

МЕДИЦИНА

2006

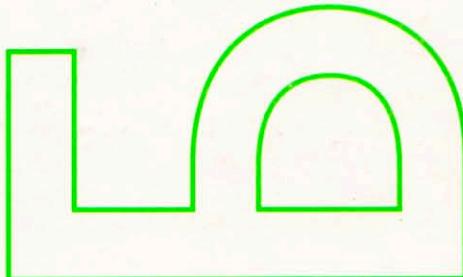
5

БИОМЕДИЦИНА

ЖУРНАЛ
НАУЧНОГО ЦЕНТРА
БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
РАМН

Материалы Конференции

«Оптимизация
фармакотерапии
на основе изучения
активности ферментов
биотрансформации и
транспортеров
лекарственных средств»



Организаторы конференции:

1. Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
2. Институт клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора
3. ГУ научный центр биомедицинских технологий РАМН

Материалы конференции

«Оптимизация фармакотерапии на основе изучения активности ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств»

22 декабря 2006 г.

СОДЕРЖАНИЕ

- Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Игнатьев И.В. (2)
- Выбор оптимальной нагрузочной дозы рибофлавина при использовании в клинике внутренних болезней. Абрамова А.А. (15)
- Сравнительное исследование влияния различных вариантов терапии на частоту и тяжесть обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Бердникова Н.Г. (16)
- Опыт применения противогриппозной вакцины Инфлювак в больших коллективах. Васильев М.М. (17)
- Сосотояние функциональной активности CYP 3A4 у больных острым инфарктом миокарда. Владимиров А.Г., Артамонова М.М. (18)
- Влияние афобазола на функциональную активность P-450 CYP 3A4. Герасимова К.В. (19)
- Требования к обеспечению качества лекарственных веществ, обладающих оптической изомерией Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В. (19)
- Терапевтические возможности лечения препаратом логимакс у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст. Головина О.В. (20)
- Противоотечная терапия сердечной недостаточности у больных старческого возраста Демченков Ю.Я., Муслимова О.В., Шапченко А.В., Левчук И.П., Борисов В.Г. (21)
- Новый метод определения антиоксидантной активности лекарственных средств. Демченкова Е.Ю. (22)
- Сравнительное изучение качества кристаллических субстанций верапамила. Демченкова Е.Ю., Чистяков В.В. (22)
- Влияние нексиума на уровень pH пищеводе, желудке и двенадцатiperстной кишке у больных с гиперацидным гастритом, эрозивным эзофагитом и обострением язвенной болезни двенадцатiperстной кишки. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. (23)
- Терапевтические возможности лечения препаратом тарка у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст. Жукова О.В. (24)
- Клинико-фармакологические аспекты изучения полиморфизма гена VKORC1, кодирующего витамин-к-эпоксидредуктазу. Загорская В.Л. (25)
- Особенности фармакокинетики пирацетама и пентоксифиллина в биологических жидкостях. Золкина И.В., Кондратенко С.Н. (26)
- К биотрансформации и фармакокинетике пиразидинов. Иванова Е.В. (27)
- Частота встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов. Исакова Ж.О., Казаков Р.Е., Игнатьев И.В. (28)
- Полиморфный маркер C1236T гена MDR1 не ассоциирован с развитием симптомов гликозидной интоксикации у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, принимающих дигоксин. Игнатьев И.В., Казаков Р.Е., Сычев Д.А. (29)
- Особенности всасывания некоторых лекарственных средств у больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К. (29)
- Особенности фармакокинетики фуросемида и фурезиса в условиях антиортостатической гипокинезии. Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К., Ковачевич И.В. (30)
- Зависимость клинической эффективности фамотидина и омепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатiperстной кишки от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка. Лукьянова И.А., Добровольский О.В., Черткова О.Р. (31)
- Роль фермента альфа-1-антитрипсина в диагностике первичной эмфиземы легких. Маринин В.Ф. (32)
- Клонирование и сравнительный анализ генов NAT у лабораторных животных. Мартынов В.В. (33)
- Периндоприл в дозе 8 мг в качестве стартового лечения больных артериальной гипертонией в условиях стационара. Остроумова О.Д. (33)
- Доклинические исследования фармпрепаратов на крупных лабораторных животных (мини свиньи). Панов А.Е., Ревякин А.О., Капанадзе Г.Д. (34)
- Экспериментальная фармакокинетика и относительная биодоступность акридилола. Пасхина О.Е., Посредникова Т.А., Кондратенко С.Н. (35)

- Экспериментальная фармакокинетика и относительная биодоступность флуоксетина. *Пасхина О.Е., Кокин И.В., Кондратенко С.Н., Гнеушев Е.Т.* (36)
- Российские препараты в лечении больных бронхиальной астмой. *Ракита Д.Р., Коршунова Л.В.* (37)
- Влияние фенспирида на тяжесть и длительность обострений у больных ХОБЛ. *Ракита Д. Р., Заикина Е. В.* (39)
- Клиническая эффективность и безопасность аювердического препарата «Бонджигар» фирмы «Хербалейдж» (Пакистан) у больных алкогольным стеатогепатитом. *Руднев С.Г., Шилер Л.В., Шестаков П.А.* (41)
- Особенности фармакокинетики метопролола при изменении функциональной активности CYP2D6. *Савченко А.Ю.* (42)
- Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки как возможная причина изменений фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов у пациентов язвенной болезнью. *Сереброва С.Ю.* (43)
- Перспективы фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Сычев Д.А., Гасанов Н.А., Ташенова А.И.* (45)
- Влияние париета на биопотенциальную активность желудочно-кишечного тракта. *Федоров С.П., Сереброва С.Ю.* (46)
- Изучение биодоступности лекарственных средств с хондроитин сульфатом. *Хубиева А.Ю., Васilenко Г.Ф.* (48)
- Антигипертензивная эффективность s-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензии, I степени. *Цветков Д.Н.* (49)
- Сравнение клинической эффективности омепразола и рабепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Черткова О.Р., Федоров С.П.* (50)
- Этико-правовые аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств в педиатрии. *Чувильская Л.М., Елисеева З.В.* (51)
- Аналитические подходы к изучению фармакокинетических особенностей оптических изомеров лекарственных средств *Чугаев Д.В., Красных Л.М., Смирнова И.Г.* (53)

Кукес В.Г., Сычев Д.А., Игнатьев И.В.

Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение: перспективы интеграции.

Несмотря на достижение медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС), проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии сохраняют свою актуальность в настоящее время.

Когда говорят о безопасности фармакотерапии, приводят впечатляющие цифры: только в США, ежегодно регистрируется более 2 миллионов нежелательных лекарственных реакций (НЛР); более 100 тысяч человек умирают по причине НЛР; экономический ущерб от НЛР возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 миллиардов долларов (2001 год) [12]. В тоже время, эффективность фармакотерапии также остается недостаточной. Так, по данным Silber BM, не «отвечают» на фармакотерапию 20-40% больных депрессиями, 20-70% больных язвенной болезнью, 30-75% больных с гиперлипидемиями, 40-75% больных бронхиальной астмой, 50-75% больных сахарным диабетом, 70-100% больных онкологическими заболеваниями, 10-75% больных артериальной гипертензией, 30-60% больных с мигреню, 20-50% больных артрозами, 25-75% больных шизофренией [23].

Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины [1]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента [1, 10, 16]. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества подобных факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако, 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента [10].

Предмет и задачи клинической фармакогенетики

Итак, клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) (рисунок 1) [20]. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время, активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацитилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, тиопуринметилтрансферазы, глутатион SH-S-трансферазы и т.д.). В последние годы начато изучение влияния на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов т.н. транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина-Р (MDR1) [2]. Ко второй группе отнесены гены, кодирующие «молекулы-миспени» ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы) и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы [27]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а, следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а, в некоторых случаях и тактику ведения пациентов [3, 5, 6, 10, 16, 19].

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику.

По нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).

Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.

Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.

Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.

Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует серия клинико-фармакогенетических исследований.

Как проводятся клинико-фармакогенетические исследования?

Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность) [18]. В таблицах 1, 2 и 3 приводятся обнаруженные к настоящему времени ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I и II фазы биотрансформации, транспортеры и неблагоприятными фармакологическими ответами.

При изучении полиморфизма генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС, проводят определение концентрации ЛС в группах лиц, разделенных в зависимости от носительства того или иного аллельного варианта. Как правило, это ЛС, для которых уже известно, что они являются субстратами для фермента биотрансформации или транспортера, полиморфизм гена которого изучается. На первом этапе в клинические испытания (КИ) включают небольшое количество здоровых добровольцев (12-30 человек), а ЛС применяется однократно, при этом анализируются не только фармакокинетические параметры, но и, если это возможно, фармакодинамические эффекты (например, АД – для антигипертензивных ЛС, уровень глюкозы в крови – для пероральных гипогликемических ЛС и т.д.). Однако в случаях, если изучаемое ЛС вызывает фармакодинамические эффекты только при длительном применении (стационы) или только при наличии патологии (анальгетики), то ограничиваются анализом только их фармакокинетики. Уже на этом этапе могут быть найдены различия фармакокинетических параметров (клиренс, период полувыведения, AUC и т.д.) у лиц, являющихся носителями того или иного аллельного варианта изучаемого гена, по сравнению с теми, кто его не несет. В последующем, проводятся КИ, также с участием здоровых добровольцев, при этом ЛС применяется длительно. В этих КИ, как правило, изучается равновесная концентрация ЛС, регистрируются фармакодинамические эффекты в т.ч. и НЛР. После этого проводятся КИ с участием пациентов. Они также делятся в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена и получают ЛС в течение длительного времени. При этом иногда проводятся фармакокинетические исследования ЛС, как правило, укороченные (до 4-6 часов), однако чаще ограничиваются определением равновесной концентрации ЛС. В данных КИ, наряду с НЛР, изучается и эффективность ЛС в зависимости от генотипа.

При изучении полиморфизма генов, кодирующих «молекулы-мишени» (рецепторы, ферменты, ионные каналы), анализируют фармакодинамические эффекты ЛС в зависимости от носительства аллельных вариантов того или иного гена, сначала у здоровых добровольцев при его однократном и длительном применении, а затем у больных при однократном и длительном применении. В этих КИ участвует также небольшое количество испытуемых. При изучении полиморфизма генов, продуктов которых вовлечены в патогенетические пути

заболеваний, в КИ включают обычно только пациентов, страдающих данными заболеваниями.

Подобные рода КИ и стали основными источниками большинства данных по ассоциациям полиморфизма различных генов с изменениями фармакокинетики и фармакодинамики, и, как следствие развитием НЛР или недостаточной эффективностью ЛС.

Кроме того, одним из способов изучения ассоциаций между НЛР и аллельными вариантами является изучение их частот в группах пациентов, у которых были зарегистрированы НЛР. Например, подобное исследование проводилось в Германии. Woottke и соавт. (2002) опросив 1200 немецких врачей, изучили генотип CYP2D6 у 26 пациентов с серьезными нежелательными реакциями метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, А-В блокады III степени) показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные НЛР при применении метопролола [28]. Однако количество подобного рода исследований ограничено.

Очевидно, что наиболее достоверно доказать ассоциацию между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом можно только в мультицентровом КИ. Этот подход можно назвать фармакогенетикой с позиций доказательной медицины. Лишь небольшое количество подобных ассоциаций подтверждено в мультицентровых исследованиях. Кроме того, не секрет, что большинство проводимых в настоящее время мультицентровых КИ дополняются определением у пациентов аллельных вариантов различных генов. Если спонсором мультицентрового исследования являются государственные структуры, то, как правило, результаты анализа ассоциаций становятся известны широкой медицинской общественности. Однако большинство КИ финансируются крупными фармацевтическими компаниями, при этом нет гарантий, что данные по найденным ассоциациям всегда публикуются.

После выявления и доказательства ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом, разрабатывают тактику фармакотерапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные КИ в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учетом результатов фармакогенетического теста. Важным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учетом результатов фармакогенетического теста.

Следует отметить, что основные принципы проведения фармакогенетических исследований изложены в специальных рекомендациях FDA, принятых в марте 2005 [15].

Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике

Следует отметить, что к настоящему времени для большого числа аллельных вариантов различных генов данные по подобным ассоциациям, полученные в КИ, противоречивы или они получены только в единичных КИ. Так, в настоящее время проведено 8 КИ, в которых изучалось влияние аллельного варианта C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, на фармакокинетику дигоксина. В 5 исследованиях показано, что уровень дигоксина в плазме крови выше у лиц с ТТ генотипом, в 2 КИ- у лиц с СС генотипом, и в 1 исследовании не найдено ассоциации между носительством аллельного варианта C3435T и уровнем дигоксина в плазме крови [8]. Исключение составляют несколько генов ферментов биотрансформации, для которых фармакогенетические тесты уже разработаны и внедрены в клиническую практику (таблица 4). Кроме того, не все ассоциации между носительством аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом проверены в мультицентровых КИ. Этому есть объективные причины, такие как незаинтересованность фирм-спонсоров в подобных исследованиях или умышленное утаивание результатов. Такие исследования скорее являются исключением, чем правилом. Например, в 2001 г. компания «Genaissance» начала исследование STRENGTH, целью которого являлось изучение влияния генетических особенностей пациентов на

эффективность и безопасность статинов, что позволяет выбирать наиболее эффективный и безопасный препарат для каждого больного с учетом его генотипа [17].

Очевидно, что фармакогенетический тест целесообразно внедрять в клиническую практику только если частота выявляемого аллельного варианта в популяции составляет более 1%. Однако, если носительство аллельного варианта ассоциируется с опасной для жизни НЛР, то такой тест необходимо использовать, даже если частота данного аллельного варианта менее 1%. Например, частота «медленных» аллельных вариантов гена TPMT составляет 0,3%. При этом, в связи с тем, что носительство «медленных» аллельных вариантов гена TPMT ассоциируется с серьезными поражениями костного мозга при применении 6-меркаптопурина, выявление подобных генетических особенностей пациентов используется для индивидуализированного выбора режима дозирования данного ЛС, что значительно повышает безопасность проводимой терапии [27]. Однако, частота аллельных вариантов может значительно отличаться в различных этнических группах. Так, фармакогенетический тест может быть клинически значимым в регионах, в которых частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, высокая. В тоже время, внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной территории, наоборот низкая. Например, частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, носительство которых ассоциируется с высоким риском кровотечением при приеме варфарина, в европейских этнических группах составляет 11% и 7%, а в азиатских 0,1% и 3% соответственно [29]. Из этого следует, что перед внедрением в клиническую практику фармакогенетического теста в определенном регионе необходимо изучить частоту выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих в нем. Подобные исследования активно проводятся в различных странах и, на наш взгляд, особенно актуальны для многонациональных государств, таких как Россия. Так, в Воронеже проведено исследование частоты аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 и гликопroteина-Р в этнической группе русских [13]. Нами изучалась частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в этнических группах Чукотского АО, а именно у чукчей, эвенков и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у чукчей составляет 3% и 9%, эвенков- 3% и 7% и у русских- 7,4% и 6,6%, соответственно.

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV). При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего, экономически не оправданным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высоко эффективным и безопасным, несмотря на результаты теста. Эта ситуация наиболее значима в случаях фармакотерапии злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции и других прогностически неблагоприятных заболеваниях [22]. Значения PPV и NPV некоторых фармакогенетических тестов представлены в таблице 5.

Тактика применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетических тестов разработаны только для тех тестов, которые уже применяются в клинической практике (таблица 4). Наиболее хорошо разработана тактика индивидуализации терапии варфарином с учетом результатов генотипирования по CYP2C9. Так, на рисунке 2 представлена модель выбора начальной дозы варфарина в зависимости от генотипа CYP2C9, а также возраста и наличия сахарного диабета.

Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику, в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19 для прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора их режима дозирования, может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100

протестированных пациентов из азиатских этнических групп [26]. Только для двух фармакогенетических тестов продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9 для прогнозирования кровотечений при применении варфарина и «медленные» аллельные варианты, а также функциональных аллелей гена CYP2D6 для прогнозирования НЛР и эффективности трициклических антидепрессантов [30]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 и без него, оказалось, что данный фармакогенетический тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течении 1 года [9].

