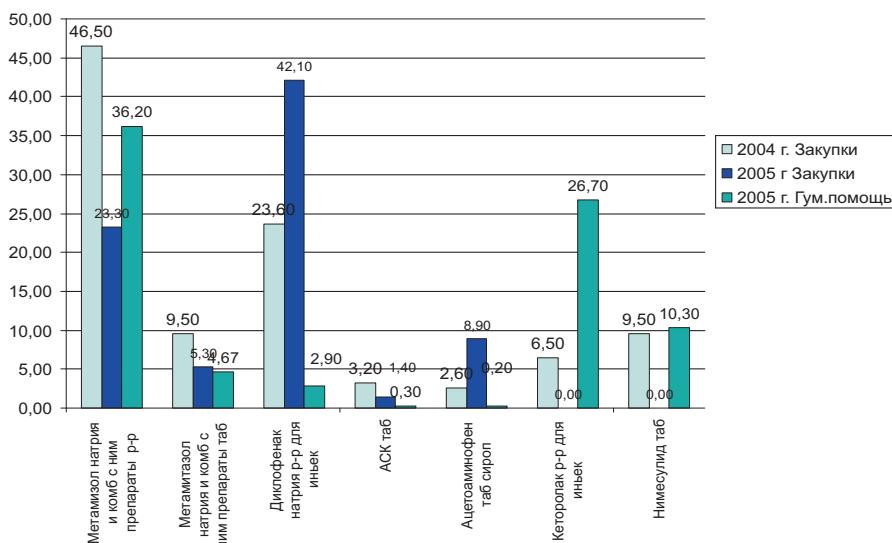


Рис. 1. Стоимостная доля ЛС для лечения болевого синдрома.

ставления о частоте их применения. Для выявления фактического потребления нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) в условиях стационара до и после введения формулярной системы в ЦРБ г.Беслана, а также профиля безопасности применяемых препаратов, был проведен ретроспективный срез-анализ медицинских карт (в отделениях круглосуточного стационара 225 коек, дневного стационара и стационара на дому 55 коек) всех больных, пролеченных в течение одного месяца (май) в 2001 и 2005 гг. Количество медицинских карт и койко-дней за сравниваемый период было примерно одинаковым: 582 законченных случая (7661 к/д) в 2001г. и 569 случаев

тамизол натрия и комбинированные с ним препараты, диклофенак, кеторолак, нимесулид, лорноксикам, мелоксикам), ацетилсалicyловая кислота (АСК) в качестве дезагреганта у больных с ИБС и нарушениями мозгового кровообращения [1].

Из 569 случаев экспертизы за 2005 г. НПВП или анальгетики были назначены в 355 случаях (62,39 % от количества всех пролеченных). Обоснованные назначения составили 324 случая (91,3 %). В 2001 г. эти препараты были назначены в 298 случаях из 582 (51,2%), показанные назначения при этом отмечены в 233 картах (78,2%).

В 2001 г. в 65 случаях (21,8%) назначение НПВП признано необоснованным, в 2005 г. таких случаев

выявлено 30 (8%). Это были медицинские карты с диагнозами: гипертоническая болезнь, цирроз печени, дисциркуляторная энцефалопатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания органов дыхания без гипертермического синдрома.

Показаны, но не назначены НПВП были в 29 случаях в 2001 г. (9,7%) и в 24 случаях в 2005 г. (6,7%). Это касалось случаев с диагнозами: стенокардия, остеоартроз, остеохондроз, хроническая ревматическая болезнь, последствия нарушений мозгового кровообращения, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин.

Для сравнения потребления НПВП стационаром в 2001 и 2005 гг. были определены установленные суточные дозы для каждого препарата путем вычисления суммарной дозы, потребленной за месяц по листам назначений, разделенной на количество койко-дней в месяце и умноженной на 100 [2].

Показатель DDD / 100 койко-дней составил в 2001 г и 2005 г соответственно для АСК 13,1% и 10,51%, для метамизола натрия и комбинированных с ним препаратов (раствор для инъекций) – 21,8% и 10,02%. Для диклофенака натрия (раствор для инъекций) – 3,6% и 7,8%, для индометацина (таблетки) в 2001 г – 2,8%. В 2005 г. показатель DDD составил: ацетаминофен (таблетки и сироп) – 0,9%, кеторолак 8,8%, нимесулид – 1,6%, мелоксикам 2,9%, лорноксикам – 0,9%. Комбинация НПВП была назначена в 15,1% и 11,8% случаев.

При сравнении полученных данных выявляется меньшая частота назначений НПВП после введения стандартов (2005 г), сокращение количества необоснованных назначений, изменение спектра потребляемых препаратов за счет применения ЛС с лучшим профилем безопасности (селективные ингибиторы ЦОГ-2) и уменьшения доли токсичных препаратов (индометацин, метамизол натрия и препараты его содержания).

Нежелательные фармакологические эффекты ЛС отмечены в 24 медицинских картах в 2001 г. и в 22 – в 2005 г, что составило соответственно 8,1% и 6,2 % от числа случаев назначений. При комбинации НПВП количество НЛР возрастало до 26,6% в 2001 г. и 14,2% – в 2005 г. Наиболее часто выявлялись: ослабление эффективности антигипертензивной терапии (29% в 2001 г. и 32% в 2005 г. от общего числа случаев НЛР), боли в животе (16,7% и 13,6%), «черный стул» в 4,2% и 4,5% соответственно.

При назначении АСК НЛР встречались в 12,5% случаев в 2001 г. и в 18,3% случаев в 2005 г., при использовании диклофенака натрия в 7,4% в 2005 г. (в 2001 г. не назначался). Метамизол натрия и препараты на его основе вызывали НЛР в 3% и 1,3% случаев, Ацетаминофен – в 3,1% случаев (в 2001 г. не назначался). При применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 отмечалось ослабление

эффективности антигипертензивных средств: нимесулид – в 13% случаев.

Обращает на себя внимание, что при комбинации двух и более препаратов количество НЛР возрастает более, чем в два раза. Наиболее тяжелые НЛР (образование язв и эрозий в ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения) отмечались в 0,7% в 2001 г и 0,5% в 2005 г, они явились причиной увеличения длительности пребывания больных в стационаре и удорожания лечения, а один случай кровотечения привел к летальному исходу (0,3%). Все тяжелые НЛР были ятрогенны, так как отмечались при комбинации НПВП и анальгетиков-антитирадиков, вследствие полипрограммии и полiterапии в назначении врачей.

Выводы.

1. НПВП наиболее широко используемая в клинической практике группа ЛС назначаемая врачами более чем у 50% больных, находящихся на стационарном лечении. При этом затраты на закупки препаратов этой группы не превышают 1% от общих затрат по статье «медикаменты» (группы С/Н по ABC/VEN анализу).

2. НПВП вызывают нежелательные лекарственные реакции различной степени тяжести. Риск развития НЛР возрастает более чем в 2 раза при комбинации двух и более НПВП. Развитие НЛР ухудшает прогноз у больных, увеличивает количество койко-дней в стационаре и стоимость лечения.

3. Создание стандарта лечения болевого синдрома и Формуляра НПВП способствует рационализации терапии за счет применения нестероидов с лучшим профилем безопасности и комбинирования НПВП с препаратами, имеющими иной механизм действия, что уменьшает количество НЛР.

4. Учитывая, что НПВП являются ЛС, активно потребляемыми на этапе амбулаторного лечения, а не только в стационаре, необходимо проведение образовательной работы среди врачей с акцентированием внимания на неблагоприятные лекарственные взаимодействия и побочные действия этих препаратов для повышения эффективности и безопасности терапии нестероидами.

Литература

1. Зиганишина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. ATC/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. // Качественная клиническая практика, 2004, 1, 28-33.
2. Карапеев А.Е., Коновалова Н.И., Литовченко А.А. и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России.
3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под редакцией Насоновой В.А., Насонова Е.Л. М., «Литтера», 2003, 22-34.
4. Karateev A.E., Konovalova N.I., Litovchenko A.A., et. al. NSAID-associated diseases stomach-intestines tract in rheumatism in Russia. // Clinical medicine, 2005, 5, 33-38.

5. Nasonova V.A., Nasonov E.L. Rational therapy of rheumatic diseases.–M., “Littera”, 2003, 22-34.
 6. Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchaeva A.V., et. al. ATC/DDD-classification system in pharmacoepidemiology investigation. // Qualified clinical practice, 2004, 1, 28-33.

Pharmacoepidemiology non-steroid anti-inflammatory drugs for clinical treatment

M.Sh.Hutishvily

Pravoberegnaya municipal central regional clinical hospital, Beslan

Key words: non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID), pharmacoepidemiology, defined daily dose (DDD), unnecessary drug reaction (ADR), official list NSAID.

More than 50% clinical patients get non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID). NSAID provoke unnecessary drug reaction (UDR), different degrees of heaviness. The risk of development increases more than two times in combination NSAID. The development of ADR worsens the prognosis of the patients, increases the time of stay in the clinic and the price of the treatment. The creation of the standards of treatment of pains syndrome and official list NSAID help a more effective and safe treatment.

Роль микробиологического мониторинга в разработке схем эмпирической антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций

В.Н.Чернов, Н.П.Шевченко, О.Г.Ни

*Ростовский государственный медицинский университет;
 МУЗ ГБ №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение, Ростов-на-*

Цель исследования заключалась в анализе структуры возбудителей в отделении гнойной реанимации МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» и их чувствительности к антибиотикам и разработка схем эмпирической терапии тяжелых нозокомиальных инфекций.

Материалы и методы. Проводился анализ 405 результатов микробиологических исследований мочи, мокроты, смывов с бронхов, отделяемого раневой поверхности и содержимого брюшной полости, полученных от пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной реанимации в 2005 году.

Результаты. При анализе общей структуры возбудителей грамотрицательные составили 62% (*P.aeruginosa* – 39%, *E.Coli* – 16%, *K.pneumoniae* – 12%), грамположительные – 36% (*E.faecalis* – 42%, коагуланегативные стафилококки – 38%, *S.aureus* – 8%), грибы 12%. Инфекции, вызванные грамотрицательной флорой, локализовались преимущественно в мочевыводящих путях (52%), нижних дыхательных путях (22%), инфекции, вызванные грамположительной флорой – в нижних дыхательных путях (52%), мочевыводящих путях (32%).

P.aeruginosa была наиболее чувствительна к имипенему (55%) и цефтазидиму (54%), *E.coli* – к имипенему (100%), цефтазидиму (61%), амикацину (43%), ципрофлоксацину (42%). *K.pneumoniae* – к имипенему (100%), ципрофлоксацину (40%), амикацину (32%), цефтазидиму (19%). *S.aureus* был чувствителен к оксациллину в 83% случаев, к ципрофлоксацину – в 76%. *E.faecalis* был чувствителен к ампициллину в 35% случаев.

При анализе структуры возбудителей по локусам, выявлено, что основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей являются бактерии семейства (всего 31%), причем из них 16% составляют множественно устойчивые штаммы кишечной палочки и клебсиеллы. 10% – синегнойной палочки, 20% – фекальный энтерококк и до 24 % грибы. Исходя из этого, адекватной схемой стартовой эмпирической терапии при инфекциях МВП можно считать комбинацию карбапенемов с ванкомицином, а у тяжелых больных с высоким риском развития кандидии необходимо добавлять флуканазол. В мокроте преобладающими возбудителями являются неферментирующие бактерии: синегнойная палочка и ацинетобактер (59%).

Задачи врача клинического фармаколога в психиатрической больнице

М.С.Шейфер, И.А.Стромило, Е.М.Новикова

Самарская психиатрическая больница

Ключевые слова: психофармакология, клинический фармаколог, клинические исследования.

Наблюдающееся в настоящее время увеличение количества лекарств, применяющихся для терапии психических расстройств, высокая степень конкуренции в продвижении лекарственных препаратов создает трудности при их выборе. При принятии решения о выборе, аргументированное заключение клинического фармаколога чрезвычайно важно.

Существующая аккредитация ряда медицинских учреждений (приказ Росздравнадзора от 12.05.2006 г. № 1096-Пр/06), в том числе и Самарской психиатрической больницы, расширяет задачи клинического фармаколога в психиатрических учреждениях.

Клинический фармаколог может оценить эффективность и безопасность нового, малоизвестного, но уже зарегистрированного препарата путем организации натуралистических клинических исследований в рамках доказательной медицины. При их проведении клинический фармаколог разрабатывает дизайн исследования, форму информированного согласия для пациентов, индивидуальную регистрационную карту. В результате проведенных исследований клинический фармаколог получает достоверную информацию об эффективности и безопасности лекарственного препарата, определяет его место в фармакотерапии: спектр показаний для назначения, оптимальные терапевтические дозы и продолжительность лечения, особенности применения в различных возрастных группах. Также оценивает фармакоэкономическую целесообразность его внедрения.

В задачу клинического фармаколога входит организация постмаркетинговых исследований новых, дженерических препаратов, за торговым названием которых скрывается хорошо известное лекарственное средство. Их качество иногда значительно уступает препарату фирмы-производи-

водителя, а терапевтические эффекты отличаются от оригинала.

Несмотря на схожесть функций врача клинического фармаколога в соматических и психиатрических лечебных учреждениях, работа фармаколога в психиатрии имеет свою специфику:

- прежде чем начать терапию психотропными средствами необходимо, в соответствии с законом РФ «О психиатрической помощи и гарантии прав граждан при ее оказании» предоставить лицу, страдающему психическим расстройством, в доступной для него форме, с учетом его психического состояния информацию о характере психического расстройства, целях, методах и продолжительности терапии, а также о возможном риске, побочных эффектах и ожидаемых результатах. Без оказания давления на пациента со стороны врача, он должен подписать соответствующую форму, подтверждающую согласие пациента на лечение. Для реализации этой задачи необходимы специальные познания в области психиатрии.

- оценка клинической эффективности лекарственных препаратов проводится по многочисленным психометрическим шкалам (PANSS, CGI, HAM-D и др.) и тоже требует специальной подготовки,

- переносимость лекарственных препаратов требует также отдельного шкалирования и оценивается по различным шкалам побочных эффектов (AIMS, BARS, SARS, UKU и др.).

Таким образом, необходимым условием подготовки клинического фармаколога для работы в психиатрических учреждениях, по нашему мнению, является первичная специализация (интернатура, клиническая ординатура) по психиатрии, а также подготовка по клинической психофармакологии и психофармакотерапии.

Clinical pharmacologist tasks in Psychiatric Hospital

M.S.Sheifer, I.A.Stromilo, E.M.Novikova

Samara Psychiatric Hospital

Key words: psychopharmacology, clinical pharmacologist, clinical studies.

The present time increasing of quantity of medication using for mental disorder therapy and high competition in promotion medication presents problems in their selection. The reasoned conclusion of the clinical pharmacologist is very important to take a decision of choice.

The existing accreditation of some medical institutions including Samara Psychiatric Hospital extends the clinical pharmacologist tasks in psychiatric facilities.

We suppose the necessary requirements for clinical pharmacologist training to work in psychiatric institutions are graduate psychiatric education and clinic psychopharmacology training.



НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении посттравматического свернувшегося гемоторакса

О.Л.Дегтярев, А.Н.Лопатин, В.Н.Ситников, М.В.Турбин, В.Л.Морозов

Ростовский Государственный медицинский университет, МЛПУ ГБСМП № 2, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: видеоторакоскопия, посттравматический свернувшийся гемоторакс, биополярная коагуляция, клипирование.

Одной из наиболее актуальных проблем хирургии является повреждение грудной клетки на фоне множественной и сочетанной травмы. Летальность при этом виде травм упорно передвигается на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. При этом наблюдается большое число осложнений, которые непосредственно влияют на течение и исход заболевания. Одним из самых сложных в диагностике и лечении является свернувшийся гемоторакс (СГ). Частота его колеблется, по данным разных авторов, от 1,5 до 23,6%, а летальность в группе больных с СГ от 3,9 до 4,5%.^[1]

Подавляющее большинство публикаций посвящено проблемам СГ, возникающего после плановых хирургических вмешательств (чаще всего на легком). Некоторые авторы анализируют особенности диагностики и лечения СГ без разделения его на послеоперационный и посттравматический, хотя, как показывает наш опыт, причины возникновения, особенности клинического течения и лечебная тактика при этом значительно различаются.

В литературе обсуждается только частота клинически значимого СГ, при рентгенологическом исследовании которого обнаруживается затемнение более, чем на 1/3 плевральной полости. Однако истинная частота СГ небольшого объема, не имеющего заметной клинико-рентгенологической манифестации, значительно выше. Но он часто является причиной компрессионного ателектаза, осумкованного гидроторакса и гнойно-септических осложнений при травме груди. Применение традиционных методов исследования, таких как, рентгенологическое и УЗИ не дают объективного представления об объеме СГ и первопричине его появления [2, 3]. Под нашим наблюдением в отделениях множественной и сочетанной травмы и торакально-сосудистом отделением МЛПУ ГБСМП №2 с 1995 по 2002 год находилось на лечении 379 пострадавших с травмой грудной клетки. У 137 пострадавших наблюдался различного объема свернувшийся гемоторакс (СГ): у 47 – после проникающих ранений груди, у 90 – в результате закрытой травмы грудной клетки с переломами ребер и грудины. По нашим данным, частота развития СГ после ранения груди, (по отношению ко всем проникающим ранениям, в том

числе к торакоабдоминальным) равна 2,09%, частота СГ после переломов ребер в результате изолированной и сочетанной травмы грудной клетки 3,27%.

Хотелось бы отметить, что в группе из 90 больных с закрытой травмой у 39 имелась тяжелая сочетанная травма с повреждением органов брюшной полости, черепно-мозговой травмой, переломами костей таза и конечностей, что значительно влияло на диагностику СГ и осложняло прогноз лечения.

По нашим данным, факторами способствующими образованию СГ у больных с повреждениями грудной клетки, являются:

1. поздние (более 24 часов от момента травмы) поступления;
2. позднее дренирование плевральной полости;
3. недостаточная эффективность дренирования плевральной полости (нарушение эвакуации из плевральной полости, связанное с использованием высокой точки дренирования или пассивного метода эвакуации);
4. нарушение функции дренажа (длительное пережатие дренажной трубки при транспортировке, обтурация ее сгустком);
5. повторное кровотечение (чаще всего при повреждении межреберных сосудов отломками ребер).

Рентгенологическое исследование грудной клетки применяли как скрининговый метод всем больным с целью комплексной динамической оценки посттравматического процесса (легкие, средостение, плевральная полость и грудная стенка). Как известно, при наличии в плевральной полости любой жидкости, выявленной рентгенологически, показана пункция плевральной полости. Эта манипуляция до настоящего времени является наиболее распространенной и рутинной в диагностике повреждений грудной клетки, в том числе и при СГ [4, 5]. Мы использовали этот метод во всех наших наблюдениях, получение тромботических масс подтверждало наличие СГ. Однако, его объем, распространность и локализация, соотношение плотной и жидкой частей оставалось неизвестным. Ультразвуковым признаком СГ по нашим наблюдениям служило появление содержимого неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями, сначала линейного затем ячеистого характера. Нами выполнено УЗИ плевральной полости 62 пациентам с СГ, у 27 из них этот метод оказался неинформативным

из-за наличия обширной эмфиземы мягких тканей грудной клетки. Достоверным данный метод у этой категории пострадавших может считаться только спустя 3-5 суток после исчезновения эмфиземы мягких тканей грудной клетки.

Мы считаем, что УЗИ является методом выбора для динамической оценки объема и характера содержимого плевральной полости, а также реакции плевральных листков.

Одной из наиболее трудных для диагностики и лечения является фрагментарная и плащевидная форма СГ, из-за чрезвычайно трудной визуализации при рентгенологическом исследовании и УЗИ-исследовании. В таких случаях практически невозможна визуализация СГ при параредиастинальной и междолевой локализации, равно как и дренирование этих областей, в качестве лечебного мероприятия традиционным способом, или даже под контролем УЗИ. В таких ситуациях единственным методом, дающим объективную оценку и позволяющим осуществить в полном объеме лечебно-диагностические мероприятия, является видеоторакоскопия. Нами выполнено лечебно-диагностическая видеоторакоскопия 75 больным с проникающими ранениями грудной клетки и закрытой травмой грудной клетки на фоне множественных и сочетанных повреждений. В первые 2 часа от момента поступления – 43, в течение 2-3 суток от момента поступления – 32. Наличие свернувшегося гемоторакса различной степени выраженности было выявлено у 51 пациента. Во время видеоторакоскопии так же обнаружено, что первопричиной внутриплеврального кровотечения, осложнившегося СГ, являлись повреждения межреберной артерии (13), повреждения паренхимы легкого (23), повреждения диафрагмы (12). В трех случаях было выявлено ранение миокарда. Во всех случаях во время торакоскопии, выполненной в первые 2 часа от момента поступления, помимо установления источника кровотечения удалось произвести его остановку методом биполарной коагуляции сосуда, клипирования или прошиванием его через ассистированную миниторакотомию. Свернувшийся гемоторакс был удален путем секвестрации сгустка и его вакуумированием. В 7 случаях перед удалением СГ была проведена эндоскопическая декортикация доли легкого. После проведения всех манипуляций и эвакуации санационного раствора из плевральной полости в обязательном порядке проводилось дренирование, которое осуществлялось под контролем торакоскопии путем проведения дренажа по задне-аксилярной линии в седьмом межреберье.

Таким образом, применение эндоскопической технологии у больных с травмой грудной клетки, осложненной СГ, значительно расширяет диагностически-лечебные возможности, уменьшает травматичность хирургической агрессии. Наш опыт использования метода позволяет сделать вывод о целесообразности использования эндоскопии в диагностике и лечении СГ.

Литература

1. Вагнер Е.А., Плаксин С.А., Брунс В.А. Повреждения легких при тяжелой закрытой травме груди // В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. – М. – 1994. – с.135-138.
2. Гуманенко Е.К. Новые направления в лечении тяжелых сочетанных травм. // В кн.: Оказание помощи при сочетанной травме.
3. Козлов К.К., Косенок В.К., Астафуров В.Н., Кузнецов И.А., Коржук М.С. Современные принципы специализированной помощи пострадавшим с осложненной травмой груди. // В кн.: Актуальные вопросы торакальной хирургии. – Пермь. – 1998. С.11-14.
4. Савченко Б.К. Неотложная рентгенодиагностика тяжелой закрытой травмы груди. Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1981, 20 с.
5. Van Way C.W. Advanced techniques in thoracic trauma. // *Surg Clin NAm* 1989, 69, 1, 143 – 156.

Opportunities of a videothoracoscopy in diagnostics and treatment of the posttraumatic curtailed hemothorax

Degtjarev O.L., Lopatin A.N., Sitnikov V.N., Turbin M.V., Morozov V.L.

Rostov State Medical University, Emergency Specialist Hospital No: 2, Rostov-on-Don

Key words: videothoracoscopy, curtailed hemothorax, bipolar coagulation, clipping.

One of the most difficult for diagnostics and treatment is fragmentary form and coat form of curtailed hemothorax (CH), because of extremely difficult visualization at a X-ray inspection and ultrasonic research. In such events visualization of CH is practically impossible at parareddiastinum and interlobar localization. In these situations the videothoracoscopy is the unique method giving an objective evaluation and allowing to carry out in full medical-diagnostic actions . Application endovideosurgery technologies at patients with a trauma of the breast complicated whith CH, considerably dilates diagnostic opportunities, reduces traumatic surgical aggression. Our experience of use of a method allows to draw a conclusion on high expediency of use endovideosurgery in diagnostics and treatment of CH.

Прогностическое значение пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ИБС

Н.В.Дроботя, Э.Ш.Гусейнова, В.В.Калтыкова, Н.С.Долтмуризева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дозированная физическая нагрузка, электрокардиография, индекс Дюка.

Статистические данные ВОЗ свидетельствуют о тенденции к увеличению числа случаев ишемической болезни сердца (ИБС) с возрастом, с одной стороны, и существенным возрастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных. Последнее неизбежно оказывается на продолжительности жизни пациентов и ее качестве.

В настоящее время рекомендации по диагностике ИБС предусматривают обязательное применение ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой при отсутствии противопоказаний к ее применению. Данная проба характеризуется высокой чувствительностью (65-80%) и специфичностью (65-75%). У пациентов с положительными результатами теста чаще выявляется тяжелое поражение нескольких коронарных артерий.

Наряду с оценкой тяжести ИБС по общепринятым критериям, представляет несомненный интерес использование тех показателей, которые могут являться прогностически ценными. К их числу относится американский критерий Дюка, отражающий суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

Цель настоящего исследования состояла в оценке информативности критерия Дюка у больных с подтвержденной ИБС в процессе комплексного консервативного лечения.

Материалы и методы. Нами было обследовано 110 больных ИБС (75 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет (57±8 лет).

Помимо стандартного обследования, включавшего ЭКГ покоя, ЭХО КС, суточное мониторирование ЭКГ, лабораторные показатели, всем больным проводилась 3-х кратно (до начала лечения, а также через 3 мес. и 6 мес. терапии) ЭКГ-проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (стресс-комплекс «Stress-Test ST-2001», Голландия) по модифицированному протоколу Брюса.

Анализ результатов пробы с дозированной физической нагрузкой основывался на оценке следующих параметров: общая продолжительность теста, время до появления «ишемических знаков»

на ЭКГ, объем внешней выполненной работы по протоколу нагрузки в METs, объем внутренней выполненной работы по двойному произведению, степень снижения сегмента ST в мм, количество отведений, в которых зарегистрировано снижение сегмента ST, продолжительность восстановительного периода.

Прогностический индекс Дюка рассчитывали по следующей формуле:

ИНДЕКС ДЮКА = $\frac{\text{время нагрузки (мин)}}{\text{врач и после нагрузки (мм)}}$ $\times \frac{\text{отклонение от изолинии сегмента ST во время или после нагрузки (мм)}}$ $\times \frac{\text{показатель оценки боли в грудной клетке}}$

В соответствии с полученными значениями индекса Дюка относили больных к одной из 3-х шкал риска: низкая (+5 и выше); средняя (от -9 до +4); высокая (-10 и ниже).

Результаты

Представленные в таблице результаты ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой свидетельствуют о том, что в процессе медикаментозного лечения (на этапах контрольного обследования) отмечалась положительная динамика. Она проявлялась, прежде всего, в повышении толерантности к физической нагрузке, уменьшении выраженности проявлений «ишемических знаков» на ЭКГ на высоте нагрузки вплоть до их исчезновения («отрицательная проба») через 6 мес. после лечения, а также сокращении продолжительности восстановительного периода.

Исходные значения индекса Дюка у больных до лечения позволили отнести их в целом к группе среднего риска. Через 3 мес. от начала лечения значения индекса Дюка достоверно повысились, сохраняясь, однако в пределах значений прежней шкалы. В конце 6-месячного курса медикаментозного лечения средняя величина индекса Дюка находилась в диапазоне шкалы низкого риска.

Выводы. Оценка динамики критерия Дюка, определяемого на основании результатов ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой, указывает на информативность данного показателя, объективно характеризующего эффективность проводимого лечения.

Структурно-функциональные показатели левого желудочка у обследованных больных и их динамика на фоне терапии нолипрелом-форте

Таблица

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Общ. продолжительность нагрузки, с	591 50	702 32*	754,5 43*
Кол-во METs	7 0,8	8,7 0,9*	9,1 0,5*
Степень депрессии ST, мм	2,3 0,16	1,1 0,13*	0,7 0,25*
Продолжительность депрессии, с	64 2,2	60 1,3*	28 3,4*
Продолжительность восстановительного периода, с	541 31	356 28*	183 19*
Индекс Дюка	(-)7 1,3	(-)1 2,4*	(+)6 1,8*

Примечание * – P < 0,05

Сопоставление результатов оперативного лечения недержания мочи с применением мобилизованного и немобилизованного участков передней стенки влагалища

А.Г.Иванов, В.В.Красулин, Ю.В.Терентьев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: влагалище, спинг, лоскут.

Актуальность. Известно более 100 различных операций, направленных на лечение недержания мочи (НМ). [4] Такое количество операций свидетельствует об отсутствии единых подходов в этом вопросе. Частота осложнений и рецидивов заболевания после хирургического лечения колеблется от 8 до 43,5%. [1, 5] Среди способов оперативного лечения особый интерес представляют слинговые операции с применением влагалищного лоскута.[3]

Целью работы являлась оценка результатов хирургического лечения НМ у женщин, сопоставить результаты, полученные при применении мобилизованного и немобилизованного участков передней стенки влагалища в качестве опорной пластиинки для сплита.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты обследования и лечения 332 пациенток в возрасте от 38 до 68 лет, страдающих НМ и находившихся на лечении в отделении урологическом РостГМУ и Лечебно-диагностическом центре «Здоровье» с января 2000 по июль 2005 года.

Стрессовый тип НМ выявлен у 88 (26,5%) пациенток, смешанный тип – у 102 (30,7%) больных, императивный тип - у 142 (42,8%) пациенток. Из 190 больных, имеющих стрессовый и смешанный тип заболевания I степень тяжести НМ отмечена у 144 больных (75,8%), II степень тяжести - у 25 пациенток (13,2%), у 21 пациентки (11,1%) – III степень тяжести НМ.

Пациенткам, имеющим III степень тяжести НМ, предложено оперативное лечение, на проведение которого согласились 19 из них. Всем 169 пациенткам с I и II степенью тяжести НМ проведен курс консервативной терапии в течение 6 месяцев, на фоне которого у 18 пациенток (10,7%) отме-

чена положительная динамика. Однако у 151 пациенток (89,3%) стойкого положительного эффекта не достигнуто.

Таким образом, из 190 пациенток, страдающих стрессовым или смешенным типом НМ, выявлено 172 (90,5%) пациентки, у которых консервативное лечение не привело к желаемому результату или имеющих III степень тяжести заболевания. Этим больным было показано оперативное лечение. Из них лишь 165 (86,8%) согласились на проведение оперативного вмешательства.

Оперированные больные были разделены на 3 группы:

В I группу вошли 45 (27,3%) пациенток, у которых применялись оперативные методики, не предусматривающие использование участка передней стенки влагалища в качестве опорной площадки для сплита.

II группа – больные, которым выполнялись уретроцервикопексии с использованием мобилизованного лоскута передней стенки влагалища – 53 пациенток (32,1%),

III группа – больные, которым выполнялась управляемая уретроцервикопексия комбинированным пубовагинальным доступом по методу клиники (Патент на изобретение № 2190977 от 20 октября 2002г.) с применением устройства для регулирования степени натяжения лигатур в постоперационном периоде (Свидетельство на полезную модель № 24361 от 10 августа 2002 г.) – 67 пациенток (40,6%).

Результаты. Для стандартизации оценки результатов лечения нами использована бальная система SEAPI предложенная S.Ras, D.R.Ericson в 1992 году [2]. В соответствии с этой системой нами оценено анатомическое положение половых орга-

Таблица

Сравнение отдалённых результатов хирургического лечения
оперированных больных

Отсутствие НМ	I группа	II группа	III группа
Сразу после операции	36 (80,0%)	45 (84,9%)	57 (85,1%)
Через 1 год	33 (73,3%)	44 (83,0%)	56 (83,6%)
Через 2 года	31 (68,9%)	42 (79,2%)	54 (80,6%)

нов, возможность опорожнения мочевого пузыря, функция мочевого пузыря, проявление стрессового НМ, необходимость использования прокладок (таблица).

Обращено внимание, что у 20 пациенток II группы (37,7%) были зарегистрированы признаки нестабильности датрузора, причём у 16 (35,6%) из них имела место императивная симптоматика. В то же время среди пациенток III группы лишь у 10 (14,9%) отмечены периодические императивные позывы, сопровождающиеся инконтиненцией.

При реализации предложенного способа, лоскут из передней стенки влагалища, не отсекается от подлежащих тканей, а, следовательно, не нарушаются его собственная ангироархитектоника и не развивается гипоксия в лоскуте, что, в свою очередь, минимизирует последующие рубцовые изменения. Отсутствие прямого хирургического контакта с уретрой минимизирует риск развития денервационных процессов в зоне операции и последующей дизурии.

Важным преимуществом нового способа является возможность при необходимости изменять степень натяжения слинга в ближайшем послеоперационном периоде, создавая наиболее выгодное для конкретной больной функциональное положение нижних мочевых путей, позволяющее достигнуть оптимальных результатов в лечении стрессовой инконтиненции.