Таким образом, существование ряда пока неразрешенных проблем связанных с фармакогенетикой является причиной того, что фармакогенетические тесты в клинической практике применяются крайне редко [18]. По данным Gardiner SJ, Begg EJ. (2005) в Австралии и Новой Зеландии за 1 год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используются определение аллельных вариантов генов TPMT (400 тестов в год) и BCHE (250 тестов в год). А определение «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и NAT2 за исследуемый год не применялись ни разу [14]. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также редко используются. Их иногда выполняют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах. Хотя, в России существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так в приказе Минздрава №494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» говорится о том, что в крупных ЛПУ должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики, в которых будут проводиться подобные исследования, результаты которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования [4]. Однако, в приказе нет указаний на то какие именно фармакогенетические тесты должны быть использованы и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобной лаборатории (примерный перечень оборудования и расходных материалов). Поэтому пока, указанный приказ носит лишь декларативный характер.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор Felix W. Fruech, являющийся директором Офиса геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [11]. По результатом специальной программы по изучению додипломного преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии; лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики;

приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и аллельных вариантов, использующиеся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (TPMT, DPDG);

недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетики;

имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [11].

В качестве идеала, Felix W. Fruech приводит систему додипломного преподавания в Израиле, где основы фармакогенетики преподают в рамках курса фармакологии в течении 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетики [11]. В медицинских вузах России фармакогенетике также уделяется недостаточно внимания. Так, только в одном вузе России создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по

фармакогенетике [7]. Что касается учебной литературы, то в России издано пособие «Лекции по фармакогенетике» (под редакцией академика РАМН, профессора С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под редакцией академика РАМН, профессора Кукса В.Г.), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика» [5, 6].

Заключение

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество фармакогенетических исследований растет как снежный ком. В сети Internet даже существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: www.pharmgkb.org [24]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицине, и, как следствие повышение эффективности и безопасности фармакотерапии [18]. Уже разработан ряд фармакогенетических тестов, кроме того активно ведется разработка генетических микрочипов (microarray-technology), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако, темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными. Предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты стали бы рутинными исследованиями в повседневной клинической практике.

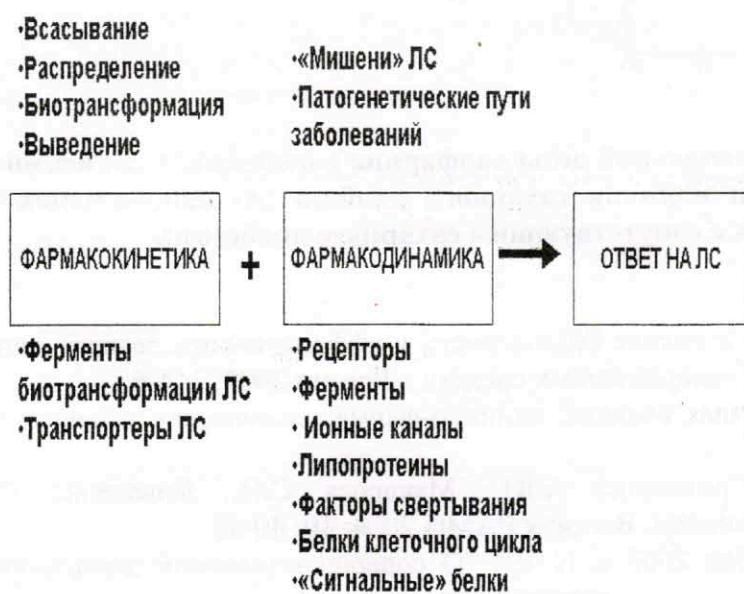


Рисунок 1. Ответ на ЛС зависит от фармакокинетики и фармакодинамики. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время, как полиморфизмы генов белков-мишеней ЛС и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.

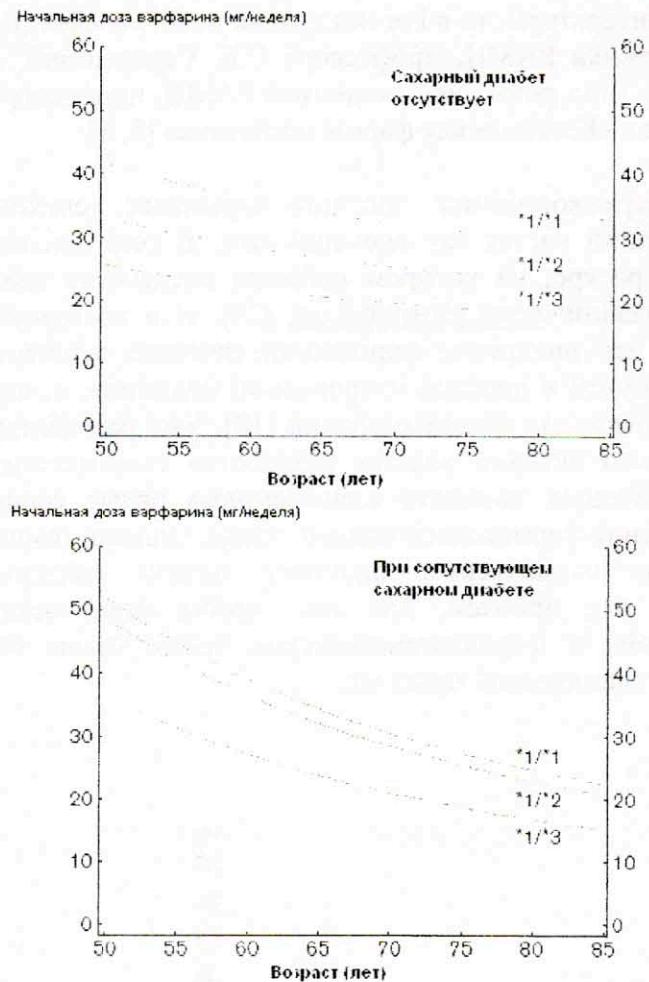


Рисунок 2. Номограммы выбора начальной дозы варфарина (мг/неделя) в зависимости от генотипа CYP2C9, возраста и наличия сахарного диабета (А- для больных без сахарного диабета, Б- для больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Литература

- Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4-6.
- Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.
- Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю., Макарова С.И., Коваленко С.П. Фармакогенетика и современная медицина. Вестник РАМН 2004; 10: 40-45.
- Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов".
http://www.pharmvestnik.ru/issues/0320/documents/0320_17.html
- Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
- Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, с. 154-167.
- Сычев Д.А., Кукес В.Г. Место фармакогенетики в преподавании клинической фармакологии. В кн. Развитие образовательного в ММА им. И.М. Сеченова в связи с реализацией болонского процесса. Под ред. Литвицкого П.Ф., Денисова И.Н. Москва. 2005. с. 42-43.
- Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Колхир С.В., Кукес В.Г. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии. Клиническая фармакология и терапия 2005; 1: 92-96.

- Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness J Clin Psychopharmacol 2000;20:246-251.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):538-49.
- Fruech FW. Education in pharmacogenomics: closing the gap between possibility and reality. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
- Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure-response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm>.
- Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug;59(4):303-12.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? Pharmacogenet Genomics. 2005 May;15(5):365-9.
- Guidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA. March 2005.
- Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. Methods Mol Biol. 2005;311:3-16.
- Kewal J. Personalized Medicine // Current Opinion in Molecular Therapeutics. Basel: Current Drugs. 2002. Vol. 4 (6). P. 548–558 <http://www.genomica.net/FARMACI/Genaissance.htm>.
- Kirchheimer J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? Nat Rev Drug Discov. 2005 Aug;4(8):639-47.
- Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. Methods Mol Med. 2004;108:235-60.
- McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:101-121.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000;356:1667-1671.
- Pharmacogenomics/ edited by Rothstein M.A. Willy-liss. New Jersey. 2003. 368 p.
- Silber BM in «Pharmacogenomics», Ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
- Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. Methods Mol Biol. 2005;311:179-92.
- Weber W.W. Pharmacogenetics. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. Pharmacology 2000;61:174-83.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529-537.
- Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther. 2002 Oct;72(4):429-37.
- Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance Adv Drug Deliv Rev 2002;54:1257-1270.
- You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. Thromb Haemost. 2004 Sep;92(3):590-7.

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, AV-блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахиаритмии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Пропафенон	Нейротоксичность
			Нортриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ^A	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергексилина малаеат ^A	Гепатотоксичность
			Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
Копии функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2	Повышение активности изофермента цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Миртазапин	Гипотония	
			Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия
		Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия	
		Симвастатин	Отсутствие гиполипидемического действия	

			Ондансетрон	Отсутствие противорвотного действия
CYP2C9	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрий, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» аллельные варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2C19 (CYP2C19)	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 2B6 (CYP2B6)	Циклофосфамид	Нефротоксичность
			Метадон ^A	Низкая эффективность у больных с опиатной зависимостью
CYP3A4	«Медленные» аллельные варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия
CYP3A5	«Медленный» аллельный вариант CYP3A5 *3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5)	Фентанил	Интоксикация при применении фентанила
DPDG	Asp971Ala, Cys24Arg, Arg886His	Снижение активности дигидропири-мидиндигидро-геназы (DPDG)	5-Фторурацил	Нейротоксичность, кардиотоксичность

BCHE	«Медленные» аллельные варианты: A209G и некоторые другие аллельные варианты	Снижение активности бутирилхолин-эстеразы (BCHE)	Суксаметоний (дитилин)	Длительное апноэ
Примечание: ^A - препарат в России не зарегистрирован				

Таблица 2

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих II фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
UGT1A1	«Медленные» аллельные варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT1A1*60 (UGT1A1)	Снижение активности изофермента глюкуронилтрансферазы 1A1 (UGT1A1)	Иринотекан	Гипербилирубинемия, диспепсия
NAT2	«Медленные» аллельные варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (всего более 20)	Снижение активности ацетилтрансферазы 2 (NAT2)	Изониазид	Полиневриты
			Сульфасалазин	Диспепсия
			Гидралазин	Волчаночноподобный синдром
			Прокайнамид	Волчаночноподобный синдром
TPMT	«Медленные» аллельные варианты: TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	Снижение активности тиопурин-метилтрансферазы (TPMT)	6-меркаптопурин, азатиоприн	Миелотосичность
GSTT1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы GSTT1	Троглитазон	Гепатотосичность
GSTM1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатион-трансферазы GSTM1	Троглитазон	Гепатотосичность
			D-пеницилламин	Повышение эффективности терапии ревматодиного артрита

Таблица 3

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
MDR1	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина-Р	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
			Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
			Нортриптилин	Гипотония
			Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность
			Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
			Антиконвульсанты	Повышение эффективности терапии эpileпсии
			Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия
OATP-C	OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, -G11127A	Снижение активности транспортера органических анионов C (OATP-C)	Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гиперплазия десен
			Правастатин, аторвастатин, симвастатин	Ослабление гиполипидемического действия

Таблица 4

Фармакогенетические тесты, использующиеся в клинической практике для индивидуализации фармакотерапии

Лекарственные средства	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Тактика
Трастузумаб * (Херцептин)	Рак молочной железы	Выявление экспрессии HER2 в опухоли	При выявление экспрессии HER2 в опухоли показано применение трастузумаба
6-меркаптопурин*	Лимфобластный и миелобластный лейкозы	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена TPMT	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение 6-меркаптопурина в минимальной дозе (50

			мг/м ² /сутки); при выявлении гомозиготного носительства-воздержаться от применения 6-меркаптопурина.
Тиоридазин*	Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	Выявление «медленных» аллельных вариантов является противопоказанием для применения тиоридазина
Трициклические антидепрессанты	Депрессии	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов с минимальных доз
Атомоксетин * ^ (Страттера)	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов: допускается применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (концентрация атомоксетина в плазме крови); не допускаются комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Пергексилина малаеат ** ^	Стенокардия напряжения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения пергексилина
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмбологических осложнений	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов начинать терапию варфарином следует с дозы 2,5 мг/сутки, при выявлении гомозиготного носительства- 1,25 мг/сутки
Сукцинилхолин	Миорелаксация при	Выявление	При выявлении

(дитилин)	проведении оперативных вмешательств	«медленных» аллельных вариантов гена BCHE	«медленных» аллельных вариантов следует отказаться от применения сукцинилхолина
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза сульфасалазина не должна превышать 1,5 г/сутки.
Примечание: *- фармакогенетический тест одобрен FDA **- фармакогенетический тест применяется только в Австралии и Новой Зеландии ^A - препарат в России не зарегистрирован			

Таблица 5

Предсказательные ценности положительного и отрицательного результатов некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фармакологического эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Гипотония, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9	16	97
D-пенцилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена GSTM1	30	87
Изониазид	Полневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	24	94

Примечание: PPV- предсказательная ценность положительного результата
NPV- предсказательная ценность отрицательного результата

Абрамова А.А.

Выбор оптимальной нагрузочной дозы рибофлавина при использовании в клинике внутренних болезней

Актуальность темы. В последние годы в медицинской практике все более широкое применение находят витаминные комплексы. Так как клиническая картина гиповитаминоза не имеет патогномоничных симптомов и гиповитаминоз, как правило, протекает на фоне

другой соматической патологии, контролировать эффективность применения витаминного комплекса без определения содержания витамина в плазме крови достаточно трудно. При лечении гиповитаминозов большое значение имеет доза витаминов.

Цель исследования.9 Изучить фармакокинетические параметры, характеризующие всасывание и выведение витамина В2 у одних и тех же добровольцев без приема витамина (исход) и при приеме витамина В2 в дозах 10, 20, 30 мг в виде монопрепаратов.

Материалы и методы. Проведено исследование у здоровых добровольцев с приемом дозы 10, 20 и 30 мг рибофлавина с интервалом в 1 неделю. Забор образцов крови для построения фармакокинетической кривой витамина В2 производился натощак в 8 час. 30 мин (определение содержания эндогенного уровня), затем через 30 мин, 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов и 6 часов после приема. Для определения концентрации витамина В2 образцы центрифугировались, плазма отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре 35° до проведения определения. Проводилось определение рибофлавина в моче без приема препарата, при приеме в дозе 10,20 и 30 мг. Сбор мочи проводился по интервалам в 4 часа в течение суток после начала исследования. Определялось количество рибофлавина экскретируемое волонтером в течение суток. Количество определение В2 проводили методом ВЭЖХ, прибор Shimadzu (LC-6A, детектор SPД – 6А), колонка диасорб – 130-C16T (4 x 250 мм, 7 мкм), объем петли дозатора 100 мкл. Эльюирование проводили смесью спирта метилового с водой с различным соотношением компонентов и добавлением ион-парных реагентов. Скорость потока - 1 мл в минуту. УФ – детектирование осуществляли при длине волны 254 нм. Испытывались различные методы экстракции витаминов из таблетной массы. Оптимальное разделение витаминов достигнуто в подвижной фазе метанол : вода (50:50) с введением ион-парных реагентов (1,2 мг/мл). Экстракции исследуемых проб целесообразно проводить смесью метанол - вода 1:1, при этом процент экстракции составил 95%. Время анализа составило 25 минут. Прочие компоненты таблеток определению не мешали.

Результаты. Введение здоровым добровольцам витамина В2 в дозах 10, 20 и 30 мг показало, что величина значения максимальной концентрации в плазме крови в диапазоне изученных доз находится в прямой коррелятивной зависимости от количества принятого витамина. Необходимо отметить, что при этом не выявлено прямой коррелятивной зависимости между количеством рибофлавина принятого и количеством рибофлавина экскретируемого в течение суток.

Выводы: 1. Для рибофлавина существует прямая коррелятивная зависимость между величиной принятой дозы в диапазоне 10-30 мг и величиной значения максимальной концентрации в плазме крови здоровых добровольцев. 2. Для рибофлавина не существует прямой коррелятивной зависимости между величиной принятой дозы в диапазоне 10-30 мг и количеством экскретируемого рибофлавина. 3. Количество экскретируемого в течение суток рибофлавина при его приеме в дозе 10 и 20 мг не имеет статистически достоверных отличий. 4. Наиболее оптимальной дозой для лечения гипо- и авитаминоза по витамину В2 в интервале изученных доз является доза 20 мг.

Бердникова Н.Г.

Сравнительное исследование влияния различных вариантов терапии на частоту и тяжесть обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Актуальность темы. В терапии ХОБЛ ведущее значение занимает терапия пролонгированным м-холиноблокатором-Спиривой (тиотропия бромид). Исследования показывают, что лечение Спиривой сопровождается достоверным снижением частоты обострений ХОБЛ (уровень доказательности А). β_2 -агонисты длительного действия, независимо от влияния на бронхиальную проходимость, помимо уменьшения числа обострений, улучшают клинические симптомы и качество жизни больных с ХОБЛ (уровень доказательности В). Эффективность использования ингаляционных кортикостероидов у этих пациентов неодинакова. Регулярное использование ингаляционных стероидов показано

больным с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, сопровождающимся ежегодными обострениями. Комбинация ингаляционных стероидов и β_2 -агонистов длительного действия более эффективна в терапии ХОБЛ, чем использование отдельных компонентов (уровень доказательности А).