Выходы. Результаты лечения в I и II группах вполне сопоставимые. Это обусловлено идентичностью групп оперированных больных, единой тактикой в определении показаний к оперативно-

му лечению, близостью техники осуществления хирургического приёма. Однако отказ от мобилизации участка передней стенки влагалища, сохранение ангироархитектоники и иннервации зоны пузырноуретрального сегмента позволило минимизировать риск развития денервационных осложнений, что обусловило меньшее количество императивных проявлений в послеоперационном периоде в III группе больных. Прослеживаемая разница в показателях свидетельствует о том, что новый метод, будучи более физиологичным и морфологически обоснованным является более прогрессивным.

Литература

1. Журавлёв В.Н., Баженов И.В., Камчазов А.А., Бершадский В.А. К хирургическому лечению стрессового недержания мочи у женщин. // Материалы пленума правления Российского общества урологов. – М., 2001.
2. Киржибаева Б.Т. Совершенствование диагностики и лечения недержания мочи у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. Алматы., 2006.
3. Лоран О.Б., Пушкирь Д.Ю., Амиэль Ж. Слинговые операции с использованием короткого кожного лоскута у больных недержанием мочи при напряжении. // Материалы пленума правления Российского общества урологов. – М., 2001.
4. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. – Харьков, 2000 г.
5. Losif C.S. Results of various operation for urinary stress incontinence // Arch. Gynecol. 1983. No. 233. P. 93.

Comparing results of surgical treatment of urine incontinence (UI) using mobilised and nonmobilised portion of the anterior vaginal wall (AVW)

A.G. Ivanov, V.V. Krasulin, J.V. Terentev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: vagina, sling, flap.

Surgical treatment of UI though many, complication and recurrence still stands high (8-43,5%). We studied 332 patient with UI; stress UI – 88; urge – 142; mixed – 102. 165 were operated comprising of stage III and stage I and II with failed conservative management. Methods used: Grp I – AVW not used; Grp II – mobilised AVW; Grp III – Adjustable urethrocervicopekxy and pubovaginal flap worked out by our clinic. Conclusion. Our results shows the advantage of using the nonmobilised adjustable urethrocervicopekxy and pubovaginal flap.

Сравнительная характеристика влияния густого экстракта настойки боярышника и фракции шрота на гемодинамику

Н.С.Ляхова, А.В. Арльт, М.И.Иващев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Ключевые слова: инсульт, боярышник, водородный клиренс, системное артериальное давление.

Обоснованное считается, что инсульты легче предупредить, чем добиться восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Применение препаратов на растительной основе, обладающих церебропротекторным и гипотензивным действием, позволяет снизить первичную заболеваемость и улучшить состояние хронических больных. К таким средствам можно отнести отходы переработки плодов боярышника, в которых после получения настойки остаются в значительных количествах ценные биологически активные вещества. По литературным данным, настои и экстракти плодов боярышника избирательно расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга.

В опытах использовали крыс-самцов Wistar массой 200–250 г, наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг). Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса. Системное артериальное давление (САД) регистрировали с помощью ртутного манометра в общей сонной артерии. В результате проведенных исследований в различных дозах (от ЛД₅₀) выявили эффективную дозу 32,5 мг/кг, оптимально влияющую на церебральную гемодинамику нормотензивных крыс.

Объемная скорость мозгового кровотока при однократном пероральном введении фракции достоверно снижалась в среднем на 18,4% относи-

тельно исходных данных в течение всего эксперимента. САД достоверно снижалось относительно исходных и контрольных значений с 15 мин и до конца эксперимента на 16,3%. Под влиянием густого экстракта настойки боярышника наблюдалось достоверное снижение объемной скорости мозгового кровотока (в среднем на 27%) относительно исходных и контрольных значений на протяжении всего эксперимента. Пик снижения скорости мозгового кровотока приходится на 30 мин с дальнейшей стабилизацией скорости мозгового кровотока до конца эксперимента.

Под влиянием настойки боярышника наблюдалось незначительное снижение САД (достоверно, в среднем на 7,5%). Фракция в аналогичных условиях оказывала влияние на САД в сторону снижения с 30 по 60 мин эксперимента (достоверно, в среднем на 16%).

Под влиянием фракции наблюдается незначительное повышение сопротивление сосудов мозга. Густой экстракт боярышника в той же дозе вызывал достоверное повышение сопротивления сосудов мозга, в среднем на 35,7%.

Выводы.

1. Густой экстракт боярышника и фракция вызывали снижение скорости мозгового кровотока и повышение сопротивления сосудов мозга.

2. Фракция оказывает более существенное снижение САД по сравнению с настойкой боярышника.

Страницы истории кафедры клинической фармакологии



Моделирование процессов перемещения лекарств, вводимых в полость матки

Н.А.Уракова, Н.В.Соколова

Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ижевск

Ключевые слова: внутриполостная фармакокинетика лекарств, имостаз.

Процессы внутриматочного перемещения вводимых в ее полость лекарств остаются недостаточно изученными [2]. Для визуального изучения процессов внутриматочного перемещения лекарств нами использована прозрачная модель маточной полости, соответствующей своими физико-химическими параметрами среднестатистическим параметрам матки родильниц, выявленным нами на 6–8 сутки послеродовой субинволюции матки и маточного кровотечения. В частности, инструментальные методы исследования родильниц позволили нам установить, что после родов полость имеет цилиндрическую форму, уменьшающуюся в объеме за 7–9 дней послеродового периода с 40–45 до 1,5–2,5 см³. Полость заполнялась трупной кровью и имела открытое отверстие с размерами, соответствующими средним статистическим размерам отверстия шейки матки в раннем послеродовом периоде. Через это отверстие содержимое полости способно вытекать под своим весом наружу, скапливаясь в мерной емкости, позволяющей оценить интенсивность истечения жидкости и ее качество (в частности ее цвет и физико-химическое состояние). Через это же отверстие вводились лекарственные препараты в полость модели [1].

В результате проведенных исследований и анализа полученных результатов установлено, что в случае введения лекарств в полость с помощью медицинского шприца перемещение порции водных растворов лекарственных средств в ней происходит первоначально (в первые секунды после ведения) по инерции, создаваемой движением струи раствора, вытекающего из этого шприца. Поэтому в этот период времени раствор лекарственного средства движется в том направлении, которое задает ему инерция самой его струи. В связи с этим мы предположили, а затем в модельных условиях убедились, что данный этап перемещения лекарственного препарата в полости поддается эффективному управлению путем изменения направленности и силы потока струи раствора лекарственного средства, реализуемых посредством изменения расположения оси создаваемой струи и силы давления поршня внутри шприца. Так, если струя оказывается направленной в центр полости, порция выпущенного однократно лека-

рства может достигнуть той части внутренней поверхности полости, которая противостоит отверстию, если поток и вязкость истекающей жидкости будут незначительными. Если же струя оказывается направленной в сторону от центра полости, то чем больше окажется угол отклонения, тем более к близкому участку поверхности приблизится введенное лекарство и тем скорее оно удаляется наружу с потоком истекающей жидкости, поскольку после того, как порция введенного лекарства останавливается в своем движении, оно тут же начинает перемещаться с потоком жидкости в сторону отверстия, то есть наружу. В случае слабого истечения жидкости или после полной остановки истечения порция введенного лекарства начинает перемещаться в верхние или нижние ее слои внутри полости, имея больший или меньший удельный вес, по сравнению с удельным весом внутриполостной жидкости.

С использованием модели полости матки, заполненной трупной кровью, показано, что вводимые в полость водные растворы таких лекарственных средств, как раствор 0,9% натрия хлорида, 0,5% диоксидина, фурацилина в соотношении 1:5000, реополиглюкина, ацесоля, трисоля и раствора Рингера располагаются над кровью с образованием четкой границы разделения сред, так как имеют более высокую поверхностную активность, низкий удельный вес и меньшую относительную вязкость, чем кровь. Разрушение этой границы возможно только при активном механическом перемешивании, поэтому для более равномерного распределения водных растворов кровоостанавливающих и антисептических лекарственных средств внутри маточной полости при послеродовой субинволюции матки и маточном кровотечении растворы следует вводить на всю глубину полости при активном перемешивании содержимого, например за счет специального гинекологического массажа или за счет использования раствора 3% перекиси водорода.

Литература

1. Соколова Н.В. Исследование роли некоторых физико-химических показателей качества лекарств в их местном действии и перемещении в полости матки при ее послеродовой гиптонии. – Автограф. канд. дисс. Саранск. 2005. – 22 с.
2. Уракова Н.А., Соколова Н.В. Применение законо-

мерностей гидродинамики для предсказания вероятности развития процессов внутриматочной фармакокинетики лекарственных препаратов, введенных в матку в раннем послеродовом периоде при послеродовых кровотечениях // *Науки о человеке /*

Сборник работ 5-го конгресса молодых ученых и специалистов. Томск, 20 – 21 мая 2004 г. Томск. 2004. С.181.

Modelling of the processes of the drug distributions introduced into the uterine cavity

N.A.Urakova, N.V.Socolova

Izhevsk State Medical Academy of Federal Agency of public health and social development, Izhevsk

Key words: intracavitory pharmacokinetics of drugs.

We used a transparent model of the uterine cavity which in its physico-chemical parameters corresponds to average parameters of puerpera uterus. The use of the model shows that it allows to determine vector of movement direction, the intensity and distance of injected medicines transfer, uniformity of their distribution within the cavity, duration of drug presence in the cavity, the possibility of physical contact of the injected medicines with the inner walls of the cavity because of the change of the cavity (model) position in space.

Особенности перемещения таблеток внутри желудка при его промывании

А.Л.Ураков, Т.Б.Карлова, В.И.Шахов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: внутрижелудочная фармакокинетика таблеток

Известные способы промывания желудка при пищевых отравлениях имеют ряд недостатков. Придание телу пострадавшего «положения на боку» без исключения положения на правом боку, а также без наклонного положения оси туловища с приподнятой его тазовой частью над плечевой не обеспечивает задержку в желудке проглоченных таблеток, и они эвакуируются в кишечник. Кроме этого, «слепое» и неуправляемое введение зонда в желудок не обеспечивает появление его концевой части вблизи таблеток и удаление их через зонд наружу в процессе промывания. Критерием эффективности промывания желудка по традиции является промывание до чистой воды, а не до удаления всех твердых предметов, поэтому традиционные способы не обеспечивают удаление всех таблеток из желудка наружу [1].

Для более эффективного и надежного удаления таблеток из желудка наружу нами предложен способ промывания желудка, отличающийся тем, что пациента кладут на левый бок, поднимают тазовую часть туловища до введения зонда, а положение концевой части зонда и твердых предметов

в желудке контролируют ультразвуковым методом, изменяют положение туловища в пространстве и зонда внутри желудка до полного перемещения его и твердых предметов в область большой кривизны, после чего промывают желудок вплоть до удаления из него всех твердых предметов.

За счет придания телу пациента положения на левом боку удается приподнять пилорический отдел желудка над остальной его частью, а за счет возвышения тазовой части туловища над плечевой, достигаемой например путем подкладывания валика под тазовую часть туловища, удается увеличить возвышение пилорического отдела настолько, что находящиеся в нем таблетки скатываются под своей тяжестью вниз из пилорического отдела по большой кривизне в середину тела желудка, которая оказывается самой нижней частью его полости при указанном положении туловища в пространстве. При этом за счет перемещения таблеток под собственным весом из пилорического отдела в среднюю часть желудка удается исключить их эвакуацию в кишечник и задержать их внутри желудка вплоть до последующего полного удаления из него наружу

через зонд при промывании желудка.

Ультразвуковое исследование области эпигастрии позволяет визуализировать процесс внутрижелудочного перемещения зонда и таблеток, откорректировать расположение концевой части зонда и таблеток в желудке путем изменения положения туловища в пространстве до оптимального расположения, при котором обеспечивается полное перемещение всех таблеток и концевой части зонда из пилорического отдела в область средней части большой кривизны желудка. Расположив таким образом таблетки и концевую часть зонда в области большой кривизны желудка удается исключить эвакуацию таблеток в кишечник, а ультразвуковое исследование позволяет контролировать эффективность их удаления наружу и определять момент завершения промывания по исчезновению последней таблетки.

Приводим пример применения способа. Пациенту К. в возрасте 15 лет при остром отравлении таблетками неизвестных лекарств, содержащими снотворные средства, было назначено промывание желудка в условиях скорой медицинской помощи. При промывании желудка с помощью традиционного способа после придания телу пострадавшего положения на правом боку, введения зонда, проверки появления его в желудке по появлению порции желудочного содержимого, выделяющегося из наружного конца зонда, многократного вливания и выливания через зонд при создании дополнительного положительного и отрицательного давления приблизительно по 500 миллилитров воды из-под крана было констатировано появ-

ление чистой воды после использования ее в объеме 5 литров. Промывание желудка на этом завершилось, однако поскольку в промывных водах не было обнаружено ни одной таблетки, решено было провести ультразвуковое исследование желудка. Произведенное ультразвуковое исследование желудка выявило наличие в пилорическом отделе 15 твердых предметов округлой формы диаметром около 0,7 см. В связи с этим пациента положили на левый бок, подняли тазовую часть его туловища путем подкладывания валика, ввели зонд, с помощью ультразвукового исследования желудка убедились в перемещении твердых предметов, похожих на таблетки, в область большой кривизны желудка, путем дополнительного подъема тазовой части туловища добились такого положения, при котором все эти предметы переместились в среднюю часть большой кривизны. Затем под ультразвуковым контролем добились посредством вращательно-поступательных движений зонда сближения его с группой указанных предметов и начали промывать желудок водой из-под крана порциями по 500 мл, контролируя процесс исчезновения в желудке и удаления этих предметов из желудка через зонд наружу. Последний твердый предмет оказался удаленным при использовании 17-го литра воды. Анализ промывных вод подтвердил наличие в них 9 таблеток.

Литература

1. Мошкин Б.А. К вопросу о промывании желудка при острых отравлениях // Клиническая медицина. – 1971. – м.49. № 6. С. 145 -148.

Features of moving of tablets inside of the stomach at its washing and the original way of removal of tablets outside

A.L.Urakov, T.B.Karlova, V.I.Shahov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Key words: pharmacokinetics of tablets inside of the stomach

To achieve more effective and reliable removal of tablets out of the stomach we suggest the following way of gastric lavage patient lies on his left side. Before introducing the probe his pelvis is raised, and the positions of the terminal part of the probe and solid objects in the stomach are controlled by ultra-sound. Then the positions of trunk in space and probe within the stomach are changed till their complete replacement into the area of greater curvature. After that the gastric lavage is performed and solid objects are removed.

Использование закономерностей гравитационной внутриполостной фармакокинетики лекарственных средств для управления процессом их перемещения внутри полостей

А.Л.Ураков, Н.А.Уракова

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: гравитационная фармакокинетика лекарств

Для визуального изучения процессов перемещения лекарств в коллоидных биологических жидкостях внутри тех или иных полостей организма нами использованы прозрачные модели этих полостей, заполненные прозрачными коллоидными жидкостями с соответствующими физико-химическими свойствами, что позволило нам разработать несколько оригинальных способов направленного перемещения лекарств внутри полостей. Так, нами показано, что величина плотности ликвора пациентов при различной патологии может находиться в диапазоне от 1,0067 до 1,027 г/мл, а плотность растворов местных анестетиков (таких, как раствор 2% лидокаина гидрохлорида, раствор 2% новокаина и раствор 0,5% дикаина) разных производителей может находиться в диапазоне от 1,003 до 1,090 г/мл. Кроме этого, показатель удельного веса лекарств оказался термозависим, поэтому обычная технология спинномозговой анестезии не гарантирует перемещение порции местного анестетика в ликворе «в нужном» направлении. В связи с этим для гарантированного перемещения лекарства в каудальном направлении с целью повышения безопасности и эффективности спинномозговой анестезии, включающей размещение пациента, согнувшись вперед, в сидячем положении, с ногами, опущенными вниз, предлагается извлечь ликвор, смешать его с раствором 1%-ного дикаина и раствором 2%-ного натрия хлорида в равных соотношениях, охладить полученную смесь до 18–20°С и ввести ее в спинномозговой канал охлажденной [3].

Величина плотности синовиальной жидкости пациентов оказалась равна в среднем $1,019 \pm 0,001$ кг/л ($P < 0,05$, $n=15$), а величины плотностей супензий бетаметазона (флостерона) и супензии триамцилолона ацетонида (кеналога), рекомендуемых для внутрисуставных инъекций – $1,024 \pm 0,0003$ ($P < 0,05$, $n=15$) и $1,040 \pm 0,003$ ($P < 0,05$, $n=15$) кг/л соответственно, поэтому эти супензии тонут в синовиальной жидкости, занимая самые нижние отделы полости, где могут осесть на ограниченной поверхности хряща или синовиальной оболочки. В связи с этим для повышения эффективности и безопасности лечения

артрита методом внутрисуставной инъекции супензии лекарственных средств нами предложено добиваться равномерного распределения лекарственного вещества по всей площади суставной поверхности за счет периодического изменения положения сустава в пространстве с интервалом 20–30 минут [4].

Диапазон плотности желудочного сока до и после приема воды и пищи также оказался ниже диапазона удельного веса таблеток и супензий лекарственных средств, поэтому супензии и таблетки также являются тонущими и после приема внутрь опускаются в самый нижний отдел желудка. В связи с этим для повышения безопасности энтерального приема таблетированных лекарственных средств в вертикальном положении туловища пациента за счет уменьшения их ульцерогенного действия предложено периодически не реже, чем через каждые 5 минут изменять положение твердой лекарственной формы внутри желудка путем надавливания рукой на область эпигастрия либо путем циклического изменения положения туловища пациента, переводя его из вертикального положения в горизонтальное и обратно [1], либо применять плавающие таблетки [6]. Для повышения эффективности консервативного лечения патологии желудка препараты, обладающие адсорбирующими, обволакивающими и антацидным действием, предложено принимать теплыми лежа на левом боку с последующей серией поворотов влево до исходного положения с учетом величины площади внутренней поверхности желудка [7]. Для лечения патологии желудка при беременности предложено предварительно определить локализацию поражения слизистой оболочки желудка, два положения туловища пациента в пространстве, в одном из которых пораженная область расположена ниже, а в другом – выше остальной внутренней поверхности желудка, после чего выпить 100–150 мл воды комнатной температуры на голодный желудок в нижнем положении пораженной области, произвести многократное прерывистое надавливание в области эпигастрия и перевести тело в положение с верхним расположением пораженной области [2].

С другой стороны, использование основ грави-

тационного перемещения лекарств в коллоидных жидкостях внутри полостей организма позволяет повысить качество и достоверность результатов выявления их в полостях организма. Для этого предложено инструментальными методами определить форму полости и ее наибольшую протяженность, зафиксировать часть тела, в которой находится эта полость, в таком положении, чтобы наибольший размер полости совпал с вертикальной осью, и через 1–2 минуты пропунктировать самую нижнюю, самую верхнюю и среднюю части полости, аспирировать жидкость и проанализировать ее [5]. Это простая модель направленного перемещения порции такого лекарства «к нужному месту» внутри самой полости.

Литература

1. Муравцева О.В., Уракова Н.А., Ураков А.Л. и др. Способ уменьшения ультцерогенного действия твердой лекарственной формы на слизистую желудка. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 31. (Патент РФ на изобретение № 2263501).
2. Полянский Н.Т., Ураков А.Л., Муравцева О.В. и др. Способ водолечения патологии желудка при беременности. // Изобретения. Полезные модели.
- 2005. – № 20. (Патент РФ на изобретение № 2256455).
3. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Коровяков А.П. Способ спинномозговой анестезии по Н.А.Ураковой // Изобретения. Полезные модели. – 2002. - № 32. (Патент РФ на изобретение № 2192789).
4. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Виттер В.И. и др. Способ лечения артрита методом внутрисуставной инъекции суспензии лекарственных средств.// Изобретения. Полезные модели. – 2005. - № 29. (Патент РФ на изобретение № 2262355).
5. Стрелков Н.С., Стрелкова Т.Н., Ураков А.Л. и др. Способ выявления лекарственных препаратов в полости организма // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 03. (Патент РФ на изобретение № 2268638).
6. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Овчинникова Е.Н. и др. Плавающая таблетка. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. - № 17.(Патент РФ на изобретение № 2254121).
7. Уракова Н.А., Коровяков А.П., Ураков А.Л. и др. Способ консервативного лечения патологии желудка. // Изобретения. Полезные модели. – 2002. - № 32. (Патент РФ на изобретение № 2192868).

Using aftherregularities of the gravitational intracavitory pharmacokinetics of drugs for controlling the process of their distribution inside the cavities by means of changing the position of the patient

A.L.Urakov, N.A. Urakova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Key words: gravitational pharmacokinetics of drugs.

The revealing of gravitational regularities of drug transfer in biological fluids filling some body cavities may occupy the proper place among clinical ways of a “direct drug transfer to the right place” within these cavities. For the visul study of the processes of drug transfer in colloidal biological fluids within the body cavities transparent models of these cavities filled with transparent colloidal fluids with the adequate physico-chemical properties were used. The use of the principles of gravitational drug transfer in colloidal fluids within the body cavities allows to increase the quality and reliability of the results of their detection there.

Научный центр биомедицинских технологий РАМН



Анализ результатов использования аппарата Liga Sure при оперативном лечении хронического геморроя

М.Ф.Черкасов, И.А.Лазарев, А.А.Помазков, Е.П.Сулимов, А.Д.Харагезов, Л.В.Узунян, А.Б.Ефимов, Г.Б.Самойленко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: геморрой, геморроидэктомия.

В колопроктологии геморрой занимает одно из первых мест, а его распространенность высока и достигает 140-180 человек на 1000 взрослого населения. Уровень госпитализации этих больных в проктологические и хирургические отделения колеблется от 30 до 40%. Наибольшая распространенность геморроя отмечается в группе лиц зрелого-

Ранние послеоперационные результаты исследования представлены в таблице.

Как видно из таблицы при выписке больных из стационара болевой синдром в основной группе сохранялся в 5 раз реже, чем в контрольной, боли в анальном канале при дефекации – 4 раза реже, зуд и жжение сохранились в 5 раз реже, перianальный

Таблица

Параметры	Группы	Контрольная (n=36)	Основная (n=53)
Кровопотеря во время операции		200	20
Продолжительность операции		40 20 мин	10 5 мин
Болевой синдром в течении всего стационарного периода		21 (58,3%)	14 (26,4%)
Боли в анальном канале при последующих актах дефекации		9 (25,0%)	3 (5,7%)
Зуд и жжение в анальном канале во время и после акта дефекации		5 (13,9%)	2 (3,7%)
Кровянистые выделения во время акта дефекации		19 (52,8%)	9 (16,9%)
Гипертермия в ближайшем п/о периоде		22 (61,1%)	16 (30,1%)
Перианальный отек после операции		15 (41,7%)	8 (15,1%)
Сроки пребывания в стационаре		10-12 дн.	5-7 дн.
Амбулаторное долечивание		18-20 дн.	10-12 дн.

го и пожилого возраста, достигая 210-240 на 1000 населения.

Одним из новых радикальных способов лечения является геморроидэктомия с применением аппарата Liga Sure. В связи с этим, нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение и сравнение результатов оперативного лечения больных хроническим геморроем III-IV стадии, оперированных в колопроктологическом отделении клиники РостГМУ по стандартной методике – больным выполнена операция Миллигана-Моргана во II-й модификации ГНЦК и с использованием аппарата Liga Sure.

За 2 последних года в колопроктологическом отделении хирургического центра РостГМУ были выполнены операции геморроидэктомии 89 больным хроническим геморроем 3-4 стадии, которые составили две рандомизированные группы больных.

В основную группу вошли 53 пациента, которым выполнялась геморроидэктомия с использованием аппарата Liga Sure, контрольную группу составили 36 человек, которым выполнялась операция Миллигана-Моргана во II-й модификации ГНЦК.

отек и кровянистые выделения во время дефекации – в 3 раза реже, чем в контрольной группе. Отдаленные результаты нами были прослежены в течение 6-12 месяцев.

Длительность пребывания больных в стационаре в основной группе после операции составляла 5-7 дней, в контрольной 10-12 дней, а сроки амбулаторного долечивания составляли 10-15 и 18-20 дней соответственно.

Отдаленные результаты лечения удалось отследить у 25 больных, у которых послеоперационный период составлял 2-3 мес.: 12 человек из основной группы и 8 человека из контрольной. В основной группе пациенты жалоб не предъявляли, в контрольной группе 2 пациента предъявляли жалобы на боли в заднем проходе во время дефекации и чувство дискомфорта в анальной области при физической нагрузке.

Использование аппарата Liga Sure: сокращает кровопотерю, время операции, время заживления послеоперационных ран; позволяет отказаться от применения лигатур; снижает вероятность появления ранних и поздних послеоперационных осложнений; уменьшает время пребывания больного в стационаре.

Ведение послеоперационного периода при видеоэндоскопическом лечении доброкачественных интрамуральных опухолей пищевода и желудка

М.Ф.Черкасов, Д.А.Смирнов, Ю.М.Старцев, В.С.Грошилин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: малоинвазивные вмешательства, видеоэндоскопическая хирургия, опухоли пищевода, опухоли желудка.

Доброкачественные опухоли пищевода и желудка являются достаточно редкими заболеваниями, встречаются примерно в 0,5% случаев при аутопсиях и составляют 5-7% всех новообразований данной локализации [2,3]. Выделяют внутривипроводные (эпителиальные) опухоли, которые в основном могут быть удалены при ЭФГДС и внутристеночные (интрамуральные), которые подлежат хирургическому лечению, так как вызывают серьезные осложнения такие как кровотечение, озлокачествление, описаны случаи асфиксии опухолью на ножке [1].

Целью настоящего исследования стала разработка алгоритма послеоперационного ведения и определение критерии эффективности послеоперационной фармакотерапии больных с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка, оперированных видеоэндоскопическим способом.

В Центре хирургии Ростовского ГМУ выполнено 18 видеоэндоскопических операций больным с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка. Торакоскопическое удаление новообразований выполнено у 9 пациентов при локализации процесса в средне- и нижнегрудном отделах пищевода, лапароскопические вмешательства осуществлены 3 больным при локализации процесса в абдоминальном отделе пищевода и 6 больным с доброкачественными опухолями желудка.

Распределение больных по полу: женщин - 10, мужчин - 8. Средний возраст больных составил 36,5 лет. У 9 пациентов выявлена сопутствующая патология, потребовавшая дополнительной медиикаментозной коррекции в пред- и послеоперационном периоде, в том числе ишемическая болезнь сердца – у 5 больных, артериальная гипертензия – у 2, вегето-сосудистая дистония – у 2, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит – у 1 и диффузный токсический зоб – у 1 пациента.

Контролировали до операции и на первые и третьи сутки послеоперационного периода показатели общего обмена веществ: определяли уровень глюкозы, электролитов, выполняли липидограмму и протеинограмму.

При проведении торакоскопических операций плевральную полость дренировали по Бюлау на

24-48 часов, а при лапароскопических вмешательствах на это же время устанавливался дренаж брюшной полости. При всех операциях устанавливали назогастральный зонд на 3-5 суток.

С первых суток послеоперационного периода применяли препараты для коррекции общего обмена веществ, в том числе белкового (инфезол-100, аминоплазмаль), углеводного (5% и 10% растворы глюкозы), жирового (10% липофундин), минерального (25% раствор магнезии, 1% раствор хлористого кальция, 4% раствор хлорида калия и 0,9% раствор хлорида натрия).

С вторых суток после операции начинали зондовое питание (нутрикомп. нутризон, берламин-модуляр) сначала в качестве основного питания, а затем как дополнение к пище. На трети сутки после удаления назогастрального зонда начинали питание естественным путем.

Проводилось лечение: спазмолитики (но-шпа, папаверин), ненаркотические анальгетики (стадол, трамал, кетонал) до 3-4 суток послеоперационного периода.

Интраоперационные повреждения слизистой оболочки или другие осложнения не отмечались. Конверсии с переходом к «открытым» операциям не было.

В предоперационном периоде уровень глюкозы составил $4,28 \pm 0,3$ ммоль/л, натрий $142 \pm 5,6$ ммоль/л, хлор $102 \pm 4,8$ ммоль/л, кальций $2,36 \pm 0,8$ ммоль/л, калий $4,2 \pm 0,7$ ммоль/л, магний $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, общий белок $78 \pm 5,2$ г/л, альбумины $62 \pm 5\%$, 1- глобулины $3,5 \pm 1,2\%$, 2-глобулины $11 \pm 2,8\%$, -глобулины $12 \pm 3,4\%$, -глобулины $18 \pm 4,3\%$, ХС общ $4,2 \pm 1,4$ ммоль/л, ЛПВП $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, ЛПНП $3,2 \pm 0,9$ ммоль/л, ТАГ $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л, ФЛ $3,5 \pm 1,4$ ммоль/л, $p < 0,05$.

В первые сутки послеоперационного периода происходило снижение основных биохимических показателей но не более чем на 10% исходного уровня, к третьим суткам происходило восстановление исходных показателей вследствие проведения адекватной фармакотерапии. При этом гипопротеинемии, характерной для «открытых» операций, не отмечалось.

В послеоперационном периоде осложнений не было. Средняя продолжительность пребывания-

больных в стационаре после операции составила $5,6 \pm 0,9$ койко-дней. Необходимости послеоперационного введения наркотических анальгетиков, переливания препаратов крови, назначения длительных комбинированных курсов антибиотикотерапии не было.

Внедрение видеоэндохирургических операций при лечении больных с доброкачественными интерстициальными опухолями пищевода и желудка позволяет снизить количество интраоперационных осложнений, так как связи с увеличением объекта и хорошей визуализацией тканей в зоне вмешательства снижается риск повреждения слизистой оболочки, уменьшается продолжительность общей анестезии.

Видеоэндоскопическая техника вследствие малотравматичного доступа способствует ранней активизации больных, снижает риск развития послеоперационных (в том числе тромбоэмбологических) осложнений. Стало возможным уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, отказаться от назначения антибиотиков, препаратов крови, снизить потребления препаратов для наркоза.

Выполнение видеоэндохирургических операций при доброкачественных интрамуральных опухолях пищевода и желудка требует проведения в п/о периоде адекватного лечения, направленного на коррекцию показателей КЩС, белкового и электролитного обмена, профилактику дислипидемии и метаболических расстройств.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать применение видеоэндоскопических методов в лечении больных с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка, а также проводить в раннем послеоперационном периоде коррекцию метаболических расстройств, проведение симптоматической терапии.

Литература

1. Тамулевичюте Д.И., Витенас А.М. Болезни пищевода и кардии. – М.: 1986.
2. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: руководство для врачей. – М.: 2000.
3. Weder W. Minimal invasive thoracic surgery in benign esophageal disease. 2nd EACTS/ESTS joint meeting. – Vienna, 2003. – P. 74-75.

Videoendoscopic treatment of benign intramural esophageal and gastric tumors in postoperative period

M.F.Cherkasov, D.A.Smirnov, Yu.M.Startsev, V.S.Groshilin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: mini-invasive interventions, videoendoscopic surgery, esophageal tumors, gastric tumors.

The paper presents the results of endosurgical treatment in 18 patients with benign esophageal and gastric tumors and their treatment after operations. The technique of treatment patients in postoperative period are detailed. There were no postoperative complications.

Научный центр биомедицинских технологий РАМН



Особенности нутритивной поддержки больных с хирургической абдоминальной инфекцией

В.Н.Чернов, А.В.Родаков

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: нутритивная поддержка, энтеральное зондовое питание.

В соответствии с современной концепцией искусственного питания больных, по мере восстановления функции желудочно-кишечного тракта, предпочтение должно отдаваться энтеральному питанию, главное преимущество которого – физиологичность и огромный экономический эффект. Основной проблемой, лимитирующей проведение адекватной нутритивной поддержки больных с хирургической абдоминальной инфекцией, является развивающийся при перitonите синдром острой кишечной недостаточности (СОКН). Нарушение экзогенного и эндогенного питания выключает кишку из межточного обмена. Кишечник требует адекватного обеспечения нутриентами для восстановления всасывательной, эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функции, что невозможно без энтерального и парентерального питания с введением целого ряда лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы послужил анализ результатов хирургического лечения больных с острой абдоминальной инфекцией, которым проводилась комплексная программа нутритивной поддержки.

В исследуемую группу вошли 256 больных с распространённым гнойным перитонитом, гноенным панкреонекрозом и абдоминальным сепсисом, которым был выполнен комплекс хирургических мероприятий, разработанный в клинике общей хирургии, включающий длительную назоинтестинальную интубацию с помощью двухпросветных кишечных зондов и проведением методов энтеральной зондовой коррекции. Общий вид зондов представлен на рис. 1.