Цель. Сравнить влияние Серетида и Спиривы в комбинации с формотеролом на частоту и тяжесть обострения ХОБЛ.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное исследование, длительностью 15 мес., в параллельных группах было включено 54 больных (41-м, 13-ж) в возрасте $61 \pm 6,9$ лет с ХОБЛ тяжелой степени (GOLD, 2004). Пациенты были рандомизированы: I группа-30 больным назначен Серетид $250/25\text{мкг}/2\text{раза}/\text{день}$ (из них ранее 21 принимали ингКС и 8-теопек), II группа-24 пациента назначены Спирива $18\text{мкг}/\text{сут} + \text{формотерол } 9\text{мкг}/2\text{раза}/\text{день}$ (ранее 16-получали атровент и 9-теопек). В качестве терапии спасения все пациенты использовали вентолин в режиме по требованию. Пролонгированные β_2 -агонисты больные до рандомизации не получали. Проведено 4 визита (с интервалом 5 мес.), включающие ФВД; и выявление обострения ХОБЛ.

Результаты. I группа: ОФВ1 V1- $1,22 \pm 0,25$ л, V2- $1,43 \pm 0,18$ л, V3- $1,34 \pm 0,26$ л, V4- $1,31 \pm 0,11$ л (р V1-V4>0,05); II группа: V1- $1,35 \pm 0,18$ л, V2- $1,39 \pm 0,21$ л, V3- $1,43 \pm 0,12$ л, V4- $1,34 \pm 0,16$ л (р V1-V4>0,05). В обеих группах не было достоверного увеличения ОФВ1 к V4.

Количество обострений ХОБЛ до и после исследования	Серетид			Спирива+формотерол		
	Степень обострения ХОБЛ					
	Легкая	средняя	тяжелая	легкая	средняя	тяжелая
за 15 мес. перед V1	3,41±0,2	2,01±0,1	0,82±0,1	2,61±0,1	2,0±0,15	1,01±0,1
через 15 мес. после V4	2,98±0,2	1,82±0,2	0,75±0,1	1,48±0,12	1,3±0,17	0,58±0,1

В I группе выявлено уменьшение обострений ХОБЛ легкой степени ($p<0,05$), во II группе отмечалось снижение числа обострений независимо от степени тяжести ($p<0,05$).

Выводы. Применение комбинации Спиривы с Формотеролом снижает частоту и тяжесть обострений ХОБЛ, значительно не влияя на ОФВ1.

Васильев М.М.

Опыт применения противогриппозной вакцины Инфлювак в больших коллективах.

Актуальность темы. Грипп - это острая инфекция, которая отличается высокой контагиозностью, являясь ежегодно причиной высокой заболеваемости и смертности. Заболеваемость гриппом как и многими другими инфекционными заболеваниями актуальна круглый год. Количество тяжелых осложнений от гриппа возрастает во время эпидемий. Болезнь может поражать 10-20% всего населения и до 40-60% пожилых людей. Ежегодно в мире число случаев тяжелой формы заболевания гриппом может доходить до 3-5 миллионов, а количество летальных исходов составлять 250-500 тыс. Вакцинация является краеугольным камнем профилактики гриппа. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует для лиц из групп высокого риска проводить ее ежегодно, считая это наилучшей и наиболее экономически эффективной стратегией снижения заболеваемости и смертности вследствие гриппа.

Цель. Оценить применение противогриппозной вакцины Инфлювак в большом коллективе.

Материалы и методы. Инфлювак(г) представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. Антигенный состав гриппозной вакцины ежегодно обновляется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

В ноябре 2005 года проведена вакцинация инфлювака 120 сотрудникам НЦ ЭСМП Росздравнадзора. С ноября 2005 г. по февраль 2006 г. проведен анализ всех случаев временной утраты трудоспособности (ВУТ) среди сотрудников НЦ ЭСМП Росздравнадзора.

Результаты. Общее количество сотрудников ВУТ за указанный период составило 134, из них -14 пациентов (10, 44 %) переболевших ОРВИ в указанный период со сроками временной утраты трудоспособности (ВУТ) менее 10 дней из числа вакцинированных инфлюваком. В этой группе не отмечено осложнений в течении заболевания. ОРВИ протекала без высокой гипертермии, интоксикационные симптомы слабо выражены. 59 (44 %) пациентов переболевших ОРВИ в указанный период со сроками временной утраты трудоспособности (ВУТ) менее 10 дней, из числа не вакцинированных от гриппа. Течение ОРВИ не осложнялось, соответствовало легкому, средне тяжелому течению заболевания. У оставшейся части сотрудников подвергшихся анализу - 61 человек (55,56 %) ВУТ составила более 10 дней, что как правило не было связано с ОРВИ (по уходу за ребенком, послеродовый отпуск, бытовые травмы и другое).

Из 120 вакцинированных пациентов перенесли ОРВИ 14 (16,8 %). Из них в легкой форме 12 случаев, в средне - тяжелой форме 2 случая.

Местные реакции при вакцинации - это реакции, которые развивались в месте ввода вакцины, а именно в дельтовидной мышце плеча: болезненность в месте инъекции, покраснение, потепление, припухлость, затруднение движения рукой, уплотнение на месте инъекции, жжение, постоянная боль, образование синяка- 12 случаев (10 %).

Системные реакции при вакцинации обусловлены иммунной реакцией организма на вакцину: головная боль, недомогание, повышенное потоотделение, бессонница, лихорадка и кашель - 5 случаев (6 %).

Выводы. Низкая частота развития нежелательных явлений при введении вакцины Инфлювак подтверждает ее безопасность. По нашим данным в указанный период отмечено значительно меньшее количество заболевших ОРВИ среди вакцинированных по сравнению с не вакцинированным контингентом, заболевание протекало в более легкой форме. Вероятно ежегодная вакцинация инфлюваком в профессиональных коллективах способна существенно снизить заболеваемость ОРВИ и гриппом типа А и В, а так же уменьшить количество дней временной утраты трудоспособности.

Владимиров А.Г., Артамонова М.М.

Состояние функциональной активности СYP 3A4 у больных острым инфарктом миокарда.

Актуальность темы. Инфаркт миокарда во всем мире остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В последние годы стало уделяться большое внимание изучению MEGX - теста, принадлежащего к группе динамических тестов, оценивающих функцию печени. Тест основан на измерении уровня метаболита лидокаина (MEGX), который образуется через окислительное N-деэтилирование системой печеночных цитохромов P-450 3A4 образуется MEGX. В связи с вышеуказанным нам представляется весьма актуальным проведение мониторинга эффективности лечения и прогноза больных осложненного и неосложненного ОИМ с помощью MEGX – теста.

Цель исследования: Оценить состояние СYP 3A4 у пациентов с ОИМ с помощью MEGX - теста.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом острый инфаркт миокарда. Всем пациентам проведено скрининговое лабораторно-инструментальное обследование. Для проведения MEGX-теста всем больным внутривенно в течение 1 минуты вводился лидокаин в дозе 1 мг/кг, разведенный в 5 мл физиологического раствора при поступлении. Перед каждым назначением тестового вещества производились заборы крови из периферической или центральной вены - 0 минута. На 30 минуте с момента инъекции, выполнялись повторные заборы крови из вены отличной от места введения лидокаина. Определение концентрации MEGX проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Концентрация MEGX в исходе вычиталась из последующих значений MEGX, учитывая вероятность сохранения MEGX в крови.

Результаты. В результате исследования были получены различные значения концентраций метаболита лидокаина, что позволило разделить пациентов в группы по уровню концентрации MEGX в крови. Статистический анализ выявил достоверную разницу концентраций MEGX.

Выводы. При проведение данного исследования выявлена различная функциональная активность CYP3A4. У пациентов с признаками ишемического повреждения печени и отсутствия симпатической активации наблюдалась минимальная активность CYP3A4, а также была выделена группа пациентов с повышенной функциональной активностью CYP3A4 у пациентов с неосложненным течением инфаркта миокарда с признаками симпатической активации. Таким образом, проведение MEGX-теста у пациентов с ОИМ необходимо для оптимизации фармакотерапии лекарственными средствами, являющимися субстратами CYP3A4.

Герасимова К.В.

Влияние афобазола на функциональную активность P-450 CYP 3A4

Актуальность. Афобазол – это новый селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Изучение метаболизма нового препарата является весьма актуальным вопросом, так как препарат применяется не только как монотерапия, но и в комплексе с другими препаратами.

Цель. Изучение изменения функциональной активности изофермента цитохрома P450 3A4 при применении в течение 14 дней 30 мг в сутки лекарственного средства Афобазол .

Материалы и методы. В исследование было включено 15 пациентов, в возрасте от 20 до 65 лет, прошедшие клинико-физиологическое обследование и отвечающие критериям включения и исключения. Для клинической оценки тревожного состояния была использована Шкала тревоги Гамильтона (HARS). Исследование длилось 14 дней, в течение которых пациенты принимали препарат Афобазол в дозе 30 мг в сутки. До начала и после курса терапии проводили MEGX-тест. Тестовое вещество MEGX-теста – раствор для инъекций лидокаина, разведенный в 5 мл физиологического раствора, вводили пациентам в виде болюсной внутривенной инъекции (в течение 1-2 минут) в дозе 1мг/кг. Перед введением лидокаина производились отборы крови из периферической вены в количестве 5-7 мл. На 30 минуте с момента инъекции выполнялись повторные отборы крови из вен, отличных от места введения лидокаина. Отборы крови осуществляли в 8-00 часов утра в сухие центрифужные пробирки. Спустя 40 минут пробы крови центрифугировали 10 минут при 3000 об./мин, сыворотку в объеме 1,5 мл переносили в пластиковые пробирки, замораживали и хранили при температуре не выше -20°C до проведения количественного анализа. Концентрацию метаболита лидокаина (MEGX) определяли методом ВЭЖХ. В анализе использовали обращеннофазную хроматографическую колонку C18 Ultrasphere Beckman (5 мкм, 4,6*250 мм). Предел детектирования 1,7 нг/мл.

Результаты. Изучена динамика концентрации MEGX до и после курсового перорального приема 30 мг Афобазола. Статистический анализ не выявил достоверного различия между средними значениями показателей концентраций. При оценке динамики состояния по шкале Гамильтона наблюдается редукция выраженности клинических симптомов тревоги.

Выводы. Применение лекарственного средства Афобазол в терапевтических дозировках (30 мг) на функциональную активность изофермента цитохрома P450 3A4 практически не оказывает влияния.

Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В.

ТРЕБОВАНИЯ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ОПТИЧЕСКОЙ ИЗОМЕРИЕЙ

Актуальность темы. Механизм действия большинства биологически активных веществ заключается в их соединении со специфическими рецепторами. Эти рецепторы обладают определенной пространственной структурой, поэтому избирательное действие соединений,

отличающихся биологической активностью, действующих посредством рецепторных механизмов, зависит от пространственного строения (оптической и геометрической изомерии). У большинства лекарственных препаратов существует взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность действия. Вместе с тем, при химическом синтезе биологически активных соединений с центром оптической асимметрии образуется рацемическая смесь (соотношение энантиомеров 1:1). Однако, неразличимые по своим обычным физическим и химическим свойствам энантиомеры могут резко отличаться друг от друга по физиологическому действию. В мировой практике применения стереоспецифичных лекарств накоплен большой опыт, в том числе и негативный (применение рацемической смеси препарата талидомида). Все эти особенности определили актуальность создания методологии изучения стереоселективных лекарств еще на доклиническом уровне.

Цель исследования. Создание схемы изучения энантиоселективных фармацевтических субстанций в рамках требований к обеспечению качества лекарственных веществ, обладающих оптической изомерией.

Результаты. Выявлены четыре аспекта фармакокинетических различий оптических изомеров. 1. Стереоспецифическое проникновение в организм, зависящее от свойств биологических мембран и наличия специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембранны. 2. Стереоспецифическое связывание тканями. 3. Стереоспецифический метаболизм. 4. Фармакокинетическая интерференция (избирательное торможение или активация метаболизма одного из энантиомеров). Составлена схема изучения стереоспецифичных лекарственных веществ, включающая еще на стадии доклинических исследований сравнительный анализ индивидуальных энантиомеров по фармакологической активности, токсичности, фармакокинетике и фармакодинамике.

Выводы. Знание влияния стерических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики, фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров. Эти требования необходимо закрепить в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

Головина О.В.

Терапевтические возможности лечения препаратом логимакс у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст.

Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата логимакс у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст.

Материалы и методы. Исходно было обследовано 30 человек с артериальной гипертензией (АГ) 11-111 ст. в возрасте от 50 до 80 лет, из них мужчин -15(50%) , женщин -15(50%) , пациентов с АГ 11 ст-15(50%) , пациентов с АГ 111 ст-15 (50%) , средние цифры артериального давления (АД) -170/104 мм рт.ст по данным общеклинического исследования, по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД)АД среднее за сутки – 142/90мм рт.ст.

Исходно пациенты получали по 1 таблетке препарата логимакс в день, при недостижении критериев эффективности через 1 месяц, по 2 таблетки (критерии эффективности АД< 140/90 мм рт. ст.). Всем пациентам проводились общеклинические исследования, АД-мониторирование с помощью комплекса «Meditek», Венгрия до начала лечения и через 24 недели терапии препаратом логимакс.

Результаты. Целевой уровень АД через 1 месяц терапии достигнут у 20(67%) пациентов, не достигнут у 5 (16%) пациентов (из них у 4 (80%) пациентов целевой уровень АД

достигнут при приеме 2 таблеток препарата на 8 неделе, у 5 (16%) пациента целевой уровень АД не достигнут). По данным СМАД АД среднее у пациентов прошедших курс терапии препаратом логимакс через 24 недели наблюдения составило – 124/ 75 мм рт.ст., т.е отмечено достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД.

Из побочных явлений отмечались отеки лодыжек у 4 пациента.

Выводы. Использование препарата логимакс в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии 11-111 ст. продемонстрировало высокую эффективность и отличную переносимость.

Демченков Ю.Я., Муслимова О.В., Шапченко А.В., Левчук И.П., Борисов В.Г.

Противоотечная терапия сердечной недостаточности у больных старческого возраста

Актуальность темы. Распространенность сердечной недостаточности в возрастной группе старше 80 лет составляет более 10%. В связи с увеличением продолжительности жизни, доля лиц в возрасте после 80 лет увеличивается с каждым годом. Поэтому совершенствование лечения сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста не теряет своей актуальности.

Современная медикаментозная терапия сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста включает в себя диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, бета-блокаторы, антиагрегантные и антиадгезивные препараты и др.

Несмотря на большое количество работ, посвященных сердечной недостаточности, у этой группы больных постоянно встречаются нестандартные ситуации, такие, как низкое артериальное давление, особенно по утрам, брадикардия, нестабильная выделительная функция почек, лимитирующие получение положительного результата лечения.

Цель. Анализ эффективности диуретической терапии у лиц старческого возраста на фоне комбинированного лечения указанными выше группами препаратов.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 96 больных сердечной недостаточностью II и III функциональных классов (NYHA) от 80 до 88 лет (средний возраст 83 года 3 месяца). Женщин – 18, мужчин 78. До лечения средний пульс – 76, среднее АД – 140 и 85 мм рт ст. Через 27 дней пульс равнялся 70 в минуту, АД – 130 и 70 мм рт ст.

Больных разделили на 4 группы по 24 человека. Первой группе назначался фуросемид в дозе 40 мг через 2 дня утром. Второй группе давался гипотиазид по 100 мг утром через 2 дня. Пациенты третьей группы получали фуросемид по 40 мг и вероширон 25 мг ежедневно. Четвертой группе из мочегонных давался гипотиазид по 100 мг через 2 дня и вероширон ежедневно.

Результаты. Хороший результат составил в I группе 67%, во II - 68,5%, в III 81,5%, в IV 84,5 %.