В схему парентерального питания 32 больным были включены смеси аминокислот в комплексе с препаратом «Дипептивен», действующим веществом которого является условно-незаменимая аминокислота – глутамин. Использование глутамина обусловлено тем, что он является важнейшим субстратом для быстро делящихся клеток, включая клетки ЖКТ. Обогащение растворов данной аминокислотой предотвращает атрофию тонкой кишки, что снижает абсорбцию эндотоксинов и патогенной флоры в кишечнике, повышает кишечный

иммунитет, и как следствие предотвращает развитие абдоминального сепсиса.

Для проведения раннего энтерального зондового питания (ЭЗП) в назоинтестинальный зонд нами вводились: солевой энтеральный раствор (СЭР) с лечебной смесью; электролитно-моно-мерая смесь; полисубстратные сбалансированные смеси («Нутризон-рэск»-Стандарт, «Берламин») в комплексе с препаратом «Креон» (см. рис. 2). С целью уменьшения постищемического повреждения кишечной стенки и восстановления энергетического потенциала энтероцитов в ранние послеоперационные сроки мы применяли энтеральное введение лекарственных смесей в состав которых входили пре- и эубиотики, препараты, обладающие детоксикационным и цитопротективным эффектами («Энтеродез», «Дюфалак», «Энтеросан», «Эубикор», «Линекс»). Энтеральное введение проводили фракционным способом через 1 час после сеанса внутрикишечного лаважа с энтеросорбцией с помощью шприца Жане в виде однородных взвесей на СЭР в объеме 200 мл до 3-4 раз в сутки.

У 56 больных в составе лекарственной смеси использован препарат «Дюфалак», активным веществом которого является лактулоза – дисахарид, синтезируемый из лактозы. «Дюфалак» не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке. В толстой кишке он становится мощным источником углеводов и энергии для сахаролитической кишечной флоры (лакто- и бифидобактерий) и тем самым подавляет рост и транслокацию протеолитической флоры. За счёт увеличения ацидофильной бактериальной массы происходит активная утилизация амиака и азота аминокислот. Кроме того, «Дюфалак» повышает осмотическое давление в кишечнике и тем самым стимулирует перистальтику.

Показания к расширению объёма раннего ЭЗП определялись исследованием степени тяжести СОКН. Восстановление моторно-эвакуаторной функции исследовали клинически, а так же разработанным в клинике методом зондовой рентгенэнтеровидеографии. Восстановление всасывательной функции тонкой кишки, определявшееся отсутствием плоской гликемической кривой после нагрузки глюкозой и всасыванием СЭР в пределах

65-95% от предложенного количества при сегментарной энтероперфузии, служило основанием, начиная со вторых-третьих суток расширять объем ЭЗП, применяя смеси нарастающей нутритивной ценности.

Результаты проведённых исследований показали, что применение программы нутритивной поддержки, включающей парентеральное и раннее ЭЗП с включением лекарственных препаратов, в комплексном лечении больных с абдоминальной инфекцией является мощным лечебным фактором, способствующим более быстрому разрешению СОКН, снижению тяжести эндотоксикоза и нарушений гомеостаза. Вводимые в кишку растворы и смеси явились мощным стимулятором для роста и регенерации слизистой оболочки, активации моторно-эвакуаторной функции кишки. На

фоне раннего ЭЗП отмечено ранее восстановление ферментативной активности пищеварения, а также увеличение мезентериального и печёночного кровотока.

Выводы. Защита кишечника с помощью нутритивной поддержки с применением лекарственных смесей позволяет достоверно снизить летальность, количество осложнений и сроки реабилитации больных с хирургической абдоминальной инфекцией. Нутритивная поддержка этой крайне сложной категории хирургических больных должна быть основана на поэтапном замещении парентерального питания ранним ЭЗП с введением в тонкую кишку смесей нарастающей нутритивной ценности, а программа раннего ЭЗП должна зависеть, прежде всего, от степени восстановления функций тонкой кишки.

Peculiarity of nutritional support of patients with surgical abdominal infection

V.N.Chernov, A.V.Rodacov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: nutritional support, intestinal tube feeding.

The aim of our research was analysis results nutritional support of patients with surgical abdominal infection. In our clinic 256 patients with purulent peritonitis, pancreatonecrosis and abdominal sepsis who got a program of parenteral and artificial feeding through a tube were researched. Together with nutritional substance, we used up as different preparations as "Dufalac", "Dipeptiven", "Linex" and others, which direct their effect to fight against an acute intestinal insufficiency syndrome. Response to the research showed much improvement of a treatment of patients with surgical abdominal infection.

Научный центр биомедицинских технологий РАМН



Использование методов математического моделирования и нейросетевого анализа в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Н.Г.Филиппенко, Г.С.Маль, С.В.Поветкин

Курский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА, Курск

Ключевые слова: фармакодинамика лекарств, математическое моделирование.

Целью работы являлось изучение возможностей использования математического моделирования и нейросетевого анализа для:

- оценки взаимосвязи патогенетических механизмов развития дезадаптивных процессов в сердечно-сосудистой системе больных с артериальной гипертонией (АГ), атеросклерозом;
- диагностики выраженности АГ по данным суточного мониторирования артериального давления (АД);
- прогнозирования фармакодинамических эффектов гипотензивных и гиполипидемических препаратов у больных с АГ и дислипопротеинемией (ДЛП).

Средством реализации математического моделирования служил модуль SEPATH программы STATISTIKA v5.0. Для решения задач классификации и прогноза использовали нейросетевой комплекс NeuroPro v0.25 и пакет оригинальных нейросетевых программ.

В группах, включавших 338 больных с АГ 1-3 степени и 333 пациента с ДЛП, с помощью моделирования структурными уравнениями были изучены межсистемные и внутрисистемные связи скрытых и явных морфофункциональных характеристик сердечно-сосудистой системы, параметров липидтранспортной системы, показателей цитокинового статуса. Полученные модели взаимосвязей исследуемых факторов характеризова-

лись критериями, свидетельствовавшими о высокой достоверности и устойчивости построенных патогенетических систем. Построенные с помощью структурных уравнений модели позволили обобщить на межсистемном уровне характер и направленность кардиоваскулярной дезадаптации у больных с АГ и ДЛП.

Использование нейросетевых классификаторов для оценки тяжести АГ на основе данных суточного мониторирования АД позволило верифицировать 1-ю степень АГ с точностью 100%, 2-ю степень – 80%, 3-ю степень – 70%.

Для решения задачи прогнозирования различных фармакодинамических эффектов блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента были разработаны нейроКонсилиумы, обеспечивающие правильное предсказание результата фармакотерапии в 50,9-81,9% случаев. Нейросетевые комплексы для предикторной оценки гиполипидемического эффекта статинов и фибраторов у больных с ДЛП обеспечивали точность прогноза в 90-93% случаев.

Таким образом, использование методов моделирования и нейросетевого анализа в кардиологии позволило детализировать ряд взаимосвязей патологических процессов в сердечно-сосудистой системе у больных с АГ и ДЛП, а также разработать алгоритмы прогноза фармакодинамических эффектов гипотензивных и гиполипидемических средств.

Usage of methods of mathematical modelling and neuronet analysis in diagnostic and treatment of diseases of a cardiovascular system

N.J. Philippenko, J.S. Mal, S.V. Povetkin

Kursk state medical university, Kursk

Key words: mathematical modelling, neuronet analysis, arterial hypertension.

In activity the outcomes of application of simulation by structural equations desadaptation of processes in a cardiovascular system of patients with an arterial hypertension, dislipoprotedemy, and also data of prediction of pharmacodinamic effects antihypertensive and hypolipidemic of drugs obtained with the help neuronet analysis are submitted.



НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении посттравматического свернувшегося гемоторакса

О.Л.Дегтярев, А.Н.Лопатин, В.Н.Ситников, М.В.Турбин, В.Л.Морозов

Ростовский Государственный медицинский университет, МЛПУ ГБСМП № 2, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: видеоторакоскопия, посттравматический свернувшийся гемоторакс, биополярная коагуляция, клипирование.

Одной из наиболее актуальных проблем хирургии является повреждение грудной клетки на фоне множественной и сочетанной травмы. Летальность при этом виде травм упорно передвигается на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. При этом наблюдается большое число осложнений, которые непосредственно влияют на течение и исход заболевания. Одним из самых сложных в диагностике и лечении является свернувшийся гемоторакс (СГ). Частота его колеблется, по данным разных авторов, от 1,5 до 23,6%, а летальность в группе больных с СГ от 3,9 до 4,5%.[1]

Подавляющее большинство публикаций посвящено проблемам СГ, возникающего после плановых хирургических вмешательств (чаще всего на легком). Некоторые авторы анализируют особенности диагностики и лечения СГ без разделения его на послеоперационный и посттравматический, хотя, как показывает наш опыт, причины возникновения, особенности клинического течения и лечебная тактика при этом значительно различаются.

В литературе обсуждается только частота клинически значимого СГ, при рентгенологическом исследовании которого обнаруживается затемнение более, чем на 1/3 плевральной полости. Однако истинная частота СГ небольшого объема, не имеющего заметной клинико-рентгенологической манифестации, значительно выше. Но он часто является причиной компрессионного ателектаза, осумкованного гидроторакса и гнойно-септических осложнений при травме груди. Применение традиционных методов исследования, таких как, рентгенологическое и УЗИ не дают объективного представления об объеме СГ и первопричине его появления [2, 3]. Под нашим наблюдением в отделениях множественной и сочетанной травмы и торакально-сосудистом отделением МЛПУ ГБСМП №2 с 1995 по 2002 год находилось на лечении 379 пострадавших с травмой грудной клетки. У 137 пострадавших наблюдался различного объема свернувшийся гемоторакс (СГ): у 47 – после проникающих ранений груди, у 90 – в результате закрытой травмы грудной клетки с переломами ребер и грудины. По нашим данным, частота развития СГ после ранения груди, (по отношению ко всем проникающим ранениям, в том

числе к торакоабдоминальным) равна 2,09%, частота СГ после переломов ребер в результате изолированной и сочетанной травмы грудной клетки 3,27%.

Хотелось бы отметить, что в группе из 90 больных с закрытой травмой у 39 имелась тяжелая сочетанная травма с повреждением органов брюшной полости, черепно-мозговой травмой, переломами костей таза и конечностей, что значительно влияло на диагностику СГ и осложняло прогноз лечения.

По нашим данным, факторами способствующими образованию СГ у больных с повреждениями грудной клетки, являются:

1. поздние (более 24 часов от момента травмы) поступления;

2. позднее дренирование плевральной полости;

3. недостаточная эффективность дренирования плевральной полости (нарушение эвакуации из плевральной полости, связанное с использованием высокой точки дренирования или пассивного метода эвакуации);

4. нарушение функции дренажа (длительное пережатие дренажной трубки при транспортировке, обтурация ее сгустком);

5. повторное кровотечение (чаще всего при повреждении межреберных сосудов отломками ребер).

Рентгенологическое исследование грудной клетки применяли как скрининговый метод всем больным с целью комплексной динамической оценки посттравматического процесса (легкие, средостение, плевральная полость и грудная стенка). Как известно, при наличии в плевральной полости любой жидкости, выявленной рентгенологически, показана пункция плевральной полости. Эта манипуляция до настоящего времени является наиболее распространенной и рутинной в диагностике повреждений грудной клетки, в том числе и при СГ [4, 5]. Мы использовали этот метод во всех наших наблюдениях, получение тромботических масс подтверждало наличие СГ. Однако, его объем, распространенность и локализация, соотношение плотной и жидкой частей оставалось неизвестным. Ультразвуковым признаком СГ по нашим наблюдениям служило появление содержимого неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями, сначала линейного затем ячеистого характера. Нами выполнено УЗИ плевральной полости 62 пациентам с СГ, у 27 из них этот метод оказался неинформативным

из-за наличия обширной эмфиземы мягких тканей грудной клетки. Достоверным данный метод у этой категории пострадавших может считаться только спустя 3-5 суток после исчезновения эмфиземы мягких тканей грудной клетки.

Мы считаем, что УЗИ является методом выбора для динамической оценки объема и характера содержимого плевральной полости, а также реакции плевральных листков.

Одной из наиболее трудных для диагностики и лечения является фрагментарная и плащевидная форма СГ, из-за чрезвычайно трудной визуализации при рентгенологическом исследовании и УЗИ-исследовании. В таких случаях практически невозможна визуализация СГ при парамедиастинальной и междолевой локализации, равно как и дренирование этих областей, в качестве лечебного мероприятия традиционным способом, или даже под контролем УЗИ. В таких ситуациях единственным методом, дающим объективную оценку и позволяющим осуществить в полном объеме лечебно-диагностические мероприятия, является видеоторакоскопия. Нами выполнено лечебно-диагностическая видеоторакоскопия 75 больным с проникающими ранениями грудной клетки и закрытой травмой грудной клетки на фоне множественных и сочетанных повреждений. В первые 2 часа от момента поступления – 43, в течение 2-3 суток от момента поступления – 32. Наличие свернувшегося гемоторакса различной степени выраженности было выявлено у 51 пациента. Во время видеоторакоскопии так же обнаружено, что первопричиной внутривисцального кровотечения, осложнившегося СГ, являлись повреждения межреберной артерии (13), повреждения паренхимы легкого (23), повреждения диафрагмы (12). В трех случаях было выявлено ранение миокарда. Во всех случаях во время торакоскопии, выполненной в первые 2 часа от момента поступления, помимо установления источника кровотечения удалось произвести его остановку методом биполарной коагуляции сосуда, клипирования или пршиванием его через ассистированную миниторакотомию. Свернувшийся гемоторакс был удален путем секвестрации сгустка и его вакуумированием. В 7 случаях перед удалением СГ была проведена эндоскопическая декортикация доли легкого. После проведения всех манипуляций и эвакуации санационного раствора из плевральной полости в обязательном порядке проводилось дренирование, которое осуществлялось под контролем торакоскопии путем проведения дренажа по задне-аксилярной линии в седьмом межреберье.

Таким образом, применение эндоскопической технологии у больных с травмой грудной клетки, осложненной СГ, значительно расширяет диагностически-лечебные возможности, уменьшая травматичность хирургической агрессии. Наш опыт использования метода позволяет сделать вывод о целесообразности использования эндоскопии в диагностике и лечении СГ.

Литература

1. Вагнер Е.А., Плаксин С.А., Брунс В.А. Повреждения легких при тяжелой закрытой травме груди // В кн.: Актуальные вопросы неотложной хирургии. – М. – 1994. – с.135-138.
2. Гуманенко Е.К. Новые направления в лечении тяжелых сочетанных травм. // В кн.: Оказание помощи при сочетанной травме.
3. Козлов К.К., Косенок В.К., Астафуров В.Н., Кузнецова И.А., Коржук М.С. Современные принципы специализированной помощи пострадавшим с осложненной травмой груди. // В кн.: Актуальные вопросы торакальной хирургии. – Пермь. – 1998. С.11-14.
4. Савченко Б.К. Неотложная рентгенодиагностика тяжелой закрытой травмы груди. Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1981, 20 с.
5. Van Way C.W. Advanced techniques in thoracic trauma. // Surg Clin NAm 1989, 69, 1, 143 – 156.

Opportunities of a videothoracoscopy in diagnostics and treatment of the posttraumatic curtailed hemothorax

Degtjarev O.L., Lopatin A.N., Sitnikov V.N., Turbin M.V., Morozov V.L.

Rostov State Medical University, Emergency Specialist Hospital No: 2, Rostov-on-Don

Key words: videothoracoscopy, curtailed hemothorax, bipolar coagulation, clipping.

One of the most difficult for diagnostics and treatment is fragmentary form and coat form of curtailed hemothorax (CH), because of extremely difficult visualization at a X-ray inspection and ultrasonic research. In such events visualization of CH is practically impossible at paramediastinum and interlobar localization. In these situations the videothoracoscopy is the unique method giving an objective evaluation and allowing to carry out in full medical-diagnostic actions . Application endovideosurgery technologies at patients with a trauma of the breast complicated whith CH, considerably dilates diagnostic opportunities, reduces traumatic surgical aggression. Our experience of use of a method allows to draw a conclusion on high expediency of use endovideosurgery in diagnostics and treatment of CH.

Прогностическое значение пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ИБС

Н.В.Дроботя, Э.Ш.Гусейнова, В.В.Калтыкова, Н.С.Долтмурзиева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дозированная физическая нагрузка, электрокардиография, индекс Дюка.

Статистические данные ВОЗ свидетельствуют о тенденции к увеличению числа случаев ишемической болезни сердца (ИБС) с возрастом, с одной стороны, и существенным возрастанием риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных. Последнее неизбежно оказывается на продолжительности жизни пациентов и ее качестве.

В настоящее время рекомендации по диагностике ИБС предусматривают обязательное применение ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой при отсутствии противопоказаний к ее применению. Данная проба характеризуется высокой чувствительностью (65-80%) и специфичностью (65-75%). У пациентов с положительными результатами теста чаще выявляется тяжелое поражение нескольких коронарных артерий.

Наряду с оценкой тяжести ИБС по общепринятым критериям, представляет несомненный интерес использование тех показателей, которые могут являться прогностически ценными. К их числу относится американский критерий Дюка, отражающий суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

Цель настоящего исследования состояла в оценке информативности критерия Дюка у больных с подтвержденной ИБС в процессе комплексного консервативного лечения.

Материалы и методы. Нами было обследовано 110 больных ИБС (75 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет (57,5±8 лет).

Помимо стандартного обследования, включавшего ЭКГ покоя, ЭХО КС, суточное мониторирование ЭКГ, лабораторные показатели, всем больным проводилась 3-х кратно (до начала лечения, а также через 3 мес. и 6 мес. терапии) ЭКГ-проба с дозированной физической нагрузкой на трендмиле (стресс-комплекс «Stress-Test ST-2001», Голландия) по модифицированному протоколу Брюса.

Анализ результатов пробы с дозированной физической нагрузкой основывался на оценке следующих параметров: общая продолжительность теста, время до появления «ишемических знаков»

на ЭКГ, объем внешней выполненной работы по протоколу нагрузки в METs, объем внутренней выполненной работы по двойному произведению, степень снижения сегмента ST в мм, количество отведений, в которых зарегистрировано снижение сегмента ST, продолжительность восстановительного периода.

Прогностический индекс Дюка рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ИНДЕКС} = \frac{\text{время нагрузки (мин)}}{5} + \frac{\text{отклонение от изолинии сегмента ST во время или после нагрузки (мм)}}{4} - \frac{\text{показатель оценки боли в грудной клетке}}{4}$$

В соответствии с полученными значениями индекса Дюка относили больных к одной из 3-х шкал риска: низкая (+5 и выше); средняя (от -9 до +4); высокая (-10 и ниже).

Результаты представлены в таблице.

Представленные в таблице результаты ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой свидетельствуют о том, что в процессе медикаментозного лечения (на этапах контрольного обследования) отмечалась положительная динамика. Она проявлялась, прежде всего, в повышении толерантности к физической нагрузке, уменьшении выраженности проявлений «ишемических знаков» на ЭКГ на высоте нагрузки вплоть до их исчезновения («отрицательная проба») через 6 мес. после лечения, а также сокращении продолжительности восстановительного периода.

Исходные значения индекса Дюка у больных до лечения позволили отнести их в целом к группе среднего риска. Через 3 мес. от начала лечения значения индекса Дюка достоверно повысились, сохранившись, однако в пределах значений прежней шкалы. В конце 6-месячного курса медикаментозного лечения средняя величина индекса Дюка находилась в диапазоне шкалы низкого риска.

Выводы. Оценка динамики критерия Дюка, определяемого на основании результатов ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой, указывает на информативность данного показателя, объективно характеризующего эффективность проводимого лечения.

Структурно-функциональные показатели левого желудочка
у обследованных больных и их динамика на фоне терапии нолипрелом-форте

Таблица

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения
Общ. продолжительность нагрузки, с	591 50	702 32*	754,5 43*
Кол-во METs	7 0,8	8,7 0,9*	9,1 0,5*
Степень депрессии ST, мм	2,3 0,16	1,1 0,13*	0,7 0,25*
Продолжительность депрессии, с	64 2,2	60 1,3*	28 3,4*
Продолжительность восстановительного периода, с	541 31	356 28*	183 19*
Индекс Дюка	(-)7 1,3	(-)1 2,4*	(+)6 1,8*

Примечание * – P < 0,05

Сопоставление результатов оперативного лечения недержания мочи с применением мобилизованного и немобилизованного участков передней стенки влагалища

А.Г.Иванов, В.В.Красулин, Ю.В.Терентьев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: влагалище, слинг, лоскут.

Актуальность. Известно более 100 различных операций, направленных на лечение недержания мочи (НМ). [4] Такое количество операций свидетельствует об отсутствии единных подходов в этом вопросе. Частота осложнений и рецидивов заболевания после хирургического лечения колеблется от 8 до 43,5%. [1, 5] Среди способов оперативного лечения особый интерес представляют слинговые операции с применением влагалищного лоскута.[3]

Целью работы являлась оценка результатов хирургического лечения НМ у женщин, сопоставить результаты, полученные при применении мобилизованного и немобилизованного участков передней стенки влагалища в качестве опорной пластиинки для слинга.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты обследования и лечения 332 пациенток в возрасте от 38 до 68 лет, страдающих НМ и находившихся на лечении в отделении урологическом РостГМУ и Лечебно-диагностическом центре «Здоровье» с января 2000 по июль 2005 года.

Стрессовый тип НМ выявлен у 88 (26,5%) пациенток, смешанный тип – у 102 (30,7%) больных, императивный тип - у 142 (42,8%) пациенток. Из 190 больных, имеющих стрессовый и смешанный тип заболевания I степень тяжести НМ отмечена у 144 больных (75,8%), II степень тяжести - у 25 пациенток (13,2%), у 21 пациентки (11,1%) – III степень тяжести НМ.

Пациенткам, имеющим III степень тяжести НМ, предложено оперативное лечение, на проведение которого согласились 19 из них. Всем 169 пациенткам с I и II степенью тяжести НМ проведен курс консервативной терапии в течение 6 месяцев, на фоне которого у 18 пациенток (10,7%) отмечена положительная динамика. Однако у 151 паци-

енток (89,3%) стойкого положительного эффекта не достигнуто.

Таким образом, из 190 пациенток, страдающих стрессовым или смешанным типом НМ, выявлено 172 (90,5%) пациентки, у которых консервативное лечение не привело к желаемому результату или имеющих III степень тяжести заболевания. Этим больным было показано оперативное лечение. Из них лишь 165 (86,8%) согласились на проведение оперативного вмешательства.

Оперированные больные были разделены на 3 группы:

В I группу вошли 45 (27,3%) пациенток, у которых применялись оперативные методики, не предусматривающие использование участка передней стенки влагалища в качестве опорной площадки для слинга.

II группа – больные, которым выполнялись уретроцервикопексии с использованием мобилизованного лоскута передней стенки влагалища – 53 пациенток (32,1%),

III группа – больные, которым выполнялась управляемая уретроцервикопексия комбинированным пубовагинальным доступом по методу клиники (Патент на изобретение № 2190977 от 20 октября 2002г.) с применением устройства для регулирования степени натяжения лигатур в послеоперационном периоде (Свидетельство на полезную модель № 24361 от 10 августа 2002 г.) – 67 пациенток (40,6%).

Результаты. Для стандартизации оценки результатов лечения нами использована бальная система SEAPI предложенная S.Ras, D.R.Ericsen в 1992 году [2]. В соответствии с этой системой нами оценено анатомическое положение половых органов, возможность опорожнения мочевого пузыря, функция мочевого пузыря, проявление стрессового НМ, необходимость использования прокладок (таб-

Таблица

Сравнение отдалённых результатов хирургического лечения оперированных больных

Отсутствие НМ	I группа	II группа	III группа
Сразу после операции	36 (80,0%)	45 (84,9%)	57 (85,1%)
Через 1 год	33 (73,3%)	44 (83,0%)	56 (83,6%)
Через 2 года	31 (68,9%)	42 (79,2%)	54 (80,6%)

лица).

Обращено внимание, что у 20 пациенток II группы (37,7%) были зарегистрированы признаки нестабильности детрузора, причём у 16 (35,6%) из них имела место императивная симптоматика. В то же время среди пациенток III группы лишь у 10 (14,9%) отмечены периодические императивные позывы, сопровождающиеся инконтиненцией.

При реализации предложенного способа, лоскут из передней стенки влагалища, не отсекается от подлежащих тканей, а, следовательно, не нарушается его собственная ангиоархитектоника и не развивается гипоксия в лоскуте, что, в свою очередь, минимизирует последующие рубцовые изменения. Отсутствие прямого хирургического контакта с уретрой минимизирует риск развития денервационных процессов в зоне операции и последующей дизурии.

Важным преимуществом нового способа является возможность при необходимости изменять степень натяжения слинга в ближайшем послеоперационном периоде, создавая наиболее выгодное для конкретной больной функциональное положение нижних мочевых путей, позволяющее достичь оптимальных результатов в лечении стрессовой инконтиненции.

Выводы. Результаты лечения в I и II группах вполне сопоставимые. Это обусловлено идентичностью групп оперированных больных, единой тактикой в определении показаний к оперативному лечению, близостью техники осуществления

хирургического приёма. Однако отказ от мобилизации участка передней стенки влагалища, сохранение ангиоархитектоники и иннервации зоны пузырноуретрального сегмента позволило минимизировать риск развития денервационных осложнений, что обусловило меньшее количество императивных проявлений в послеоперационном периоде в III группе больных. Прослеживаемая разница в показателях свидетельствует о том, что новый метод, будучи более физиологичным и морфологически обоснованным является более прогрессивным.

Литература

1. Журавлёв В.Н., Баженов И.В., Камчазов А.А., Бершадский В.А. К хирургическому лечению стрессового недержания мочи у женщин. // Материалы пленума правления Российского общества урологов. – М., 2001.
2. Киржибаева Б.Т. Совершенствование диагностики и лечения недержания мочи у женщин. Дисс. ... канд. мед. наук. Алматы., 2006.
3. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Амиэль Ж. Слинговые операции с использованием короткого кожного лоскута у больных недержанием мочи при напряжении. // Материалы пленума правления Российского общества урологов. – М., 2001.
4. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. – Харьков, 2000 г.
5. Losif C.S. Results of various operation for urinary stress incontinence // Arch. Gynecol. 1983. No. 233. P. 93.

Comparing results of surgical treatment of urine incontinence (UI) using mobilised and nonmobilised portion of the anterior vaginal wall (AVW)

A.G. Ivanov, V.V. Krasulin, J.V. Terentev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: vagina, sling, flap.

Surgical treatment of UI though many, complication and recurrence still stands high (8-43,5%). We studied 332 patient with UI; stress UI – 88; urge – 142; mixed – 102. 165 were operated comprising of stage III and stage I and II with failed conservative management. Methods used: Grp I – AVW not used; Grp II – mobilised AVW; Grp III – Adjustable urethrocervicopekxy and pubovaginal flap worked out by our clinic. Conclusion. Our results shows the advantage of using the nonmobilised adjustable urethrocervicopekxy and pubovaginal flap.

Сравнительная характеристика влияния густого экстракта настойки боярышника и фракции шрота на гемодинамику

Н.С.Ляхова, А.В. Арлыт, М.И.Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Ключевые слова: инсульт, боярышник, водородный клиренс, системное артериальное давление.

Обоснованное считается, что инсульты легче предупредить, чем добиться восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Применение препаратов на растительной основе, обладающих церебропротекторным и гипотензивным действием, позволяет снизить первичную заболеваемость и улучшить состояние хронических больных. К таким средствам можно отнести отходы переработки плодов боярышника, в которых после получения настойки остаются в значительных количествах ценные биологически активные вещества. По литературным данным, настои и экстракты плодов боярышника избирательно расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга.

В опытах использовали крыс-самцов Wistar массой 200-250 г, наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг). Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса. Системное артериальное давление (САД) регистрировали с помощью ртутного манометра в общей сонной артерии. В результате проведенных исследований в различных дозах (от ЛД50) выявили эффективную дозу 32,5 мг/кг, оптимально влияющую на церебральную гемодинамику нормотензивных крыс.

Объемная скорость мозгового кровотока при однократном пероральном введении фракции достоверно снижалась в среднем на 18,4% относи-

тельно исходных данных в течение всего эксперимента. САД достоверно снижалось относительно исходных и контрольных значений с 15 мин и до конца эксперимента на 16,3%. Под влиянием густого экстракта настойки боярышника наблюдалось достоверное снижение объемной скорости мозгового кровотока (в среднем на 27%) относительно исходных и контрольных значений на протяжении всего эксперимента. Пик снижения скорости мозгового кровотока приходится на 30 мин с дальнейшей стабилизацией скорости мозгового кровотока до конца эксперимента.

Под влиянием настойки боярышника наблюдалось незначительное снижение САД (достоверно, в среднем на 7,5%). Фракция в аналогичных условиях оказывала влияние на САД в сторону снижения с 30 по 60 мин эксперимента (достоверно, в среднем на 16%).

Под влиянием фракции наблюдается незначительное повышение сопротивление сосудов мозга. Густой экстракт боярышника в той же дозе вызывал достоверное повышение сопротивления сосудов мозга, в среднем на 35,7%.

Выводы.

1. Густой экстракт боярышника и фракция вызывали снижение скорости мозгового кровотока и повышение сопротивления сосудов мозга.

2. Фракция оказывает более существенное снижение САД по сравнению с настойкой боярышника.

Моделирование процессов перемещения лекарств, вводимых в полость матки

Н.А.Уракова, Н.В.Соколова

Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ижевск

Ключевые слова: внутривлагательная фармакокинетика лекарств, имостаз.

Процессы внутриматочного перемещения вводимых в ее полость лекарств остаются недостаточно изученными [2]. Для визуального изучения процессов внутриматочного перемещения лекарств нами использована прозрачная модель маточной полости, соответствующей своими физико-химическими параметрами среднестатистическим параметрам матки родильниц, выявленным нами на 6–8 сутки послеродовой субинволюции матки и маточного кровотечения. В частности, инструментальные методы исследования родильниц позволили нам установить, что после родов полость имеет цилиндрическую форму, уменьшающуюся в объеме за 7–9 дней послеродового периода с 40–45 до 1,5–2,5 см³. Полость заполнялась трупной кровью и имела открытое отверстие с размерами, соответствующими средним статистическим размерам отверстия шейки матки в раннем послеродовом периоде. Через это отверстие содержимое полости способно вытекать под своим весом наружу, скапливаясь в мертвой емкости, позволяющей оценить интенсивность истечения жидкости и ее качество (в частности ее цвет и физико-химическое состояние). Через это же отверстие вводились лекарственные препараты в полость модели [1].

В результате проведенных исследований и анализа полученных результатов установлено, что в случае введения лекарств в полость с помощью медицинского шприца перемещение порции водных растворов лекарственных средств в ней происходит первоначально (в первые секунды после введения) по инерции, создаваемой движением струи раствора, вытекающего из этого шприца. Поэтому в этот период времени раствор лекарственного средства движется в том направлении, которое задает ему инерция самой его струи. В связи с этим мы предположили, а затем в модельных условиях убедились, что данный этап перемещения лекарственного препарата в полости поддается эффективному управлению путем изменения направленности и силы потока струи раствора лекарственного средства, реализуемых посредством изменения расположения оси создаваемой струи и силы давления поршня внутри шприца. Так, если струя оказывается направленной в центр полости, порция выпущенного однократно лека-

рства может достигнуть той части внутренней поверхности полости, которая противостоит отверстию, если поток и вязкость истекающей жидкости будут незначительными. Если же струя оказывается направленной в сторону от центра полости, то чем больше окажется угол отклонения, тем более к близкому участку поверхности приблизится введенное лекарство и тем скорее оно удаляется наружу с потоком истекающей жидкости, поскольку после того, как порция введенного лекарства останавливается в своем движении, оно тут же начинает перемещаться с потоком жидкости в сторону отверстия, то есть наружу. В случае слабого истечения жидкости или после полной остановки истечения порция введенного лекарства начинает перемещаться в верхние или нижние ее слои внутри полости, имея больший или меньший удельный вес, по сравнению с удельным весом внутривлагательной жидкости.