В первой группе эффективный диурез наблюдался до 18 дней, во второй – до 21 дня, в третьей группе - до 27 дней, в четвертой – также 27 дней. Гипотония (АД утром – 110\60, 100\60 мм рт ст) к восьмому дню отмечена в первой группе у 5-ти человек (20,8%), во второй – у трех пациентов (12,5%), в третьей группе – у шести пациентов (25%), в четвертой группе – у трех человек (12,5%). Наибольший суточный диурез (но не превышающий больше, чем в два раза исходные цифры) фиксировался в I и IV группах и в первой половине лечения. Брадикардия в процессе лечения не была зарегистрирована.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать выводы, что применение гипотиазида для лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старческого возраста предпочтительнее фуросемида, так как он реже вызывает гипотонию, мочегонный эффект его более мягкий, но сохраняется дольше. Намечающаяся рефрактерность сердечной недостаточности блокируется присоединением верошипиона.

С увеличением разовой дозы диуретиков выше указанных не достигается параллельное возрастание диуреза, возможно, объясняемое возрастными изменениями самих почек.

Дальнейшее наблюдение за указанными больными показало нестойкость компенсации сердечной недостаточности.

Демченкова Е.Ю.

Новый метод определения антиоксидантной активности лекарственных средств.

Актуальность. Известно, что под влиянием на организм человека неблагоприятных экологических факторов, повышенных физических и эмоциональных нагрузок, а также при длительных заболеваниях и в процессе старения свободно-радикальное окисление в организме активизируется. Защитная антиоксидантная система перестает справляться со своей функцией регулятора содержания свободных радикалов и вследствие этого возникает цепная реакция с накоплением в организме избыточного количества активных радикалов – развивается синдром переоксидации, что требует применения лекарственных средств обладающих антиоксидантными свойствами. У различных лекарственных средств существует большая вариабельность антиоксидантной активности, а, следовательно, необходимо определять антиоксидантную активность каждого испытуемого лекарственного средства.

Цель. Оценить антиоксидантную активность лекарственных средств для их рационального применения.

Методы. Новый инструментальный амперометрический метод оценки антиоксидантных свойств, в основе которого заложен электрохимический процесс окисления действующих веществ содержащихся в лекарственном препарате (анализатор антиоксидантной активности «ЦветЯзуа 01-АА»).

Результаты. Определены антиоксидантные средства лекарственных препаратов «Силимар» - 0,29 мг/г, «Бонджигар» - 0,29 мг/г и «Мексидол» - 1,65 мг/г, лекарственного растительного сырья с гепатопротекторными свойствами листья мяты перечной - 15,96 мг/г, трава репешка обыкновенного - 11,09 мг/г, цветки пижмы обыкновенной- 4,55 мг/г, плоды шиповника майского - 3,06 мг/г, цветки бессмертника песчаного - 2,84 мг/г, семена расторопши пятнистой - 2,91 мг/г, корневища аира болотного- 2,25 мг/г, трава полыни горькой- 1,57 мг/г, столбики с рыльцами кукурузы - 0,33 мг/г.

Выводы. Таким образом, наибольшей антиоксидантной активностью обладает: из синтетических препаратов обладает «Мексидол», из лекарственных средств – «Бонджигар», а из лекарственного растительного сырья с гепатопротекторными свойствами листья мяты перечной.

Демченкова Е.Ю., Чистяков В.В.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ВЕРАПАМИЛА

Актуальность темы. В настоящее время ужесточается контроль за оборотом субстанций на мировом рынке. В ряде случаев терапевтическая (клиническая) неэквивалентность при производстве генериков (воспроизведенных лекарственных препаратов) во многом определяется их фармакокинетической неэквивалентностью, которая, в свою очередь, зависит от фармацевтических факторов.

Некоторыми фирмами выпускаются более 10 сортов аспирина, 4 сорта парацетамола, 5 сортов аскорбиновой кислоты и т.д. Эти сведения не всегда известны предприятиям, закупающим субстанции. Вместе с тем, физико-химическое состояние субстанции лекарственного соединения оказывает значительное влияние на его биологическую активность. Известна способность химических соединений иметь различную структуру, характеризующуюся в каждом конкретном случае специфической совокупностью свойств. Геометрическая форма и состав образующихся кристаллов существенно зависят от характера растворителя, скорости кристаллизации, температуры процесса, от примесей, величины

давления и других факторов (30-60% сульфаниламидов, 70% барбитуратов полиморфны, 1/3 всех органических соединений имеет, по крайней мере две кристаллические формы).

Фармакопейные статьи не отражают тонкостей относительно изменения синтеза лекарственных субстанций. Поэтому для оценки свойств генериков необходима серьезная экспертиза исходных субстанций. При этом необходимо использовать широкий спектр методов аналитической химии и физики, включая физику твердого тела (энантиомерный состав, полиморфизм, свойства кристаллов).

Цель исследования. Сравнить кристаллические свойства субстанций блокатора кальциевых каналов верапамила различных производителей.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали 6 субстанций верапамила различных производств. Для исследования свойств и формы кристаллических субстанций применяли такие методы, как X-Ray Powder diffraction (получение рентгеновских дифрактограмм), дифференциальная сканирующая колориметрия, инфракрасная Фурье-спектрометрия, оптическая и электронная микроскопия.

Результаты. Получены рентгеновские дифрактограммы, термограммы, ИК-Фурье спектры и снимки оптической микроскопии шести субстанций препарата верапамила. Проведен сравнительный анализ полученных данных. Не выявлено достоверных различий в спектральных характеристиках сравниваемых субстанций. Вместе с тем, при использовании оптического микроскопа с 400-кратным увеличением показаны различия в размерности и агломерации кристаллов сравниваемых субстанций верапамила.

Выводы. С использованием таких физических методов, как «порошковый» рентген, дифференциальная сканирующая колориметрия, инфракрасная Фурье-спектрометрия, оптическая микроскопия показана возможность изучения качества твердых субстанций по показателям кристалличности, размера и агломерации фармацевтических субстанций.

Добровольский О.В., Сереброва С.Ю.

Влияние Нексиума на уровень pH пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке у больных с гиперацидным гастритом, эрозивным эзофагитом и обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Актуальность. Учитывая множество факторов, влияющих на уровень pH в пищеводе, разных отделах желудка и двенадцатиперстной кишки (интенсивность кислотопродукции, размеры кислотообразующей зоны, декомпенсация ощелачивания в антральном отделе желудка с забросом кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку, дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюкс) и pH, оптимальный для заживления дефектов слизистых оболочек тех или иных участков гастродуodenального тракта, для оценки фармакодинамического эффекта препарата - блокатора кислотопродукции важна «поэтажная» оценка исходных значений и динамики pH при различных вариантах патологии. Одним из наиболее современных представителей ингибиторов протонной помпы является эзомепразол (Нексиум), изучение влияния его на пристеночный pH различных участков слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляется высокоактуальным.

Цель. Определить влияние Нексиума на уровень пристеночного pH в различных отделах гастродуodenального тракта у пациентов с гиперацидным гастритом, эрозивным эзофагитом и обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 12 пациентов с гиперацидным гастритом, 12 пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 12 больных с эрозивным эзофагитом. Оценка пристеночного уровня pH средней и нижней 1/3 пищевода, тела и антрального отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки проводилась до и после двухнедельного приема Нексиума (20 мг/сут) методом эндоскопической pH-метрии с помощью аппарата Ацидогастрометр АГМ – 03, «Исток-Система», Россия.

Результаты. До начала лечения у пациентов с гиперацидным гастритом в средней и нижней 1/3 пищевода, теле и антравальном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки уровни пристеночного pH были $4,8 \pm 0,7$; $4,6 \pm 0,7$; $1,4 \pm 0,3$; $3,2 \pm 0,5$ и $5,4 \pm 0,4$ соответственно. После лечения значения pH в этих отделах составили $7,4 \pm 0,4$; $7,2 \pm 0,3$; $5,9 \pm 0,7$; $7,3 \pm 0,6$ и $7,6 \pm 0,3$ соответственно. Различия pH были статистически значимыми во всех исследуемых участках желудочно-кишечного тракта, $p < 0,0001$. До начала лечения у пациентов с эрозивным эзофагитом уровень пристеночного pH в средней и нижней 1/3 пищевода, теле и антравальном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки составил $2,2 \pm 0,5$; $1,4 \pm 0,4$; $1,1 \pm 0,3$; $1,7 \pm 0,6$ и $3,7 \pm 1,3$ соответственно. При сравнении исходных значений pH с таковыми в группе больных с гиперацидным гастритом имелись статистически достоверные различия в средней и нижней 1/3 пищевода ($p < 0,0001$), теле ($p < 0,05$), антравальном отделе ($p < 0,0001$) желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки ($p < 0,001$). После лечения в указанных отделах желудочно-кишечного тракта уровни pH были $7,3 \pm 0,7$; $7,0 \pm 0,6$; $6,1 \pm 0,5$; $7,4 \pm 0,4$ и $7,8 \pm 0,4$. Повышение pH на фоне двухнедельного применения Нексиума было статистически достоверным во всех изучаемых отделах ($p < 0,0001$). При сравнении результатов лечения Нексиумом в группах больных с гиперацидным гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишкой статистически достоверных различий не наблюдалось. В группе больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки до начала лечения в средней и нижней 1/3 пищевода, теле и антравальном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки уровни пристеночного pH были $4,6 \pm 0,8$; $4,5 \pm 0,7$; $1,0 \pm 0,4$; $1,5 \pm 0,8$ и $3,1 \pm 0,7$ соответственно. Наблюдались статистически достоверные различия pH при сравнении с группой пациентов с гастродуоденитом в теле ($p < 0,05$), антравальном отделе ($p < 0,001$) желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки ($p < 0,0001$) и при сравнении с группой больных с эрозивным эзофагитом ($p < 0,0001$). После лечения уровни pH в изучаемых отделах желудочно-кишечного тракта составили $7,5 \pm 0,6$; $7,5 \pm 0,5$; $5,8 \pm 0,6$; $7,0 \pm 0,6$ и $7,4 \pm 0,5$ соответственно. Следовательно, на фоне применения Нексиума также произошло статистически достоверное повышение pH во всех изучаемых отделах желудочно-кишечного тракта. Статистически достоверных различий pH после лечения с другими с гиперацидным гастритом и эрозивным эзофагитом не наблюдалось.

Выводы. Нексиум – высокоеффективный препарат для лечения больных с гиперацидным гастритом, эрозивным эзофагитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, обеспечивающий продолжительную блокаду кислотопродукции и высокое защелачивание пристеночного pH в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке.

Жукова О.В.

Терапевтические возможности лечения препаратом тарка у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата тарка у больных с артериальной гипертензией 11-111 ст.

Материалы и методы. Было обследовано 31 человек с артериальной гипертензией(АГ) 11-111 ст. в возрасте от 54 до 77 лет, из них мужчин -14(45%) , женщин -16(55%) , пациентов с АГ 11 ст -18 (58%) , пациентов с АГ 111 ст-13 (42%) , средние цифры артериального давления (АД) – 168/94 мм рт.ст по данным общеклинического исследования, по данным суточное мониторирование артериального давления (СМАД) АД среднее за сутки – 132/90 мм рт.ст.

Исходно пациенты получали по 1 таблетке препарата тарка в день, при не достижении критериев эффективности, через 1 месяц по 2 таблетки (критерии эффективности АД< 140/90 мм рт. ст.). Всем пациентам проводились общеклинические исследования, АД-мониторирование с помощью комплекса «Meditek», Венгрия до начала лечения и через 24 недели терапии препаратом тарка.

Результаты. Целевой уровень АД через 1 месяц терапии достигнут у 14(45%) пациентов, не достигнут у 16(55%) пациентов (из них у 9 (56%) пациентов целевой уровень АД достигнут при приеме 2 таблеток препарата на 8 неделе, у 7(44 %) пациента целевой уровень АД не достигнут). По данным СМАД АД среднее у пациентов прошедших курс терапии препаратом тарка через 24 недели наблюдения составило - 120/ 72 мм рт.ст., т.е. отмечено достоверное снижение как систолического АД, так и диастолического АД.

Побочных эффектов у пациентов при приеме препарата не наблюдалось.

Выводы. Использование препарата тарка в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии 11-111 ст. продемонстрировало высокую эффективность и отличную переносимость.

Загорская В.Л.

Клинико-фармакологические аспекты изучения полиморфизма гена VKORC1, кодирующего витамин-К-эпоксидредуктазу.

Актуальность темы. В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные изучению ассоциаций между носительством аллелей различных генов и эффективностью и безопасность непрямых антикоагулянтов, которые продемонстрировали высокую эффективность в мультицентровых контролируемых исследования в плане снижения риска тромбоэмбологических осложнений у широко круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Перспективным представляется использование результатов подобных исследований для индивидуализации фармакотерапии непрямыми антикоагулянтами. И если значение полиморфизма CYP2C9 изучено хорошо, то полиморфизм VKORC1, кодирующего молекулу-мишень непрямых антикоагулянтов, изучен недостаточно.

Цель исследования. Проанализировать клинические исследования исследования посвященные изучению ассоциаций между полиморфизмом гена VKORC1 и эффективностью и безопасность непрямых антикоагулянтов .

Материалы и методы. Было проанализировано 16 исследований, найденных в PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Pager&DB=pubmed>) с 2004 по 2006 год.

Результаты. Наиболее репрезентативные группы пациентов (более 100 человек) были сформированы только в 2 исследованиях: Harrington и соавт. (2005) и D'Andrea и соавт. (2005). В остальных 14 исследованиях включалось небольшое количество пациентов. Harrington и соавт. (2005) наблюдали 820 пациентов, принимающих варфарин, из них у 4 подобранныя суточная доза варфарина составляла 25 мг и более. У 3 пациентов равновесная концентрация варфарина в плазме крови была в пределах терапевтического диапазона (0,7-2,3 мг/л). Один пациент оказался гетерозиготным носителем замены G196→A. Кроме того, у пациента выявлена высокая равновесная концентрация варфарина (5,7 мг/л). Эта замена была также выявлена у 2 членов его семьи, которым не назначался данный препарат (авторы не уточняют степень родства). У других пациентов, принимавших варфарин, данная замена найдена не была. Полиморфный маркер G196A представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего VKORC1, гуанина на аденин в положении 196, в результате чего происходит замена в аминокислотной последовательности VKORC1 валина на метионин в положении 66 (Val66Met). Авторы предполагают, что у носителей варианта 196A должна наблюдаться высокая активность витамина-К-эпоксидредуктазного комплекса, приводящая к кумаринорезистентности. Очевидно, что выявление одного пациента с кумаринорезистентностью, несущего замену G196→A в гене VKORC1, еще не доказывает наличие ассоциации. Поэтому необходимо проведение клинических исследований с участием большего числа больных с кумаринорезистентностью и с изучением фармакокинетики варфарина у этих пациентов. Однако изменения в гене VKORC1 могут приводить не только к повышению подобранных доз варфарина, но и к понижению. D'Andrea

и соавт. (2005) изучали влияние более распространенного полиморфного маркера C1173T гена VKORC1 на режим дозирования варфарина у 147 пациентов. Полиморфный маркер C1173T представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена VKORC1 цитозина на тимин в положении 1173 в (инtron 1), что приводит к снижению экспрессии. Оказалось, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сутки, у пациентов с CT генотипом – 4,8 мг/сутки, у пациентов с TT генотипом – 3,5 мг/сутки. При этом различия оказались статистически достоверными. Rieder и соавт. (2005) из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили 5 главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: группа низких доз варфарина (группа А, включающая гаплотипы H1 и H2) и группа высоких доз варфарина (группа В, включающая гаплотипы H7, H8 и H9). Так у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составили $2,7 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом AB – $4,9 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом BB – $6,2 \pm 0,3$ мг/сутки ($p < 0,001$). Авторы показали, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена VKORC1. При этом происходит снижение содержания VKORC1 в гепатоцитах, что может объяснить более низкие дозы варфарина, необходимые для данной категории пациентов. У пациентов с генотипом BB наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, и, следовательно, этим пациентам необходима более высокая доза варфарина.

Выводы. Результаты исследований клинического значения полиморфизма гена VKORC1 противоречивы и требуют уточнения в клинических исследованиях с включением представительных групп пациентов.

Золкина И.В., Кондратенко С.Н.

Особенности фармакокинетики пирацетама и пентоксифиллина в биологических жидкостях.

Актуальность темы. В настоящее время в России и других странах мира проводятся исследования по изучению динамики распределения лекарственных средств в различных биологических жидкостях (плазма, слюна, моча и т.д.). Слюна, как объект исследования, представляет особый интерес для фармакокинетиков в связи с простотой и неинвазивностью отбора проб для анализа. Обнаруженная для некоторых лекарственных препаратов прямая зависимость между их содержанием в слюне и плазме позволяет использовать слюну для фармакокинетических и биофармацевтических исследований.