С использованием модели полости матки, заполненной трупной кровью, показано, что вводимые в полость водные растворы таких лекарственных средств, как раствор 0,9% натрия хлорида, 0,5% диоксидина, фурацилина в соотношении 1:5000, реополиглюкина, ацесола, трисоля и раствора Рингера располагаются над кровью с образованием четкой границы разделения сред, так как имеют более высокую поверхностную активность, низкий удельный вес и меньшую относительную вязкость, чем кровь. Разрушение этой границы возможно только при активном механическом перемешивании, поэтому для более равномерного распределения водных растворов кровоостанавливающих и антисептических лекарственных средств внутри маточной полости при послеродовой субинволюции матки и маточном кровотечении растворы следует вводить на всю глубину полости при активном перемешивании содержимого, например за счет специального гинекологического массажа или за счет использования раствора 3% перекиси водорода.

Литература

1. Соколова Н.В. Исследование роли некоторых физико-химических показателей качества лекарств в их местном действии и перемещении в полости матки при ее послеродовой гипотонии. – Автореф. канд. дисс. Саранск. 2005. – 22 с.
2. Уракова Н.А., Соколова Н.В. Применение законо-

мерностей гидродинамики для предсказания вероятности развития процессов внутриматочной фармакокинетики лекарственных препаратов, введенных в матку в раннем послеродовом периоде при послеродовых кровотечениях // Науки о человеке /

Сборник работ 5-го конгресса молодых ученых и специалистов. Томск, 20 – 21 мая 2004 г. Томск. 2004. С.181.

Modelling of the processes of the drug distributions introduced into the uterine cavity

N.A.Urakova, N.V.Socolova

Izhevsk State Medical Academy of Federal Agency of public health and social development, Izhevsk

Key words: intracavitary pharmacokinetics of drugs.

We used a transparent model of the uterine cavity which in its physico-chemical parameters corresponds to average parameters of puerpera uterus. The use of the model shows that it allows to determine vector of movement direction, the intensity and distance of injected medicines transfer, uniformity of their distribution within the cavity, duration of drug presence in the cavity, the possibility of physical contact of the injected medicines with the inner walls of the cavity because of the change of the cavity (model) position in space.

Особенности перемещения таблеток внутри желудка при его промывании

А.Л.Ураков, Т.Б.Карлова, В.И.Шахов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: внутрижелудочная фармакокинетика таблеток

Известные способы промывания желудка при пищевых отравлениях имеют ряд недостатков. Придание телу пострадавшего «положения на боку» без исключения положения на правом боку, а также без наклонного положения оси туловища с приподнятой его тазовой частью над плечевой не обеспечивает задержку в желудке проглоченных таблеток, и они эвакуируются в кишечник. Кроме этого, «слепое» и неуправляемое введение зонда в желудок не обеспечивает появление его концевой части вблизи таблеток и удаление их через зонд наружу в процессе промывания. Критерием эффективности промывания желудка по традиции является промывание до чистой воды, а не до удаления всех твердых предметов, поэтому традиционные способы не обеспечивают удаление всех таблеток из желудка наружу [1].

Для более эффективного и надежного удаления таблеток из желудка наружу нами предложен способ промывания желудка, отличающийся тем, что пациента кладут на левый бок, поднимают тазовую часть туловища до введения зонда, а положение концевой части зонда и твердых предметов в желудке контролируют ультразвуковым методом, изменяют положение туловища в пространстве и зонда внутри желудка до полного перемещения его и твердых предметов в область большой

кривизны, после чего промывают желудок вплоть до удаления из него всех твердых предметов.

За счет придания телу пациента положения на левом боку удается приподнять пилорический отдел желудка над остальной его частью, а за счет возвышения тазовой части туловища над плечевой, достигаемой например путем подкладывания валика под тазовую часть туловища, удается увеличить возвышение пилорического отдела настолько, что находящиеся в нем таблетки скатываются под своей тяжестью вниз из пилорического отдела по большой кривизне в середину тела желудка, которая оказывается самой нижней частью его полости при указанном положении туловища в пространстве. При этом за счет перемещения таблеток под собственным весом из пилорического отдела в среднюю часть желудка удается исключить их эвакуацию в кишечник и задержать их внутри желудка вплоть до последующего полного удаления из него наружу через зонд при промывании желудка.

Ультразвуковое исследование области эпигастрия позволяет визуализировать процесс внутрижелудочного перемещения зонда и таблеток, откорректировать расположение концевой части зонда и таблеток в желудке путем изменения положения туловища в пространстве до оптимального расположения, при котором обеспечивается полное пере-

мещение всех таблеток и концевой части зонда из пилорического отдела в область средней части большой кривизны желудка. Расположив таким образом таблетки и концевую часть зонда в области большой кривизны желудка удается исключить эвакуацию таблеток в кишечник, а ультразвуковое исследование позволяет контролировать эффективность их удаления наружу и определять момент завершения промывания по исчезновению последней таблетки.

Приводим пример применения способа. Пациенту К. в возрасте 15 лет при остром отравлении таблетками неизвестных лекарств, содержащими снотворные средства, было назначено промывание желудка в условиях скорой медицинской помощи. При промывании желудка с помощью традиционного способа после придания телу пострадавшего положения на правом боку, введения зонда, проверки появления его в желудке по появлению порции желудочного содержимого, выделяющегося из наружного конца зонда, многократного вливания и выливания через зонд при создании дополнительного положительного и отрицательного давления приблизительно по 500 миллилитров воды из-под крана было констатировано появление чистой воды после использования ее в объеме 5 литров. Промывание желудка на этом завершилось, однако поскольку в промывных водах не было обнаружено ни одной таблетки, решено

было провести ультразвуковое исследование желудка. Произведенное ультразвуковое исследование желудка выявило наличие в пилорическом отделе 15 твердых предметов округлой формы диаметром около 0,7 см. В связи с этим пациента положили на левый бок, подняли тазовую часть его туловища путем подкладывания валика, ввели зонд, с помощью ультразвукового исследования желудка убедились в перемещении твердых предметов, похожих на таблетки, в область большой кривизны желудка, путем дополнительного подъема тазовой части туловища добились такого положения, при котором все эти предметы переместились в среднюю часть большой кривизны. Затем под ультразвуковым контролем добились посредством вращательно-поступательных движений зонда сближения его с группой указанных предметов и начали промывать желудок водой из-под крана порциями по 500 мл, контролируя процесс исчезновения в желудке и удаления этих предметов из желудка через зонд наружу. Последний твердый предмет оказался удаленными при использовании 17-го литра воды. Анализ промывных вод подтвердил наличие в них 9 таблеток.

Литература

1. Мошкин Б.А. К вопросу о промывании желудка при острых отравлениях // Клиническая медицина. – 1971. – т.49. № 6. С. 145-148.

Features of moving of tablets inside of the stomach at its washing and the original way of removal of tablets outside

A.L.Urakov, T.B.Karlova, V.I.Shahov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Key words: pharmacokinetics of tablets inside of the stomach

To achieve more effective and reliable removal of tablets out of the stomach we suggest the following way of gastric lavage patient lies on his left side. Before introducing the probe his pelvis is raised, and the positions of the terminal part of the probe and solid objects in the stomach are controlled by ultra-sound. Then the positions of trunk in space and probe within the stomach are changed till their complete replacement into the area of greater curvature. After that the gastric lavage is performed and solid objects are removed.

Использование закономерностей гравитационной внутриполостной фармакокинетики лекарственных средств для управления процессом их перемещения внутри полостей

А.Л.Ураков, Н.А.Уракова

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: гравитационная фармакокинетика лекарств

Для визуального изучения процессов перемещения лекарств в коллоидных биологических жидкостях внутри тех или иных полостей организма нами использованы прозрачные модели этих полостей, заполненные прозрачными коллоидными жидкостями с соответствующими физико-химическими свойствами, что позволило нам разработать несколько оригинальных способов направленного перемещения лекарств внутри полостей. Так, нами показано, что величина плотности ликвора пациентов при различной патологии может находиться в диапазоне от 1,0067 до 1,027 г/мл, а плотность растворов местных анестетиков (таких, как раствор 2% лидокаина гидрохлорида, раствор 2% новокaina и раствор 0,5% дикаина) разных производителей может находиться в диапазоне от 1,003 до 1,090 г/мл. Кроме этого, показатель удельного веса лекарств оказался термозависим, поэтому обычная технология спинномозговой анестезии не гарантирует перемещение порции местного анестетика в ликворе «в нужном» направлении. В связи с этим для гарантированного перемещения лекарства в каудальном направлении с целью повышения безопасности и эффективности спинномозговой анестезии, включающей размещение пациента, согнувшись вперед, в сидячем положении, с ногами, опущенными вниз, предлагается извлечь ликвор, смешать его с раствором 1%-ного дикаина и раствором 2%-ного натрия хлорида в равных соотношениях, охладить полученную смесь до 18-20° С и ввести ее в спинномозговой канал охлажденной [3].

Величина плотности синовиальной жидкости пациентов оказалась равна в среднем $1,019 \pm 0,001$ кг/л ($P < 0,05$, $n=15$), а величины плотностей супсепзии бетаметазона (флостерона) и супсепзии триамцинолона ацетонида (кеналога), рекомендуемых для внутрисуставных инъекций – $1,024 \pm 0,0003$ ($P < 0,05$, $n=15$) и $1,040 \pm 0,003$ ($P < 0,05$, $n=15$) кг/л соответственно, поэтому эти супсепзии тонут в синовиальной жидкости, занимая самые нижние отделы полости, где могут осесть на ограниченной поверхности хряща или синовиальной оболочки. В связи с этим для повышения эффективности и безопасности лечения

артрита методом внутрисуставной инъекции супсепзии лекарственных средств нами предложено добиваться равномерного распределения лекарственного вещества по всей площади суставной поверхности за счет периодического изменения положения сустава в пространстве с интервалом 20–30 минут [4].

Диапазон плотности желудочного сока до и после приема воды и пищи также оказался ниже диапазона удельного веса таблеток и супсепзий лекарственных средств, поэтому супсепзии и таблетки также являются тонущими и после приема внутрь опускаются в самый нижний отдел желудка. В связи с этим для повышения безопасности энтерального приема таблетированных лекарственных средств в вертикальном положении туловища пациента за счет уменьшения их ульцерогенного действия предложено периодически не реже, чем через каждые 5 минут изменять положение твердой лекарственной формы внутри желудка путем надавливания рукой на область эпигастроля либо путем циклического изменения положения туловища пациента, перевода его из вертикального положения в горизонтальное и обратно [1], либо применять плавающие таблетки [6]. Для повышения эффективности консервативного лечения патологии желудка препараты, обладающие адсорбирующими, обволакивающими и антацидным действием, предложено принимать теплыми лежа на левом боку с последующей серией поворотов влево до исходного положения с учетом величины площади внутренней поверхности желудка [7]. Для лечения патологии желудка при беременности предложено предварительно определить локализацию поражения слизистой оболочки желудка, два положения туловища пациента в пространстве, в одном из которых пораженная область расположена ниже, а в другом – выше остальной внутренней поверхности желудка, после чего выпить 100–150 мл воды комнатной температуры на голодный желудок в нижнем положении пораженной области, произвести многократное прерывистое надавливание в области эпигастрии и перевести тело в положение с верхним расположением пораженной области [2].

С другой стороны, использование основ грави-

тационного перемещения лекарств в коллоидных жидкостях внутри полостей организма позволяет повысить качество и достоверность результатов выявления их в полостях организма. Для этого предложено инструментальными методами определить форму полости и ее наибольшую протяженность, зафиксировать часть тела, в которой находится эта полость, в таком положении, чтобы наибольший размер полости совпал с вертикальной осью, и через 1 – 2 минуты пропунктировать самую нижнюю, самую верхнюю и среднюю части полости, аспирировать жидкость и проанализировать ее [5]. Это простая модель направленного перемещения порции такого лекарства «к нужному месту» внутри самой полости.

Литература

1. Муравцева О.В., Уракова Н.А., Ураков А.Л. и др. Способ уменьшения ульцерогенного действия твердой лекарственной формы на слизистую желудка. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 31. (Патент РФ на изобретение № 2263501).
2. Полянский Н.Т., Ураков А.Л., Муравцева О.В. и др. Способ водолечения патологии желудка при беременности. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 20. (Патент РФ на изобретение № 2256455).
3. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Коровяков А.П. Способ спинномозговой анестезии по Н.А.Ураковой // Изобретения. Полезные модели. – 2002. - № 32. (Патент РФ на изобретение № 2192789).
4. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Витер В.И. и др. Способ лечения артрита методом внутрисуставной инъекции суспензии лекарственных средств.// Изобретения. Полезные модели. – 2005. - № 29. (Патент РФ на изобретение № 2262355).
5. Стрелков Н.С., Стрелкова Т.Н., Ураков А.Л. и др. Способ выявления лекарственных препаратов в полости организма // Изобретения. Полезные модели. – 2005. – № 03. (Патент РФ на изобретение № 2268638).
6. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Овчинникова Е.Н. и др. Плавающая таблетка. // Изобретения. Полезные модели. – 2005. - № 17. (Патент РФ на изобретение № 2254121).
7. Уракова Н.А., Коровяков А.П., Ураков А.Л. и др. Способ консервативного лечения патологии желудка. // Изобретения. Полезные модели. – 2002. - № 32. (Патент РФ на изобретение № 2192868).

Using aftherregularities of the gravitational intracavitory pharmacokinetics of drugs for controlling the process of their distribution inside the cavities by means of changing the position of the patient

A.L.Urakov, N.A. Urakova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Key words: gravitational pharmacokinetics of drugs.

The revealing of gravitational regularities of drug transfer in biological fluids filling some body cavities may occupy the proper place among clinical ways of a “direct drug transfer to the right place” within these cavities. For the visul study of the processes of drug transfer in colloidal biological fluids within the body cavities transparent models of these cavities filled with transparent colloidal fluids with the adequate physico-chemical properties were used. The use of the principles of gravitational drug transfer in colloidal fluids within the body cavities allows to increase the quality and reliability of the results of their detection there.

Анализ результатов использования аппарата Liga Sure при оперативном лечении хронического геморроя

М.Ф.Черкасов, И.А.Лазарев, А.А.Помазков, Е.П.Сулимов, А.Д.Харагезов, Л.В.Узунян, А.Б.Ефимов, Г.Б.Самойленко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: геморрой, геморроидэктомия.

В колопроктологии геморрой занимает одно из первых мест, а его распространенность высока и достигает 140-180 человек на 1000 взрослого населения. Уровень госпитализации этих больных в проктологические и хирургические отделения колеблется от 30 до 40%. Наибольшая распространенность геморроя отмечается в группе лиц зрелого

Ранние послеоперационные результаты исследования представлены в таблице.

Как видно из таблицы при выписке больных из стационара болевой синдром в основной группе сохранялся в 5 раз реже, чем в контрольной, боли в анальном канале при дефекации – 4 раза реже, зуд и жжение сохранились в 5 раз реже, перианальный

Таблица

Параметры	Группы	Контрольная (n=36)	Основная (n=53)
Кровопотеря во время операции		200	20
Продолжительность операции		40 20 мин	10 5 мин
Болевой синдром в течении всего стационарного периода		21 (58,3%)	14 (26,4%)
Боли в анальном канале при последующих актах дефекации		9 (25,0%)	3 (5,7%)
Зуд и жжение в анальном канале во время и после акта дефекации		5 (13,9%)	2 (3,7%)
Кровянистые выделения во время акта дефекации		19 (52,8%)	9 (16,9%)
Гипертермия в ближайшем п/о периоде		22 (61,1%)	16 (30,1%)
Перианальный отек после операции		15 (41,7%)	8 (15,1%)
Сроки пребывания в стационаре		10-12 дн.	5-7 дн.
Амбулаторное долечивание		18-20 дн.	10-12 дн.

го и пожилого возраста, достигая 210-240 на 1000 населения.

Одним из новых радикальных способов лечения является геморроидэктомия с применением аппарата Liga Sure. В связи с этим, нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение и сравнение результатов оперативного лечения больных хроническим геморроем III-IV стадии, оперированных в колопроктологическом отделении клиники РостГМУ по стандартной методике – больным выполнена операция Миллигана-Моргана во II-й модификации ГНЦК и с использованием аппарата Liga Sure.

За 2 последних года в колопроктологическом отделении хирургического центра РостГМУ были выполнены операции геморроидэктомии 89 больным хроническим геморроем 3-4 стадии, которые составили две рандомизированные группы больных.

В основную группу вошли 53 пациента, которым выполнялась геморроидэктомия с использованием аппарата Liga Sure, контрольную группу составили 36 человек, которым выполнялась операция Миллигана-Моргана во II-й модификации ГНЦК.

отек и кровянистые выделения во время дефекации – в 3 раза реже, чем в контрольной группе. Отдаленные результаты нами были прослежены в течение 6-12 месяцев.