Цель исследования. Выяснение возможности определения фармакокинетических параметров пирацетама и пентоксифиллина по их концентрациям в слюне.

Материалы и методы. 12 здоровых добровольцев натощак принимали 2 таблетки препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина («Balkanpharma», Болгария). Концентрацию пирацетама в плазме крови и слюне добровольцев определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектором при длине волны 206 нм. Изолирование пирацетама из биожидкостей осуществляли путем его экстрагирования смесью «хлороформ-изопропанол» (70:30). Предел детектирования пирацетама составил 100 нг/мл биожидкости.

9 здоровых добровольцев натощак принимали препарат Трентал («Авентис Фарма Лтд.», Индия) в дозе 200 мг(2 таблетки). Концентрацию пентоксифиллина в плазме крови и слюне добровольцев определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектором при длине волны 280 нм. Изолирование пентоксифиллина из биожидкостей осуществляли путем его экстрагирования хлороформом. Предел детектирования пентоксифиллина составил 20 нг/мл биожидкости.

Полученные данные распределения пирацетама и пентоксифиллина в плазме крови и слюне добровольцев анализировали модельно-независимым методом.

Результаты. По усредненным данным пик концентрации пирацетама в плазме ($21,14 \pm 0,94$ мкг/мл) достигался через 1 час после приема препарата, а в слюне ($7,23 \pm 1,12$ мкг/мл) достигался через 2 часа после приема препарата. Через 12 часов после приема препарата пирацетам обнаруживался в количестве $2,75 \pm 0,41$ мкг/мл и $0,8 \pm 0,15$ мкг/мл соответственно в плазме и слюне. По полученным данным была проведена оценка корреляционной зависимости между средними значениями концентраций пирацетама в плазме крови и в слюне. Коэффициент корреляции между средними значениями концентраций пирацетама составил 0,7008. Коэффициент вариации фармакокинетических параметров, рассчитанных по данным в плазме крови, составил 2,6-35%, а по данным в слюне – 15,8-42,5%. Выявлена средняя степень линейной корреляции ($r=0,480$) между средними фармакокинетическими параметрами пирацетама в плазме и слюне.

По усредненным данным пик концентрации пентоксифиллина в плазме (256 ± 52 нг/мл) и слюне (222 ± 40 нг/мл) достигался через 2 часа после приема препарата. Через 6 часов после приема препарата пентоксифиллин обнаруживался в количестве 36 ± 18 нг/мл и 17 ± 5 нг/мл соответственно в плазме и слюне. По полученным данным была проведена оценка корреляционной зависимости между средними значениями концентраций пентоксифиллина в плазме крови и в слюне. Выявлена высокая степень линейной корреляции ($r=0,9308$) между средними значениями концентраций пентоксифиллина в плазме и слюне. Коэффициент вариации фармакокинетических параметров, рассчитанных по данным в плазме крови, составил 20-70%, а по данным в слюне – 20-50%. Фармакокинетические параметры пентоксифиллина, рассчитанные по его концентрациям в плазме и слюне добровольцев статистически достоверно не различаются. Коэффициент корреляции между средними фармакокинетическими параметрами составил 0,9859.

Выводы. Доказана возможность использования слюны при изучении фармакокинетики пентоксифиллина. Из-за различий в динамике распределения пирацетама в плазме крови и слюне, можно сделать вывод, что слюну нельзя рекомендовать в качестве биоматериала при изучении фармакокинетики пирацетама.

Иванова Е.В.

К биотрансформации и фармакокинетике пиримидинов

Актуальность темы. Осложнения, возникающие при применении пиримидинов (стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, алопеция, лихорадка, снижение веса, диарея, мозжечковая атаксия, сопор и др.) сопровождаются у некоторых больных высокими концентрациями в моче урацила и тимицина, а в крови – метаболитов пиримидина. По-видимому, причиной развития осложнений при лечении пиримидинами является наследственная низкая активность ДПДГ. Diasio и соавт. (1988) показали, что низкая активность ДПДГ наследуется по аутосомному рецессивному типу.

Цель исследования. Изучить биотрансформацию и фармакокинетику пиримидинов на примере утоплекса (уридуна) в эксперименте на мышах.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на белых нелинейных крысах-самцах весом 150-200 г. Животные содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животные были разделены на две группы: контроль и группа животных, которым вводился препарат утоплекс в дозе 12 мг/кг внутрибрюшинно. Забор крови производили через 15 и 30 минут после введения, а также через 6 часов, с целью определения концентрации препарата в крови. Для определения концентрации препарата в мозге животных декапитировались.

Результаты. Анализируя связи фармакокинетики и фармакодинамики уридуна нами обнаружено, что при внутрибрюшинном введении крысам уридуна в дозе 12 мг/кг максимальная концентрация его в крови отмечалась через 15 мин. после введения и достигала $115,33 \pm 3,2$ мкг/мл. Максимальная концентрация уридуна в свободной форме в мозге наблюдалась на 30 минуте после введения и составляла $3,65 \pm 0,69$ мкг/г ткани.

Наибольшее накопление химически связанного уридина наступало значительно позже – через 6 часов после введения и достигало $2,7 \pm 0,19$ мкг/г ткани.

Для выявления степени связи между показателями различных типов исследований использовали вычисление коэффициента корреляции и параметров уравнения линейной регрессии для параметрических показателей, а для выявления связи между непараметрическими характеристиками применялся коэффициент ассоциации Юла в рамках четырехпольной статистической таблицы.

Одной из важных характеристик при анализе ФК веществ является их клиренс, поскольку он является интегральной характеристикой процессов элиминации препаратов из организма. Следует отметить, что клиренс уридина из плазмы крови составлял 0,615 л/час-кг.

По величине наблюдаемого эффекта (Е) две компоненты (Е1 и Е2) эффекта были рассчитаны с помощью использования программы нелинейной регрессии НР, которая позволила получить соответствующие параметры C1, Emax1, C2, Emax2. Таким образом, концентрация препарата в плазме крови, соответствующая 50% максимального эффекта (Css50) для эффекторного центра, описывающего уменьшение эффекта, составила Е1 = 449,17 и C1 50% = 5,390 мкг/мл, а для эффекторного центра, приводящего к увеличению эффекта с помощью согласования ФК и ФД данных программой НР и составила Е2 = 377,85 и C2 50% = 2,02 мкг/мл.

Выводы. Установлена константа скоростей поглощения уридина из места введения (ka) в плазму крови после внутрибрюшинного введения, которая составила 7,23 1/ч. Клиренс уридина составил 0,615 л/(час кг).

Исакова Ж.О., Казаков Р.Е., Игнатьев И.В., Сычев Д.А.

Частота встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов

Актуальность темы. Изофермент цитохрома P450 2D6, продукт гена CYP2D6, принимает участие в метаболизме более 20% лекарственных средств (ЛС), включая амитриптилин, амфетамин, кодеин, карведилол, метопролол и др. Активность данного фермента зависит от генотипа и может быть нормальной, сниженной (вследствие делеции гена, сдвига рамки считывания либо нарушения сплайсинга), а также повышенной (вследствие дупликации гена). Нуклеотидная замена G1846A (аллельный вариант CYP2D6*4) приводит к нарушению сплайсинга и к образованию неактивного продукта. Гетерозиготы 1846AG могут иметь сниженную ферментативную активность, в то время как гомозиготы 1846AA характеризуются полным ее отсутствием. У таких лиц при фармакотерапии ЛС, являющимися субстратами цитохрома P450 2D6, в крови происходит повышение концентрации ЛС и увеличивается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Для эффективной и безопасной фармакотерапии необходим учет генотипа CYP2D6 при назначении соответствующих ЛС. Частота встречаемости аллельного варианта 1846A зависит от расовой и этнической принадлежности. У европеоидов частота встречаемости 1846A достигает 11-20%, тогда как у большинства монголоидов – от 0,3% до 1,2%.

Цель. Определить частоту встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов.

Материалы и методы. Результаты. Используя метод ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), мы изучили частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов. В исследовании приняли участие 100 здоровых добровольцев. Частоты встречаемости генотипов составили, соответственно: GG – 93%, GA – 5% и AA – 2%. Частота встречаемости аллельного варианта 1846G составила 95,5%, а 1846A (CYP2D6*4) – 4,5%. Выявленная нами частота встречаемости функционально-дефектного аллеля 1846A у казахов

занимает промежуточное положение, значительно превышая частоту встречаемости данного аллеля у ряда монголоидов (японцев, китайцев, малайцев), но меньше, чем у европеоидов.

Интересно, что схожую с казахами частоту встречаемости аллеля *1846A* имеют многие монголоиды Севера: чукчи (7%), эвенки (6%) [наши данные], ненцы (7%) [Duzhak et al., 2000] и инуиты (7,5%) [Jurima-Romet et al., 1997].

Выводы. Таким образом, из наших данных следует, что по частотам встречаемости аллельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* этнические казахи значительно отличаются от европеоидов и большинства монголоидов и близки к северным монголоидам. Полученные результаты могут быть использованы при разработке и внедрении фармакогенетических тестов, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии, а также при составлении региональных фармакогенетических программ.

Игнатьев И.В., Казаков Р.Е., Сычев Д.А.

Полиморфный маркер *C1236T* гена *MDR1* не ассоциирован с развитием симптомов гликозидной интоксикации у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, принимающих дигоксин

Актуальность темы. Субстрат гликопroteина-Р, дигоксин, широко применяется в клинической практике в течение более чем 200 лет. Данное ЛС назначается пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с постоянной формой мерцательной аритмии (ПФМА), эффективность его доказана в мультицентровом исследовании DIG. Являясь ЛС с узкой терапевтической широтой, дигоксин вызывает НЛР в виде гликозидной интоксикации в 10-30% случаев [Bertilsson, Kalow, 1993]. Мы изучали группу больных с ПФМА, которым была показана терапия дигоксином. Симптомы гликозидной интоксикации (снижение аппетита, тошнота, рвота, желудочковая экстрасистолия) были выявлены у 26 пациентов (25%).

Цель. Ранее нами была показана ассоциация полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с развитием симптомов гликозидной интоксикации у данной группы больных [Игнатьев с соавт., 2005]. Поскольку имеются данные ряда зарубежных авторов [Kajinami et al., 2004; Asano et al., 2003] о неравновесии по сцеплению между маркерами *C1236T* и *C3435T*, мы решили проверить наличие ассоциации маркера *C1236T* с развитием симптомов гликозидной интоксикации у больных с ПФМА, принимающих дигоксин.

Результаты. Частоты встречаемости аллелей и генотипов по полиморфному маркеру *C1236T* в группах больных с симптомами гликозидной интоксикации и без таковых достоверно не различались между группами (20% vs. 35%, P=0,55 для генотипа *CC*, 65% vs. 50%, P=0,61 для генотипа *CT* и 15% vs. 15%, P=2,00 для генотипа *TT*).

Выводы. Наши данные свидетельствуют о том, что клиническая значимость полиморфных маркеров имеет межэтнические различия, что необходимо учитывать при проведении клинических испытаний и разработке региональных рекомендаций для фармакотерапии.

Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К.

Особенности всасывания некоторых лекарственных средств у больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Актуальность темы. В настоящее время широко изучены фармакокинетика и биодоступность различных лекарственных средств (ЛС) у здоровых добровольцев и у больных патологией сердечно-сосудистой, бронхо-легочной системы, сахарным диабетом, на коррекцию функций которых рассчитаны эти фармакопрепараты. Разработаны и общепризнаны принципы фармакотерапии таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит

и болезнь Крона. Однако эти данные по клиническому применению лекарственных средств не учитывают возможности одновременной патологии нескольких органов и систем.

Цель исследования. Изучение особенностей абсорбции и фармакокинетики ЛС, отличающихся по химическому строению и фармакологическому действию, у больных с гастродуоденитом (ГД), язвенной болезнью 12-перстной кишки (ЯБДК) и хроническим неспецифическим воспалением толстого кишечника (ХНВТК).

Материалы и методы. В исследование было включено 320 лиц, из них 208 мужчин (65%) и 112 женщин (35%). В контрольную группу были включены 76 практически здоровых лиц, 32 больных гипертонической болезнью, 8 больных ишемической болезнью сердца и 22 больных хроническим бронхитом. Вторую группу составили 43 больных ЯБДК. В третью группу были включены больные с воспалительными заболеваниями ЖКТ: 53 больных ГД и 86 больных с ХНВТК. Концентрацию омепразола, лансопразола, ранитидина, квидитена, ацебутолола, пропранолола, форидона, новокаинамида, теофиллина, глибенкламида и фуросемида в плазме крови пациентов определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ.

Результаты. Фармакокинетические параметры изученных ЛС у больных ГД, ЯБДК, ХНВТК статистически достоверно отличаются от таковых у лиц контрольной группы. Выявлено, что усиление абсорбции ЛС (лансопразола и омепразола у больных ГД, квидитена и эуфиллина у больных ХНВТК, теопека у больных ГД и ХНВТК) приводит не только к повышению C_{max} и $AUC_{0-\infty}$, но и к снижению Cl_t , при этом V_z снижается или существенно не меняется. Ухудшение всасывания ЛС (лансопразол и квидитен у больных ЯБДК, ацебутолол у больных ХНВТК, ранитидин у больных ЯБДК и ХНВТК) приводит к значительному снижению C_{max} и $AUC_{0-\infty}$, отчетливому повышению Cl_t и V_z .

Выводы. Фармакокинетика ЛС зависит от структурно-функционального состояния слизистой оболочки ЖКТ. Абсорбция ЛС через воспаленные мембранны зависит от физико-химических свойств лекарственных средств. Особенности абсорбции при определенной патологии ЖКТ должны изучаться для каждого ЛС. У больных с сопутствующими заболеваниями ЖКТ требуется коррекция режима дозирования ряда общетерапевтических ЛС.

Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К., Ковачевич И.В.

Особенности фармакокинетики фуросемида и фурезиса в условиях антиортостатической гипокинезии

Актуальность темы. В настоящее время установлено, что на фармакокинетику лекарственных средств оказывает существенное влияние множество факторов: сопутствующие заболевания, прием пищи, пол, возраст, двигательная активность пациентов. Однако недостаточно изучено влияние антиортостатической гипокинезии на фармакокинетику и биодоступность большинства фармакопрепаратов.

Цель исследования. Изучить фармакокинетику фуросемида после однократного перорального приема препаратов Фуросемид и Фурезис композитум в обычных условиях жизнедеятельности человека и при антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

Материалы и методы. В исследование было включено 10 практически здоровых лиц (мужчины в возрасте от 24 до 50 лет), которых разделили на две группы. Одна группа здоровых добровольцев (6 человек) принимала таблетки Фуросемид в дозе 40 мг, а другая (6 человек) – таблетки Фурезис композитум, содержащие 40 мг фуросемида и 50 мг триамтерена. У двух добровольцев изучали фармакокинетику двух препаратов: и Фуросемида и Фурезиса композитум. Добровольцы принимали препараты однократно утром натощак. Кровь для анализа отбирали до и через 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 и 8 часов после приема препарата. Стандартный завтрак добровольцы получали через 4 часа после приема препарата. Повторное исследование – в условиях АНОГ – проводилось через 4 дня по идентичной схеме. Концентрацию фуросемида в плазме крови добровольцев определяли

методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. Полученные данные анализировали модельно-независимым методом с помощью программы M-IND.

Результаты. Установлено, что фармакокинетические параметры Фуросемида в обычных наземных условиях и в условиях АНОГ статистически достоверно не различаются, а для препарата Фурезис композитум были обнаружены статистически достоверные различия: в условиях АНОГ C_{max} ниже на 22,8 %, $AUC_{0-\infty}$ – на 24,3 %. У всех добровольцев в условиях АНОГ наблюдалась также тенденция увеличения Cl_t (с 62±10 до 95±24 л/ч) и укорочения $T_{1/2}$ (с 0,3±0,1 ч до 0,1±0,02 ч). Эти различия статистически недостоверны, по-видимому, из-за того, что группа испытуемых мала. Относительная биодоступность фуросемида после приема препарата Фурезис композитум в условиях АНОГ по сравнению с обычными наземными условиями составляет 74,4±8,6%, а отношение максимальных концентраций – 75,3±11,8%, т.е. относительная биодоступность Фурезиса композитум статистически достоверно ниже в условиях АНОГ. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров Фуросемида и Фурезиса композитум показал, что C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, MRT, $T_{1/2}$ статистически достоверно ниже, а Cl_t – выше для Фурезиса композитум как в условиях обычной жизнедеятельности человека, так и в условиях АНОГ. Относительная биодоступность фуросемида при его одновременном приёме с триамтереном статистически достоверно снижается и составляет в обычных наземных условиях в среднем 42,7%, а в условиях АНОГ – 28,9%. Отношение максимальных концентраций Фурезиса композитум и Фуросемида в обычных наземных условиях составляет в среднем 44,4%, а в условиях АНОГ – 39,0%.

Выводы. Фармакокинетика фуросемида в условия АНОГ статистически достоверно не меняется. При одновременном приеме фуросемида и триамтерена (в составе Фурезиса композитум) относительная биодоступность фуросемида статистически достоверно снижается, а его элиминация из организма усиливается. Эти различия наиболее выражены в условиях АНОГ.

Лукьянова И.А., Добровольский О.В., Черткова О.Р.

Зависимость клинической эффективности фамотидина и омепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки от индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка

Актуальность. В настоящее время для лечения кислотозависимых заболеваний применяют препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам. Была доказана необходимость при назначении блокаторов М-холинорецепторов или Н₂-гистамирецепторов проводить медикаментозные тесты для определения преобладания нервно-рефлекторного или гормонального механизмов гиперсекреции, так как чувствительность одного из видов рецепторов обычно преобладает над другими, определяя ведущий механизм стимулирования кислотопродукции у каждого пациента. Теоретически с появлением ингибиторов протонной помпы данная проблема потеряла актуальность, так как мишенью этих лекарственных средств является последнее, единое, интегральное при любом способе стимулирования кислотопродукции звено в цепи receptor – метаболизм – генерация H⁺ – проход через ионный канал в просвет желудка. Однако зависимость выраженности основного фармакодинамического эффекта препаратов данной фармакологической группы от преобладающего того или иного типа рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка не была изучена.

Цель. Оценить влияние индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка на сроки рубцевания дуоденальных язв на фоне терапии фамотидином и омепразолом.

Материалы и методы. Индивидуальный тип рецепции обкладочных клеток желудка (Селина Е.В., 1988г.) определен у 60 пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. 30 пациентам назначен фамотидин по 40 мг в сутки; 30

пациентам назначен омепразол по 20 мг в сутки. Оценивались результаты эзофагогастроуденоскопии через 2 и 4 недели лечения.

Результаты. У 44 больных (73,3%) выявлен H2-гистаминергический, у 13 (21,7%) пациентов – M-холинергический тип рецепции, у 3 (5%) больных тип рецепции оценен как неопределенный. Фамотидин был назначен 22 пациентам с H2-гистаминергическим, 6 пациентам с M-холинергическим и 2 больным с неопределенным типом рецепции. Омепразол был назначен 22 пациентам с H2-гистаминергическим, 7 пациентам с M-холинергическим и 1 больному с неопределенным типом рецепции. Через 2 недели в I группе язвы зарубцевались у 16 пациентов (72,7%) с H2-гистаминергическим, у 1 больного с неопределенным типом рецепции. У остальных больных язвы зарубцевались через 4 недели от начала лечения. Рубцевания язв не отмечено ни у одного больного с M-холинергическим типом рецепции обкладочных клеток. Этим пациентам препарат был отменен, назначен омепразол, при этом через 2 недели язвы также зарубцевались. Во II группе язвы зарубцевались у 20 пациентов (90,9%) с H2-гистаминергическим и у всех пациентов с M-холинергическим и неопределенным типом рецепции обкладочных клеток желудка. Через 4 недели от начала терапии язвы зарубцевались у всех больных.

Выводы. В отличие от H2-гистаминоблокаторов, омепразол – высокоэффективное средство для лечения обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эффект которого не зависит от преобладающего типа рецепции обкладочных клеток слизистой оболочки желудка.

Маринин В.Ф

Роль фермента альфа-1-антитрипсина в диагностике первичной эмфиземы легких

Цель исследования. Изучить роль дефицита альфа-1-антитрипсина в диагностике эмфиземы легких.

Материалы и методы За последние 5 лет нами наблюдалось 8 больных, средний возраст которых составил 45 лет. У 7 больных, диагностирована буллезная эмфизема легких, у 1-го гемосидероз легких.. Очаги буллезной эмфиземы у всех больных были выявлены с помощью компьютерной томографии. При исследовании ФВД у 6-х больных выявлены рестриктивные и у 2-х обструктивно-рестриктивные нарушения. Средний уровень альфа-1-антитрипсина составил 0,86 г/л (при норме 1,40-3,20). Основным осложнением у всех больных был спонтанный пневмоторакс, который возникал у некоторых больных до 2-3 раз. При лечении дефицита альфа-1-антитрипсина использовали антиоксидантные средства (витамин Е, муколитики). Также в лечении использовался бисольвон, повышающий сурфактант в легких. Двоим больным произведена операция, заключающаяся в удалении буллезных кист легких.

Выводы. Дефицит альфа-1-антитрипсина играет важную роль в диагностике данного заболевания. Необходимо продолжать изучение течения эмфиземы в условиях г.Москвы.

Мартынов В.В.

Клонирование и сравнительный анализ генов NAT у лабораторных животных

Актуальность темы. Реакция ацетилирования в организме является важным звеном в метаболизме лекарственных средств. Она осуществляется ферментом N-ацетилтрансферазой. У человека выявлено 2 изофермента N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). Оба изофермента генетически полиморфны, то есть имеют несколько аллелей. Присутствие того или иного аллеля в генотипе влияет на скорость метаболизма лекарственных средств и может быть причиной различных нежелательных эффектов. Поэтому, аллельный состав генов NAT необходимо учитывать при проведении доклинических испытаний новых препаратов на животных-биомоделях.

Цель исследования. Изучить полиморфизм генов NAT и связь этого полиморфизма с функцией у мини-свиней и мышей различных инбредных линий.

Материалы и методы. При помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) нами были амплифицированы, и впоследствии клонированы гены NAT у мышей линий DBA2 и BALB/c и мини-свиней светлогорской популяции,

Результаты. Сравнение нуклеотидных последовательностей полученных ампликонов с уже известными последовательностями генов NAT1 и NAT2 показало, что полученные фрагменты принадлежат генам семейства NAT у исследованных животных. При этом в случае мини-свиней полученный ген оказался геном NAT1, а в случае мышей геном NAT2. Гомология гена мини-свиньи с генами NAT1 у других представителей класса млекопитающих составила 89%, 87%, 87%, 86%, 86%, 78% и 78% для кошки (*Felis catus*), коровы (*Bos taurus*), шимпанзе (*Pan troglodytes*), макаки (*Macaca mulatta*), человека (*Homo sapiens*), мыши (*Mus musculus*) и крысы (*Rattus norvegicus*) соответственно. Амплифицировать ген NAT2 у свиньи нам пока не удалось. Что касается генов NAT2, полученных нами у двух инбредных линий лабораторных мышей, то эти два клона оказались абсолютно идентичны как между собой, так и по сравнению с сиквенсами этого гена у других линий мышей, найденными нами Генбанке. Эти результаты свидетельствуют о высокой генетической однородности мышей различных инбредных линий по гену NAT2. Гомология ген NAT2 мыши и человека составила 80%. Хорошо известны мутантные аллели гена NAT2 у человека, приводящие к медленному ацетилированию. Эти аллели содержат следующие нуклеотидные замены: 191G→A, 282C→T, 341T→C, 481C→T, 590G→A, 803A→G и 857G→A. В полученных нами сиквенсах генов NAT2 у мышей в этих положениях находятся следующие нуклеотиды: 191G, 282T, 341T, 481T, 590G, и 803G, нуклеотид 857 не был амплифицирован. Нетрудно заметить, что у мышей в указанных позициях находятся либо нуклеотиды соответствующие «нормальному» аллелю человека (191, 341, 590), либо нуклеотиды, аналогичные замещающим нуклеотидам в мутантных человеческих аллелях (282, 481, 803).

Выводы. Из полученных результатов можно сделать вывод о консерватизме как «нормальных», так и замещающих нуклеотидов в вышеуказанных позициях. Однако не известно, являются ли эти положения и замены в них функциональными у мыши также как у человека. Для ответа на этот вопрос необходимы дополнительные исследования полиморфизма генов семейства NAT у лабораторных животных и проведение фенотипирования тех особей, у которых будут выявлены различия в нуклеотидных последовательностях генов NAT.

Остроумова О.Д.

Периндоприл в дозе 8 мг в качестве стартового лечения больных артериальной гипертонией в условиях стационара

Актуальность темы. Ингибиторы АПФ считаются одним из основных средств лечения артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной

недостаточности (ХСН). В настоящее время создано и активно применяется большое число представителей данного класса препаратов, одним из них является периндоприл (Престариум, Servier). Однако в литературе нет данных о применении периндоприла у больных АГ, находящихся на стационарном лечении.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости применения периндоприла в дозе 8 мг в качестве монотерапии \pm индапамид ретард (на 5-й день при недостижении критериев эффективности лечения) у больных АГ 2-3 степени, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы. В исследование включено 126 больных (62 мужчины и 64 женщины). Средний возраст больных составил $54,5 \pm 0,9$ года, индекс массы тела – $30,2 \pm 0,5$ кг/м². Исходное систолическое АД (САД) - $169,1 \pm 1,0$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $102,1 \pm 0,8$ мм рт.ст. Из сопутствующих заболеваний чаще всего имелась ИБС – в 18,3% случаев, у 4,8% больных выявлена ХСН, сахарный диабет 2 типа - у 6,3% больных.

Результаты: на 2-й день САД достоверно снизилось до 151,3 мм рт.ст. (на 17,8 мм рт.ст.), ДАД - достоверно снизилось до 95,9 мм рт.ст. (-6,2 мм рт.ст.). На 5-й день САД достигло 144,5 мм рт.ст. (- 24,6 мм рт.ст. по сравнению с исходным), ДАД достиг нормальных значений - 87,9 мм рт.ст. (- 14,2 мм рт.ст.). Отмечено улучшение общего самочувствия пациентов уже на 2-й день и дальнейшее улучшение на 5-й день лечения. К концу периода наблюдения (14-й день) средний уровень САД составлял 128,4 мм рт.ст., ДАД - 80,1 мм рт.ст., (-41,0 и 22,2 мм рт.ст., соответственно). Следовательно, нормальные цифры САД зафиксированы на 9 день лечения, а ДАД уже на 5 день лечения, на монотерапии периндоприлом было 46,8% больных. Не отмечено достоверных различий в антигипертензивной терапии периндоприла в дозе 8 мг у пациентов двух возрастных групп (моложе и старше 60 лет), а также у лиц разного пола. На данной схеме лечения зафиксировано лишь 2 случая периодически возникающего незначительно выраженного сухого кашля, который купировался самостоятельно, не требовалось изменения дозы периндоприла. “Гипотонии первой дозы” не зафиксировано, никто из пациентов не был исключен из исследования из-за побочных реакций. Также не отмечено достоверных изменений анализируемых лабораторных параметров, в том числе калия, креатинина, глюкозы.

Выводы. В условиях стационара для лечения больных АГ 2-3 степени любого возраста и пола начало лечения с монотерапии периндоприлом в дозе 8 мг (в сочетании при необходимости с другими антигипертензивными средствами, но не ранее 5 дня нахождения в стационаре) является высокоэффективной и безопасной.

Панов А.Е., Ревякин А.О., Капанадзе Г.Д.

Доклинические исследования фармпрепаратов на крупных лабораторных животных (мини свиньи)

Актуальность темы. Впервые в России на мини-свиньях Светлогорской популяции были проведены доклинические исследования фармпрепаратов для изучения биоэквивалентности и относительной биодоступности.

Цель исследования. Определение биоэквивалентности и биодоступности препаратов Петрозол (ЗАО «Верофарм», Россия) и Фемара («Новартис Фарма Штайн АГ», Швейцария).

Материал и методы. Работа, связанная с содержанием животных, введение препарата и забором проб крови осуществлялась в ГУ Научном центре биомедицинских технологий РАМН (Москва) в лаборатории биомедицины с 11.12.2005г. по 26.01.2006г.

Исследование выполнено на 12 мини-свиньях светлогорской популяций (самцы) живой массой 44,8-51,4 кг.

При введении испытуемого препарата осуществляли забор крови до введения и через 0,5-1-1,5- 2- 2,5- 3- 4- 6- 8- 12- 24- 30 (36)- 48- и 72 часов после введения таблеток. После 18

дневного перерыва этим же животным вводили контрольный препарат-аналог. Забор крови осуществляли двумя способами: 1 .Из передней полой вены

Свиней фиксировали на специальных V-образных станках в положении на спине. При этом грудные конечности были отогнуты назад, вдоль тела. Использовали иглу 20 размера длиной 3,8 см. На предварительно выстриженной, выбритой и обработанной спиртом и йодом коже иглу вводили в вену с любой стороны от килевидного хряща на линии, проведенной от месторасположения хряща к основанию уха. Для этой цели ее направляли внутрь, вниз и обратно до тех пор, пока она не оказывалась внутри дугообразного костного образования между двумя первыми ребрами. При последующем заборе крови иглу промывали физраствором. 2. Из хвостовой вены.

При взятии образцов крови из хвостовой вены у зафиксированных животных хвост удерживали под прямым углом по отношению к телу. Иглу вводили под углом 45° между четвертым и пятым копчиковыми позвонками.

Отбирались пробы крови в объеме 5 мл в стеклянные гепаринизированные пробирки. После центрифугирования (2500об/мин. в течении 10 минут) полученная плазма переливалась в стерильные стеклянные пробирки.

Концентрацию препаратов в плазме крови животных определяли методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором.

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программы Kinetika2000 модельно-независимым методом. Рассчитывались следующие параметры:

- максимальная концентрация С_{max} — максимальная концентрация из измеренных;
- время ее достижения Т_{max} - время при котором измерялась максимальная концентрация.
- площадь под фармакокинетической кривой - в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций.
- отношение С_{max}/AUCo_t по индивидуальным значениям для испытуемого препарата и препарата сравнения (как характеристику скорости всасывания)

так же рассчитывали:

$$f' = \text{AUCo}_t(\text{Летрозол})/\text{AUCo}_t(\text{Фемара})$$

$$f'' = \text{C}_{\text{max}}(\text{Летрозол})/\text{C}_{\text{max}}(\text{Фемара})$$

Полученные экспериментальные данные были подвержены статистической обработке с помощью пакета Systaw5 для персонального компьютера. Рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое значение (Mean), среднее геометрическое значение (Geom mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), медиана (Median). Достоверность различий параметров относительной биодоступности оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки параметров относительной биодоступности были рассчитаны также доверительные интервалы.

Результаты. Среднее значение относительной биодоступности (f) препарата Летрозол по отношению к препаратуре Фемара составило $1,05 \pm 0,16$. Среднее значение отношений максимальных концентраций составило $0,99 \pm 0,25$. Дисперсионный анализ значений AUCo_t, С_{max}, и С_{max}/AUCo_t, проведенный после их логарифмического преобразования не выявил статистически значимых различий между препаратами.

Выводы. Таким образом, не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте, так и по скорости) летrozола у мини-свиней после приема препаратов Летрозол и Фемара.

Полнота и скорость всасывания летrozола после однократного перорального введения изучаемых препаратов практически одинакова. Сравниваемые лекарственные формы - таблетки по 2,5 мг. Летрозол и Фемара биоэквивалентны.

Пасхина О.Е., Посредникова Т.А., Кондратенко С.Н.

Экспериментальная фармакокинетика и относительная биодоступность акридиола (карведилол)

Актуальность темы. Создание воспроизведенных (генерических) препаратов предполагает обязательное изучение проведение фармакокинетических исследований, а также оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному средству, которая является основным видом медико-биологического контроля качества генерических препаратов.

Цель исследования. Изучить фармакокинетику нового отечественного препарата-генерика акридилол («Акрихин», Россия) и оценить его биодоступность по сравнению с препаратом дилатренд (“Boehringer Mannheim GmbH”, Германия).

Материалы и методы. Исследование проводилось на 12 кроликах породы «шиншилла» после однократного перорального введения в дозе 25 мг. Концентрацию карведилола в плазме определяли с использованием ВЭЖХ. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом.