Длительность пребывания больных в стационаре в основной группе после операции составляла 5-7 дней, в контрольной 10-12 дней, а сроки амбулаторного долечивания составляли 10-15 и 18-20 дней соответственно.

Отдаленные результаты лечения удалось отследить у 25 больных, у которых послеоперационный период составлял 2-3 мес.: 12 человек из основной группы и 8 человека из контрольной. В основной группе пациенты жалоб не предъявляли, в контрольной группе 2 пациента предъявляли жалобы на боли в заднем проходе во время дефекации и чувство дискомфорта в анальной области при физической нагрузке.

Использование аппарата Liga Sure: сокращает кровопотерю, время операции, время заживления послеоперационных ран; позволяет отказаться от применения лигатур; снижает вероятность появления ранних и поздних послеоперационных осложнений; уменьшает время пребывания больного в стационаре.

Ведение послеоперационного периода при видеоэндоскопическом лечении доброкачественных интрамуральных опухолей пищевода и желудка

М.Ф.Черкасов, Д.А.Смирнов, Ю.М.Старцев, В.С.Грошилин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: малоинвазивные вмешательства, видеоэндоскопическая хирургия, опухоли пищевода, опухоли желудка.

Доброкачественные опухоли пищевода и желудка являются достаточно редкими заболеваниями, встречаются примерно в 0,5% случаев при аутопсиях и составляют 5-7% всех новообразований данной локализации [2,3]. Выделяют внутривидосветные (эпителиальные) опухоли, которые в основном могут быть удалены при ЭФГДС и внутристеночные (интрамуральные), которые подлежат хирургическому лечению, так как вызывают серьезные осложнения такие как кровотечение, озлокачествление, описаны случаи асфиксии опухолью на ножке [1].

Целью настоящего исследования стала разработка алгоритма послеоперационного ведения и определение критериев эффективности послеоперационной фармакотерапии больных с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка, оперированных видеоэндохирургическим способом.

В Центре хирургии Ростовского ГМУ выполнено 18 видеоэндоскопических операций больным с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка. Торакоскопическое удаление новообразований выполнено у 9 пациентов при локализации процесса в средне- и нижнегрудном отделах пищевода, лапароскопические вмешательства осуществлены 3 больным при локализации процесса в абдоминальном отделе пищевода и 6 больным с доброкачественными опухолями желудка.

Распределение больных по полу: женщин - 10, мужчин - 8. Средний возраст больных составил 36,5 лет. У 9 пациентов выявлена сопутствующая патология, потребовавшая дополнительной медикаментозной коррекции в пред- и послеоперационном периоде, в том числе ишемическая болезнь сердца – у 5 больных, артериальная гипертензия – у 2, вегето-сосудистая дистония – у 2, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит – у 1 и диффузный токсический зоб – у 1 пациента.

Контролировали до операции и на первые и трети сутки послеоперационного периода показатели общего обмена веществ: определяли уровень глюкозы, электролитов, выполняли липидограмму и протеинограмму.

При проведении торакоскопических операций плевральную полость дренировали по Бюлау на

24-48 часов, а при лапароскопических вмешательствах на это же время устанавливался дренаж брюшной полости. При всех операциях устанавливали назогастральный зонд на 3-5 суток.

С первых суток послеоперационного периода применяли препараты для коррекции общего обмена веществ, в том числе белкового (инфезол-100, аминоплазмаль), углеводного (5% и 10% растворы глюкозы), жирового (10% липофундин), минерального (25% раствор магнезии, 1% раствор хлористого кальция, 4% раствор хлорида калия и 0,9% раствор хлорида натрия).

Со вторых суток после операции начинали зондовое питание (нутрикомп. нутризон, берламин-модуляр) сначала в качестве основного питания, а затем как дополнение к пище. На трети сутки после удаления назогастрального зонда начинали питание естественным путем.

Проводилось лечение: спазмолитики (но-шпа, папаверин), ненаркотические анальгетики (стадол, трамал, кетонал) до 3-4 суток послеоперационного периода.

Интраоперационные повреждения слизистой оболочки или другие осложнения не отмечались. Конверсии с переходом к «открытым» операциям не было.

В предоперационном периоде уровень глюкозы составил $4,28 \pm 0,3$ ммоль/л, натрий $142 \pm 5,6$ ммоль/л, хлор $102 \pm 4,8$ ммоль/л, кальций $2,36 \pm 0,8$ ммоль/л, калий $4,2 \pm 0,7$ ммоль/л, магний $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, общий белок $78 \pm 5,2$ г/л, альбумины $62 \pm 5\%$, 1-глобулины $3,5 \pm 1,2\%$, 2-глобулины $11 \pm 2,8\%$, -глобулины $12 \pm 3,4\%$, -глобулины $18 \pm 4,3\%$, ХС общ $4,2 \pm 1,4$ ммоль/л, ЛПВП $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, ЛПНП $3,2 \pm 0,9$ ммоль/л, ТАГ $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л, ФЛ $3,5 \pm 1,4$ ммоль/л, $p < 0,05$.

В первые сутки послеоперационного периода происходило снижение основных биохимических показателей но не более чем на 10% исходного уровня, к третьим суткам происходило восстановление исходных показателей вследствие проведения адекватной фармакотерапии. При этом гипопротеинемии, характерной для «открытых» операций, не отмечалось.

В послеоперационном периоде осложнений не было. Средняя продолжительность пребывания

больных в стационаре после операции составила $5,6 \pm 0,9$ койко-дней. Необходимости послеоперационного введения наркотических анальгетиков, переливания препаратов крови, назначения длительных комбинированных курсов антибиотикотерапии не было.

Внедрение видеоэндохирургических операций при лечении больных с доброкачественными интерстициальными опухолями пищевода и желудка позволяет снизить количество интраоперационных осложнений, так как связи с увеличением объекта и хорошей визуализацией тканей в зоне вмешательства снижается риск повреждения слизистой оболочки, уменьшается продолжительность общей анестезии.

Видеоэндоскопическая техника вследствие малотравматичного доступа способствует ранней активизации больных, снижает риск развития послеоперационных (в том числе тромбоэмбологических) осложнений. Стало возможным уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, отказаться от назначения антибиотиков, препаратов крови, снизить потребления препаратов для наркоза.

Выполнение видеоэндохирургических операций при доброкачественных интрамуральных опухолях пищевода и желудка требует проведения в п/о периоде адекватного лечения, направленного на коррекцию показателей КЩС, белкового и электролитного обмена, профилактику дислипидемии и метаболических расстройств.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать применение видеоэндоскопических методов в лечении больных с доброкачественными интрамуральными опухолями пищевода и желудка, а также проводить в раннем послеоперационном периоде коррекцию метаболических расстройств, проведение симптоматической терапии.

Литература

1. Тамулевич Д.И., Витенас А.М. Болезни пищевода и кардии. – М.: 1986.
2. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: руководство для врачей. – М.: 2000.
3. Weder W. Minimal invasive thoracic surgery in benign esophageal disease. 2nd EACTS/ESTS joint meeting. – Vienna, 2003. – P. 74-75.

Videoendoscopic treatment of benign intramural esophageal and gastric tumors in postoperative period

M.F.Cherkasov, D.A.Smirnov, Yu.M.Startsev, V.S.Groshilin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: mini-invasive interventions, videoendoscopic surgery, esophageal tumors, gastric tumors.

The paper presents the results of endosurgical treatment in 18 patients with benign esophageal and gastric tumors and their treatment after operations. The technique of treatment patients in postoperative period are detailed. There were no postoperative complications.

Особенности нутритивной поддержки больных с хирургической абдоминальной инфекцией

В.Н.Чернов, А.В.Родаков

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: нутритивная поддержка, энтеральное зондовое питание.

В соответствии с современной концепцией искусственного питания больных, по мере восстановления функции желудочно-кишечного тракта, предпочтение должно отдаваться энтеральному питанию, главное преимущество которого – физиологичность и огромный экономический эффект. Основной проблемой, лимитирующей проведение адекватной нутритивной поддержки больных с хирургической абдоминальной инфекцией, является развивающийся при перitonите синдром острой кишечной недостаточности (СОКН). Нарушение экзогенного и эндогенного питания выключает кишку из межуточного обмена. Кишечник требует адекватного обеспечения нутриентами для восстановления всасывательной, эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функции, что невозможно без энтерального и парэнтерального питания с введением целого ряда лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы послужил анализ результатов хирургического лечения больных с острой абдоминальной инфекцией, которым проводилась комплексная программа нутритивной поддержки.

В исследуемую группу вошли 256 больных с распространённым гнойным перитонитом, гноенным панкреонекрозом и абдоминальным сепсисом, которым был выполнен комплекс хирургических мероприятий, разработанный в клинике общей хирургии, включающий длительную назоинтестинальную интубацию с помощью двухпросветных кишечных зондов и проведением методов энтеральной зондовой коррекции. Общий вид зондов представлен на рис. 1.

В схему парэнтерального питания 32 больным были включены смеси аминокислот в комплексе с препаратом «Дипептивен», действующим веществом которого является условно-незаменимая аминокислота – глутамин. Использование глутамина обусловлено тем, что он является важнейшим субстратом для быстро делящихся клеток, включая клетки ЖКТ. Обогащение растворов данной аминокислотой предотвращает атрофию тонкой кишки, что снижает абсорбцию эндотоксинов и патогенной флоры в кишечнике, повышает кишечный

иммунитет, и как следствие предотвращает развитие абдоминального сепсиса.

Для проведения раннего энтерального зондового питания (ЭЗП) в назоинтестинальный зонд нами вводились: солевой энтеральный раствор (СЭР) с лечебной смесью; электролитно-моно-мерая смесь; полисубстратные сбалансированные смеси («Нутризон-раск»-Стандарт, «Берламин») в комплексе с препаратом «Креон» (см. рис. 2). С целью уменьшения постишемического повреждения кишечной стенки и восстановления энергетического потенциала энтероцитов в ранние послеоперационные сроки мы применяли энтеральное введение лекарственных смесей в состав которых входили пре- и эзбиотики, препараты, обладающие детоксикационным и цитопротективным эффектами («Энтеродез», «Дюфалак», «Энтеросан», «Эубикор», «Линекс»). Энтеральное введение проводили фракционным способом через 1 час после сеанса внутрикишечного лаважа с энтеросорбцией с помощью шприца Жане в виде однородных взвесей на СЭР в объеме 200 мл до 3-4 раз в сутки.

У 56 больных в составе лекарственной смеси использован препарат «Дюфалак», активным веществом которого является лактулоза – дисахарид, синтезируемый из лактозы. «Дюфалак» не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке. В толстой кишке он становится мощным источником углеводов и энергии для сахаролитической кишечной флоры (лакто- и бифидобактерий) и тем самым подавляет рост и транслокацию протеолитической флоры. За счёт увеличения ацидофильной бактериальной массы происходит активная утилизация аммиака и азота аминокислот. Кроме того, «Дюфалак» повышает осмотическое давление в кишечнике и тем самым стимулирует перистальтику.

Показания к расширению объёма раннего ЭЗП определялись исследованием степени тяжести СОКН. Восстановление моторно-эвакуаторной функции исследовали клинически, а так же разработанным в клинике методом зондовой рентгенэнтеровидеографии. Восстановление всасывательной функции тонкой кишки, определявшееся отсутствием плоской гликемической кривой после нагрузки глюкозой и всасыванием СЭР в пределах

65-95% от предложенного количества при сегментарной энтероперфузии, служило основанием, начиная со вторых-третьих суток расширять объем ЭЗП, применяя смеси нарастающей нутритивной ценности.

Результаты проведённых исследований показали, что применение программы нутритивной поддержки, включающей парентеральное и раннее ЭЗП с включением лекарственных препаратов, в комплексном лечении больных с абдоминальной инфекцией является мощным лечебным фактором, способствующим более быстрому разрешению СОКН, снижению тяжести эндотоксикоза и нарушений гомеостаза. Вводимые в кишку растворы и смеси явились мощным стимулятором для роста и регенерации слизистой оболочки, активации моторно-эвакуаторной функции кишки. На

фоне раннего ЭЗП отмечено ранее восстановление ферментативной активности пищеварения, а так же увеличение мезентериального и печёночного кровотока.

Выводы. Защита кишечника с помощью нутритивной поддержки с применением лекарственных смесей позволяет достоверно снизить летальность, количество осложнений и сроки реабилитации больных с хирургической абдоминальной инфекцией. Нутритивная поддержка этой крайне сложной категории хирургических больных должна быть основана на поэтапном замещении парентерального питания ранним ЭЗП с введением в тонкую кишку смесей нарастающей нутритивной ценности, а программа раннего ЭЗП должна зависеть, прежде всего, от степени восстановления функций тонкой кишки.

Peculiarity of nutritional support of patients with surgical abdominal infection

V.N.Chernov, A.V.Rodacov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Key words: nutritional support, intestinal tube feeding.

The aim of our research was analysis results nutritional support of patients with surgical abdominal infection. In our clinic 256 patients with purulent peritonitis, pancreatonecrosis and abdominal sepsis who got a program of parenteral and artificial feeding through a tube were researched. Together with nutritional substance, we used up as different preparations as "Dufalac", "Dipeptiven", "Linex" and others, which direct their effect to fight against an acute intestinal insufficiency syndrome. Response to the research showed much improvement of a treatment of patients with surgical abdominal infection.

Использование методов математического моделирования и нейросетевого анализа в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Н.Г.Филиппенко, Г.С.Маль, С.В.Поветкин

Курский государственный медицинский университет Росздрава, Курск

Ключевые слова: фармакодинамика лекарств, математическое моделирование.

Целью работы являлось изучение возможности использования математического моделирования и нейросетевого анализа для:

- оценки взаимосвязи патогенетических механизмов развития дезадаптивных процессов в сердечно-сосудистой системе больных с артериальной гипертонией (АГ), атеросклерозом;
- диагностики выраженности АГ по данным суточного мониторирования артериального давления (АД);
- прогнозирования фармакодинамических эффектов гипотензивных и гиполипидемических препаратов у больных с АГ и дислипопротеинемией (ДЛП).

Средством реализации математического моделирования служил модуль SEPATH программы STATISTIKA v5.0. Для решения задач классификации и прогноза использовали нейросетевой комплекс NeuroPro v0.25 и пакет оригинальных нейросетевых программ.

В группах, включавших 338 больных с АГ 1-3 степени и 333 пациента с ДЛП, с помощью моделирования структурными уравнениями были изучены межсистемные и внутрисистемные связи скрытых и явных морфофункциональных характеристик сердечно-сосудистой системы, параметров липидтранспортной системы, показателей цитокинового статуса. Полученные модели взаимосвязей исследуемых факторов характеризова-

лись критериями, свидетельствовавшими о высокой достоверности и устойчивости построенных патогенетических систем. Построенные с помощью структурных уравнений модели позволили обобщить на межсистемном уровне характер и направленность кардиоваскулярной дезадаптации у больных с АГ и ДЛП.

Использование нейросетевых классификаторов для оценки тяжести АГ на основе данных суточного мониторирования АД позволило верифицировать 1-ю степень АГ с точностью 100%, 2-ю степень – 80%, 3-ю степень – 70%.

Для решения задачи прогнозирования различных фармакодинамических эффектов блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента были разработаны нейроконсилиумы, обеспечивающие правильное предсказание результата фармакотерапии в 50,9-81,9% случаев. Нейросетевые комплексы для предикторной оценки гиполипидемического эффекта статинов и фибраторов у больных с ДЛП обеспечивали точность прогноза в 90-93% случаев.

Таким образом, использование методов моделирования и нейросетевого анализа в кардиологии позволило детализировать ряд взаимосвязей патологических процессов в сердечно-сосудистой системе у больных с АГ и ДЛП, а также разработать алгоритмы прогноза фармакодинамических эффектов гипотензивных и гиполипидемических средств.

Usage of methods of mathematical modelling and neuronet analysis in diagnostic and treatment of diseases of a cardiovascular system

N.J. Philippenko, J.S. Mal, S.V. Povetkin

Kursk state medical university, Kursk

Key words: mathematical modelling, neuronet analysis, arterial hypertension.

In activity the outcomes of application of simulation by structural equations desadaptation of processes in a cardiovascular system of patients with an arterial hypertension, dislipoproteidemy, and also data of prediction of pharmacodinamic effects antihypertensive and hypolipidemic of drugs obtained with the help neuronet analysis are submitted.