Результаты. Усредненные значения концентрации карведилола в плазме крови кроликов после введения препаратов акридилол и дилатренд статистически достоверно не различаются, а индивидуальный разброс значений идентичен. Значения фармакокинетических параметров изученных препаратов достоверно не различаются: C_{max} составила 57 ± 8 и 63 ± 8 нг/мл; T_{max} – $1,2 \pm 0,1$ и $1,15 \pm 0,1$ ч; $AUC_{0-\infty}$ – 242 ± 35 и 218 ± 31 нг*ч/мл; CL_t – $103,3 \pm 13,7$ и $114,5 \pm 14,2$ л/ч; MRT – $7,2 \pm 0,8$ и $7,3 \pm 0,8$ ч; $T_{1/2}$ – $5,4 \pm 0,7$ и $5,7 \pm 0,7$ ч; V_z – 802 ± 97 и 939 ± 117 л соответственно для акридилола и дилатренда. Индивидуальные значения относительной биодоступности акридилола у всех животных находились в диапазоне 65–157%, среднее значение составило $98,9 \pm 7,5\%$. Индивидуальные значения отношений максимальных концентраций акридилола и дилатренда находились в интервале 70–137%, среднее значение – $104,4 \pm 5,8\%$. Индивидуальные значения относительной скорости всасывания акридилола по сравнению с дилатрендом варьировали от 63 до 153%, среднее значение – $101,1 \pm 7,4\%$.

Выводы. Не выявлено статистически достоверных различий в процессах всасывания, распределения и элиминации изученных препаратов, а также в их относительной биологической доступности. Препараты акридилол («Акрихин», Россия) и дилатренд (“Boehringer Mannheim GmbH”, Германия) биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям.

Пасхина О.Е., Кокин И.В., Кондратенко С.Н., Гнеушев Е.Т.

Экспериментальная фармакокинетика и относительная биодоступность флуоксетина

Актуальность темы. Создание воспроизведенных (генерических) препаратов предполагает обязательное изучение проведение фармакокинетических исследований, а также оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному средству, которая является основным видом медико-биологического контроля качества генерических препаратов.

Цель исследования. Изучить фармакокинетику нового отечественного препарата-генерика Флуоксетин («БИОКОМ», Россия) и оценить его биодоступность по сравнению с препаратом Прозак («Эли Лилли энд Компани Лимитед», Великобритания).

Материалы и методы. Концентрацию флуоксетина в плазме крови 12 беспородных собак после однократного перорального введения препаратов в дозе 40 мг определяли методом ВЭЖХ. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом с помощью программы M-IND.

Результаты. Профили усредненных фармакокинетических кривых препаратов Флуоксетин и Прозак аналогичны и статистически достоверно не различаются, а индивидуальный разброс значений концентрации флуоксетина в плазме крови собак идентичен для двух изученных препаратов. Значения всех фармакокинетических параметров двух препаратов статистически достоверно не различаются: максимальная концентрация C_{max} для Флуоксетина составила 273 ± 51 мкг/л, а для препарата Прозак – 309 ± 68 мкг/л; время ее достижения T_{max} – $6,4 \pm 1,1$ и $6,0 \pm 0,7$ часа; площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} – 7173 ± 1609 и 8295 ± 2502 мкг*ч/л; общий клиренс CL_t – $5,7 \pm 1,4$ и $5,1 \pm 1,7$ л/час; среднее время удержания в

организме MRT – $26,6 \pm 2,0$ и $26,7 \pm 1,9$ часа; период полуэлиминации $T_{1/2}$ – $18,4 \pm 1,4$ и $18,5 \pm 1,3$ часа соответственно. Индивидуальные значения относительной биодоступности (f) Флуоксетина по сравнению с препаратором Прозак у всех животных находились в диапазоне 0,95-1,019; среднее значение составляет $0,986 \pm 0,021$. Индивидуальные значения отношений максимальных концентраций (f^{II}) препаратов Флуоксетин и Прозак у всех собак находились в интервале 0,918-1,040; а среднее значение – $0,987 \pm 0,045$. Индивидуальные значения относительной скорости всасывания препарата Флуоксетин по сравнению с препаратором Прозак варьировали от 0,77 до 1,40; среднее значение – $1,03 \pm 0,18$. Доверительные интервалы для f , f^{II} и относительной скорости всасывания составляют соответственно 0,975-0,997; 0,918-1,040 и 0,938-1,122, т.е. не выходят за допустимые пределы.

Выводы. Препараты Флуоксетин («БИОКОМ», Россия) и Прозак («Эли Лилли энд Компани Лимит Великобритания) биоэквивалентны по фармакокинетическим показателям.

Ракита Д.Р., Коршунова Л.В.

Российские препараты в лечении больных бронхиальной астмой

Актуальность темы. Лечение астмы имеет долгую и богатую историю. Современная наука шагнула далеко вперед: разработано много препаратов для лечения с целью обратного развития и профилактики симптомов заболевания. Большинство из них – дорогостоящие зарубежные лекарственные средства, многие из которых сегодня недоступны среднестатистическому больному бронхиальной астмой (БА). В связи с этим встает актуальный вопрос о возможности использования российских противоастматических препаратов как наиболее доступной терапии бронхиальной астмы, ибо они сегодня могут обеспечить и базисную терапию, и контроль, и неотложную помощь.

Цель исследования. Оценить эффективность российских препаратов у больных с различной степенью тяжести БА, подчеркнуть возможности и преимущества отечественной терапии. Сравнить отечественные препараты с их зарубежными аналогами.

Материалы и методы. В исследование было включено 190 больных с различными степенями тяжести БА. Из них: 120 человек со средней, 60 человек с тяжелой и 10 человек с легкой персистирующей степенями тяжести. Наблюдали как мужчин, так и женщин. Оценивалось и сравнивалось их состояние до назначения лечения и после. Параллельно оценивалась другая группа больных, получающих зарубежные препараты, где в качестве базисной терапии использовались бекламетазон (105 человек) и флютиказон (48 человек). В эту группу входило 153 человека (46 - тяжелой, 96 - средней и 9 - легкой степенями тяжести). Многие из них в качестве поддерживающей терапии получали сальметерол и формотерол. Исследование проводилось в течение 3 лет.

Распределение больных по степеням тяжести, половой принадлежности, формам БА.

	Легкая		Средней тяжести		Тяжелая	
	Опыт n = 10	Контроль n = 9	Опыт n = 120	Контроль n = 98	Опыт n = 60	Контроль n = 46
Муж.	5	4	31	24	14	11
Женщ.	5	5	89	74	46	35
Преимущественно Аллергическая J 45.0	7	6	38	21	7	5
Неаллергическая J 45.1	1	1	9	6	14	9
Смешанная J 45.8	2	2	47	71	39	32

Состояние больных оценивалось по нескольким параметрам: субъективное восприятие одышки по шкале Борга с 10-балльной системой контроля, психосоматический статус – по тест-опросникам и анкетам, ФВД – по данным спирографии, статистические показатели амбулаторной службы и качество диспансерного наблюдения – по данным амбулаторных карт.

При исследовании препараты назначались по следующим схемам: при тяжелой астме – бенакорт в дозе 400 мкг 1200 – 1600мкг. в сутки, сальтос 0,00723г. 2 раза в сутки; при средней степени тяжести – бенакорт в дозе 800 – 1200 мкг в сутки, сальтос в той же дозе, что и при тяжелой астме; при легкой астме – бенакорт в дозе 400 – 600 мкг. Сальтос получало лишь 50% больных данной степени тяжести в дозе 0,00723 г в сутки. При аллергической форме (ринит+астма) и аспириновой астме доза базиса состояла из комбинации ингаляционных кортикоステроидов и бенарина. Доза бенарина – от 200 до 400 мкг.

Небольшой процент больных получал препарат биастен в дозе 2 инг 3 раза в сутки (небольшой процент данной категории больных объясняется большой дозой b2 агониста, содержащегося в препарате, что исключает его применение при тяжелой астме в качестве монотерапии).

Параллельно контрольная группа получала: при тяжелой астме флютиказон в дозе 1000 мкг в сутки, бекламетазон 1500 – 1750 мкг. в сутки, при средней – 500-750 мкг флютиказона или 1000-1250мкг бекламетазона, при легкой – 250-375мкг флютиказона или 500-750мкг бекламетазона. Доза формотерола и сальметерола в зависимости от тяжести колебалась от 12 до 24 мкг формотерола и от 50 до 100 мкг сальметерола.

Результаты. Три года наблюдения за больными дали нам возможность выявить как положительные моменты данной терапии, так и отрицательные.

Но все же в большинстве случаев при назначении данной терапии мы получили стойкий положительный эффект, что позволило нам достичь «полного контроля над астмой».

Приведем некоторые результаты:

- улучшились показатели ОФВ1 при всех степенях тяжести астмы на 20 и более процентов: легкой – до исследования ОФВ172 \pm 4,55, после ОФВ1 98 \pm 3,43 p < 0,001, средней – до исследования ОФВ154 \pm 1,25, после ОФВ175 \pm 2,10 p < 0,001, тяжелой – до исследования ОФВ138 \pm 1,83, после ОФВ165 \pm 1,94 p <0,001
- перестали пользоваться услугами «неотложки» 28 больных (45,9%) из ранее пользовавшихся (до исследования – 6,33 \pm 0,13, после – 1,17 \pm 0,11 p < 0,001)
- при оценке интенсивности одышки по шкале Борга отмечено стойкое её уменьшение вплоть до полного исчезновения при легкой астме, уменьшение её интенсивности вдвое при средней степени тяжести астмы и незначительное, но все же снижение её при тяжелой бронхиальной астме
- отменены системные гормоны 16 больным (26,7%). Среди них были больные, принимавшие их 20-30лет;
- сокращена доза применения системных гормонов у 25 больных (41,7%);
- снижена потребность в применении коротких b2-агонистов у 94 больных (49,5%);
- перестали пользоваться короткими b2-агонистами и остались только на бенакорте и сальтосе или на бенакорте 33 больных (17,4%);
- смогли трудоустроиться 15 из ранее не работавших больных;
- уменьшились сроки пребывания на больничных листах в днях нетрудоспособности с 22,3 \pm 0,23 до 16,4 \pm 0,29, p < 0,001
- среди этой группы не было, практически, экстренных госпитализаций и в 2,5 раза
- сократились плановые (до исследования 1,67 \pm 0,13, после исследования 0,45 \pm 0,11 p < 0,001)

Среди отрицательных моментов (их процент был незначительным) отмечались :

- непереносимость бенакорта наблюдалась у 12 больных (6,3%), сальтоса – у 14 человек (7,3%) ;

- без существенного эффекта – 21 больной (11%).
- Однако, общее состояние даже этих больных стало несколько лучше, чем до включения в программу;
- плохая переносимость бенарина (сильное жжение во время приема препарата) – у 12 больных (38%).

Многие отрицательные моменты, указанные выше, удалось устраниить после уменьшения дозы препарата.

Наряду с хорошими клиническими результатами отмечен и значительный экономический эффект, так как российские препараты оказались в 2 – 4 раза дешевле их зарубежных аналогов, а следовательно, и доступнее для большинства больных.

Клинический эффект был равнозначным при лечении российскими и зарубежными ингаляционными кортикоステроидами. Несколько уступал полученный клинический эффект при приеме сальтоса по сравнению с формотеролом и сальметеролом. Но эта группа препаратов недоступна большинству наших больных из-за высокой их стоимости. И поэтому сальтос решил проблемы отсутствующих b2 агонистов длительного действия. На фоне его приема нам удалось снизить дозы базисной кортикостероидной терапии (как системной, так и ингаляционной). Таким образом, требуемого эффекта меньших доз (GINA, 2002) нам удалось достичь с помощью короткого b2 агониста в виде осмогенной таблетки, тем самым вновь решив проблему финансовой ограниченности у данной группы больных.

Подводя итог нашему исследованию, хотелось бы привести следующие цифры: до начала исследования легкая астма составляла 7%, средняя – 62% и тяжелая – 31%. После 3-годичного наблюдения при постоянном приеме отечественных препаратов процентное соотношение изменилось следующим образом: легкая – 18%, средняя – 65%, тяжелая – 17%.

Выводы. Приведенное исследование показало, что в настоящее время в условиях ограниченности финансовых средств и недоступности для многих непрерывной базисной терапии, актуально применение российских противоастматических препаратов ввиду их финансовой доступности, что позволяет больным пользоваться ими постоянно и в полном объеме.

Предложенная нами стратегия лечения БА отечественными базисными препаратами позволяет:

- добиться длительной и стойкой ремиссии у пациентов;
- перевести часть больных из категории тяжелых, часто и длительно болеющих, в категорию пациентов со средней и легкой степенями тяжести;
- снизить затраты на лечение БА как на уровне больного, так и на уровне здравоохранения;
- улучшить «качество жизни» больных.

Ракита Д. Р., Заикина Е. В.

Влияние фенспирида на тяжесть и длительность обострений у больных хобл.

Актуальность темы. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является на сегодняшний день одной из центральных проблем мировой и отечественной пульмонологии. Это обусловлено как неуклонным ростом заболеваемости этой болезнью во всём мире, так и значительными экономическими и человеческими потерями, связанными с утратой трудоспособности, госпитализацией, значительными затратами на лечение и смертностью от данной патологии. Согласно данным GOLD, распространённость ХОБЛ в мире во всех возрастных группах на 1990 год составляла 9,34/7,33 (на 1000 мужчин/женщин) (1). Точные данные о заболеваемости ХОБЛ в России, к сожалению, отсутствуют в связи с недостатком эпидемиологических исследований, но предположительно распространённость ХОБЛ среди всей популяции составляет 10%.

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом лёгких на действие

ингалируемых патогенных частиц или газов. Хроническое воспаление развивается во всех отделах дыхательных путей, паренхиме и сосудах лёгких. Интенсивность, клеточные и молекулярные характеристики воспаления различаются по мере прогрессирования болезни, а также в зависимости от фазы заболевания: стабилизация или обострение. Персистирование воспалительного процесса характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺), а у части больных и эозинофилов в различных частях лёгких. Во многих исследованиях обнаруживается связь между числом воспалительных клеток различных типов в лёгких и тяжестью ХОБЛ. Активированные воспалительные клетки при ХОБЛ высвобождают ряд медиаторов, основными из которых являются лейкотриен B4, интерлейкин 8, тумор-некротический фактор α , а также эндотелин-1, нейропептиды (субстанция P), комплемент. Перечисленные клетки и медиаторы индуцируют разрушение тканей лёгких, повреждают механизмы защиты и восстановления. Результатом тканевого повреждения являются гиперсекреция слизи, сужение и фиброз дыхательных путей, деструкция паренхимы (эмфизема), сосудистые изменения, а также ограничение скорости воздушного потока и нарушения газообмена.

Учитывая вышеизложенные моменты патогенеза и патофизиологии ХОБЛ, наиболее логичным и рациональным лечением будет базисная терапия противовоспалительными препаратами.

Цель исследования. Выявить преимущества терапии фенспиридом обострений ХОБЛ по сравнению со стандартной терапией бронхолитиками и отхаркивающими.

Материалы и методы. Наблюдались 75 больных (38 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 40 до 57 лет (средний возраст 52,6 г. \pm 1,7 г.) с обострением ХОБЛ I – III стадии. Длительность заболевания составила от 5 до 15 лет. Во всех случаях диагноз был подтверждён спирографией в соответствии с критериями GOLD. Все больные получали бронхолитическую терапию соответственно стадии заболевания (ипратропия бромид 20 мкг 4 – 6 ингаляций в сутки, тиотропия бромид 18 мкг/сутки, формотерол 24 мкг/сутки или комбинацию тиотропия бромида и формотерола). Все пациенты были разделены на три группы по 25 человек. Все группы были рандомизированы по полу, возрасту, стадии ХОБЛ и объёму бронхолитической терапии. Больные, составившие 1 группу наблюдения, получали только бронхолитическую и муколитическую (амброксол, ацетилцистеин) терапию. Пациентам 2 группы помимо этих препаратов проводился курс антимикробной терапии 7 – 10 дней (амоксициллин/claveуланат 625 мг 3 р/сут, кларитромицин 500 мг 2р/сут). Больные 3 группы наблюдения получали бронхолитики, по показаниям (лихорадка, увеличение количества и гнойности мокроты) – вышеуказанные антибиотики, а также фенспирид 80 мг 3 р/день 10 – 20 дней. При хорошей клинической эффективности и переносимости терапия фенспиридом была продолжена до 4 месяцев. Время наблюдения составило 6 месяцев.

Результаты. По сравнению с 1 группой у больных 2 и 3 групп клиническое улучшение наступало на 3 – 5 дней раньше. Во 2 группе – на 8 – 9 сутки, а в 3 группе на 5 - 6 сутки отмечалось значительное уменьшение кашля и количества мокроты, а также нормализация аускультивной картины в лёгких, в то время как в 1 группе это происходило только к 10 – 11 суткам.

Динамика интенсивности кашля и выраженности аускультивных данных представлены в следующих диаграммах.



Соответственно сократилось время пребывания на больничном листке на 1,8 дня во 2 группе (8%) и на 3,5 дня в 3 группе (16%).



В половине случаев применение фенспирида позволило избежать применения антибиотиков и муколитиков, что снижает стоимость лечения и лекарственную нагрузку на организм. Обращает внимание хорошая переносимость препарата (только в 2 случаях из 25 потребовалась отмена препарата из-за тахикардии). У пациентов, получавших препарат в течение 4 месяцев, не было зафиксировано обострений ХОБЛ за 6 месяцев. За аналогичный период в 1 группе обострения перенесли 53% больных, во 2 группе – 35%. Оценка состояния функции внешнего дыхания в данной ситуации не является корректной, так как все пациенты помимо фенспирида получали адекватную бронхолитическую терапию.

Выводы: высокая эффективность и хорошая переносимость фенспирида позволяет рекомендовать его в составе комбинированной терапии обострений ХОБЛ, в ряде случаев как противовоспалительный препарат для длительной терапии.

Руднев С.Г., Шилер Л.В., Шестаков П.А.

Клиническая эффективность и безопасность аювердического препарата «Бонджигар» фирмы «Хербалейдж» (Пакистан) у больных алкогольным стеатогепатитом.

Актуальность темы. Актуальность поиска новых, эффективных, малотоксичных препаратов, способных воздействовать на основные патогенетические механизмы алкогольной болезни печени (АБП) обусловлена ее широкой распространенностью и социальной значимостью. Комплексный аювердический препарат «Бонджигар» фирмы «ХЕРБАЛЕЙДЖ» (ПАКИСТАН), представляет собой сумму сухих водных экстрактов лекарственных растений.

Цель. Определить клиническую эффективность и безопасность аювердического препарата «Бонджигар» фирмы «Хербалейдж» (Пакистан) у больных алкогольным стеатогепатитом.

Материалы и методы. В соответствии с утвержденным протоколом в исследовании принимали участие 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом алкогольный стеатогепатит средней тяжести (цитолитический синдром (АЛТ и/или АСТ > 60 усл.ед., холестатический синдром (прямой билирубин > 50 моль/л) Гепатомегалия.) Длительность злоупотребления алкоголем у больных основной группы составляла в среднем $6,9 \pm 3,7$ лет, а у больных контрольной группы – $7,5 \pm 4,1$ года.

Результаты. Пациенты основной группы (30 человек) принимали «Бонджигар» по 1 капсуле 3 раза в день, контрольной группы - силимар по 1 таблетке 3 раза в день в течение шести недель. При необходимости пациенты основной и контрольной группы дополнительно принимали Нош-пу и Церукал. У пациентов основной и контрольной группы отмечались общая слабость, желтизна слизистых и кожных покровов, сосудистые звездочки, увеличение размеров печени. При УЗИ органов брюшной полости определялась увеличенная печень, но отсутствовали УЗИ – признаки гепато-lienального синдрома.

Вирусная природа гепатита исключалась отсутствием маркеров вирусов гепатита в сыворотке крови.

Через две недели приема «Бонджигара» отмечалось существенное уменьшение болей и тяжести в правом подреберье, абстинентного и диспепсического синдромов с нарастанием эффекта к 4-ой неделе терапии и стабилизацией к 6-ой. Через 6 недель приема «Бонджигара» отмечалась статистически значимое уменьшение АЛТ, АСТ и γ -ГТП, нормализация уровня щелочной фосфатазы и билирубина. Размеры печени по данным УЗИ статистически достоверно уменьшались. Помимо показателей, утвержденных в протоколе исследования, определялся общий холестерин и у большинства больных, принимавших «Бонджигар», отмечалось уменьшение уровня этого показателя. В этой связи изучение влияния «Бонджигара» на липидный обмен при дислипидемиях представляется весьма перспективным. На фоне приема «Бонджигара» отмечалось существенное уменьшение количества принимаемых таблеток Нош-пы и Церукала, что наряду с быстрым купированием болевого синдрома косвенно указывало на спазмолитическое действие препарата на гладкую мускулатуру. Однако утвержденный протокол клинических испытаний не предполагал более подробного изучения этого эффекта. Динамика контролируемых показателей у пациентов контрольной группы на фоне приема силимарина в целом соответствовала таковой в основной группе. За все время наблюдения ни у одного из пациентов основной и контрольной группы не отмечалось побочных эффектов.

Выводы. Таким образом, препарат «Бонджигар» производства фирмы «ХЕРБАЛЕЙДЖ» (ПАКИСТАН) при применении у больных алкогольным стеатогепатитом средней тяжести в рекомендованной фирмой-изготовителем дозировке вызывает выраженное уменьшение болевого синдрома, тошноты, абстиненции, нормализует гиперферментемию, уменьшает холестатический синдром. Фармакодинамические эффекты «Бонджигара» сопоставимы по выраженности с силимарином, начинают проявляться через две недели с максимумом к 4-ой неделе приема. «Бонджигар» при применении в рекомендованных фирмой-изготовителем дозировках хорошо переносится больными алкогольным стеатогепатитом и не вызывает побочных эффектов.

Савченко А.Ю.

Особенности фармакокинетики метопролола при изменении функциональной активности CYP2D6

Актуальность темы. В клинической практике при проведении фармакотерапии довольно часто одновременно назначаются несколько лекарственных средств (ЛС), что может приводить к изменению фармакологической эффективности и безопасности в результате лекарственного взаимодействия. Поскольку большинство лекарственных средств, являющиеся субстратами CYP2D6, имеют узкий терапевтический диапазон, влияние функционального состояния цитохрома Р-450 на метаболизм наиболее актуально. В случае курсового применения ЛС для лечения сопутствующего заболевания возможно влияние на функциональную активность печеночных изоферментов, что может повлечь за собой изменение в скорости метаболизма основного лекарственного средства.

Цель исследования: Изучить динамику изменения концентрации метопролола и его метаболита в плазме крови пациентов при ингибиции функциональной активности CYP2D6.

Материалы и методы. В исследование были отобраны 18 пациентов с артериальной гипертензией I степени. Из них 9 пациентов с диагнозом рефлюкс-изофагит, которые составили I группу. Больным обеих групп проводили отбор проб крови через 1, 1.5, 2 часа после приема 50 мг метопролола. В дальнейшем в течение 7 дней пациенты с рефлюкс-изофагитом принимали циметидин по 400 мг 3 раза в сутки. На 4, 8 и 12 день исследования пациенты обеих групп принимали метопролол в дозе 50 мг и у них отбирали пробы крови перед приемом препарата (исход) и через 1ч, 1.5ч, 2 ч после приема. Все пробы крови для

определения концентраций метопролола и его метаболита в плазме крови отбирали в гепаринизированные пробирки в объеме 5-7 мл и центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Плазму переносили в пластиковые пробирки, замораживали и хранили до анализа при температуре -35°C . Концентрацию метопролола и его метаболита в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предел определения метопролола и его метаболита в плазме крови составлял 2 нг/мл. При проведении данного исследования утренний прием метопролола и циметидина осуществлялся не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи, а завтрак – через 3 часа после их приема. Регулярно оценивалось общее состояние больных.

Результаты. После первого перорального приема метопролола у всех испытуемых были определены концентрации препарата и его метаболита в плазме крови. Максимальные концентрации метопролола определялись через 1,5 часа после приема препарата и составили в среднем в I группе $47,2 \pm 27,1$ нг/мл и $49,1 \pm 29,4$ нг/мл во II группе. Концентрации метаболита метопролола в плазме крови пациентов через 2 часа после приема метопролола составили в среднем $12,8 \pm 5,1$ нг/мл в I группе и $13,3 \pm 5,3$ нг/мл во II группе. В дальнейшем средняя концентрация метаболита метопролола уже на 4-е сутки от начала исследования у пациентов I группы статистически достоверно снижается по сравнению с первым днем исследования и составляет $2,2 \pm 0,8$ нг/мл через час после приема препарата и $4,0 \pm 1,5$ нг/мл через 1,5 часа после приема метопролола ($64\Delta\%$). В дальнейшем, у пациентов I группы статистически достоверно снижается концентрация метаболита метопролола, которая достигает минимальных значений к 8 дню от начала исследования и составляет соответственно $1,3 \pm 0,8$ нг/мл и $3,3 \pm 1,9$ нг/мл ($80\Delta\%$). Во II группе аналогичной закономерности не выявлено. Таким образом, полученные данные отражали выраженное снижение концентрации метаболита метопролола в плазме крови у пациентов I (испытуемой) группы на фоне приема циметидина в сравнении с пациентами II (контрольной) группы. После отмены циметидина, на 12-е сутки от начала исследования, плазменные концентрации метаболита метопролола составляли $7,4 \pm 5,0$ нг/мл и $13,5 \pm 6,3$ нг/мл, приближаясь к значениям 1 дня исследования. Статистический анализ с помощью попарного теста Стьюдента выявил достоверную разницу концентраций метаболита метопролола, которая начинает определяться уже на 4 сутки исследования в сравнении с 1 днем ($p=0,03$, $p=0,05$ и $p=0,001$). Также статистически достоверные различия в концентрациях метаболита метопролола в плазме крови пациентов I группы были определены по отношению к 1 дню и на 8-е сутки исследования ($p=0,05$, $p=0,05$ и $p=0,001$). После четырех суток отмены препарата, достоверности различий в плазменных концентрациях метаболита метопролола по отношению к 1 дню у пациентов I группы не обнаружено ($p>0,05$). При анализе полученных результатов CV индивидуальных значений составил от 33 до 75 и от 31 до 83, что может свидетельствовать о значительной исходной внутривидовой вариабельности функциональной активности CYP 2D6, являющегося основным метаболизирующим звеном метопролола.

Выводы. Данное исследование свидетельствует о выраженном изменении фармакокинетики препарата при ингибиции метаболической активности CYP 2D6. Это диктует необходимость проведения фармакокинетического мониторинга и при выборе индивидуального режима дозирования препарата, и при одновременном приеме нескольких лекарственных средств, одно из которых является ингибитором или индуктором метаболизма другого при оптимизации фармакотерапии

Сереброва С.Ю.

Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки как возможная причина изменений фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов у пациентов язвенной болезнью

Актуальность. Дуоденогастральный рефлюкс, приводящий к защелачиванию содержимого желудка, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки рассматривается и как фактор повреждения слизистых оболочек, и как фактор защиты, компенсирующий недостаточность нейтрализующей функции антравального отдела. У этих больных также наблюдается «сброс» кислого содержимого в тонкой кишечнике. Кроме нарушений физиологии пищеварения, эти два вида дискоординации моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, изменяя pH, вероятно, могут приводить к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики кишечнорастворимых препаратов, что было продемонстрировано нами на примере лансопразола. Таким образом, изучение особенностей динамики внутрипросветного pH у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с учетом нормального и патологического моторных процессов гастродуоденального тракта представляется высокоактуальным.

Цель. Сравнение чувствительности pH-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для обнаружения наличия дуоденогастрального рефлюкса и изучение амплитуды изменений pH, связанных с механическим перемещением внутрипросветного содержимого желудка и кишечника у пациентов без эрозивно-язвенных изменений слизистых оболочек и с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы. Анализ зависимости частоты визуального обнаружения дуоденогастрального рефлюкса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и у пациентов без эрозивно-язвенных изменений в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке от пола и возраста проводился на основе изучения протоколов ЭГДС. Были сформированы группы по признакам: пол, возраст: мужчины 15-20 лет, 21-30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет и женщины 21-30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет); нет изменений, изменения в луковице двенадцатиперстной кишки: язва (язвы), рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Всего проанализированы протоколы 1980 ЭГДС (33 группы по 60 человек). Трехчасовое мониторирование pH с помощью незафиксированной радиокапсулы применялась нами с целью изучения динамики pH, влиянию которого подвергается принятая капсула с фармакопрепаратом. Исследование проведено у 20 пациентов с гастродуоденитом и высоким уровнем внутрижелудочной кислотопродукции, у 20 больных с обострением и у 20 с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. После калибровки радиокапсула заключалась в желатиновую капсулу, что позволяло определить время ее вскрытия и начала контакта содержимого с кислой средой желудка. Измерялось время от момента приема капсулы до появления сигнала (значения pH), далее значения pH фиксировались через каждые 5 минут. Если происходило быстрое (в течение нескольких секунд) повышение или снижение pH с последующим возвращением к исходным цифрам, то записывались максимальное или минимальное зарегистрированное значение.

Результаты. При ЭГДС дуоденогастральный рефлюкс встречался от 8,33% (мужчины с язвами луковицы двенадцатиперстной кишки в возрасте 61-70 лет) до 50% случаев (мужчины без повреждений слизистой оболочки и рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки в возрасте 15-20 лет). При сравнении групп мужчин и женщин одинакового возраста со сходным состоянием слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки статистически достоверных различий не найдено. Не выявлено также достоверных различий при сравнении групп пациентов одного пола и возраста без патологии и с рубцовой деформацией двенадцатиперстной кишки. Достоверные различия среди мужчин без патологии двенадцатиперстной кишки выявлены при сравнении группы 15-20 лет (50% случаев) с группами 31-40 лет (21,67% случаев; $p<0,01$), 51-60 лет (25% случаев; $p<0,01$), и 61-70 лет (26,67% случаев; $p<0,05$). У мужчин с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки выявлены достоверные различия в частоте обнаружения дуоденогастрального рефлюкса при сравнении возрастных групп 51-60 лет (15% случаев; $p<0,05$) и 61-70 лет (8,33% случаев; $p<0,001$) с группами 15-20 лет, 21-30 лет, 31-40 лет и 41-50 лет (41,67%, 43,33%, 36,67% и 38,33% случаев обнаружения рефлюкса соответственно). У

мужчин в возрасте 61-70 лет при обострении язвенной болезни дуоденогастральный рефлюкс обнаруживался реже (8,33% случаев; $p<0,05$), чем у пациентов с рубцовой деформацией (26,67% случаев) и без патологических изменений (26,67% случаев) двенадцатиперстной кишки. У женщин достоверные различия ($p<0,05$) частоты обнаружения дуоденогастрального рефлюкса выявлены в группах с обострением язвенной болезни 41-50 лет и 61-70 лет (33,33% и 13,33% случаев соответственно). В целом, анализируя полученные данные, можно констатировать, что у больных (мужчин и женщин) в возрасте 51-60 лет и 61-70 лет с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки дуоденогастральный рефлюкс встречается реже, чем у пациентов в возрасте 21-30 лет без патологии или с язвами и рубцовой деформацией двенадцатиперстной кишки ($p<0,05$). При достижении эндоскопической ремиссии пациентов указанных возрастных групп различия также наблюдаются, но они не являются статистически достоверными. Время вскрытия желатиновой капсулы у больных с обострением, ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и у пациентов с гастродуоденитом составило $4,85\pm0,63$, $5,2\pm0,53$ и $6,25\pm0,58$ минут соответственно (различия статистически недостоверны). На фоне постепенного повышения pH, вызванного перемещением радиокапсулы по участкам ЖКТ с различной кислотностью наблюдались эпизоды быстрого (в течение нескольких секунд) повышения (дуоденогастральный рефлюкс) или понижения (кислое содержимое вышележащих отделов) pH с последующим его возвращением к исходному уровню. Регистрировались все подобные эпизоды (наблюдались у 65% больных с гастродуоденитом, 80% пациентов с обострением и 75% с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки). При наличии нескольких эпизодов закисления или опцепелации регистрировалось самое низкое значение pH, возникающее после самого высокого (важно для препаратов, активирующихся в кислой среде). У пациентов с гастродуоденитом и обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки регистрировались максимальные значения pH $4,2\pm1,3$ и $4,7\pm1,0$ соответственно ($p>0,05$), минимальные значения $3,2\pm0,8$ и $1,9\pm0,7$ соответственно ($p=0,0001$). При ремиссии язвенной болезни максимальное значение pH было $4,4\pm1,3$, минимальное $2,8\pm0,7$ ($p<0,002$ при сравнении с группой больных с обострением язвенной болезни).

Выводы. Нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, отличающиеся по своим количественным и качественным характеристикам при язвенной болезни, могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику кишечнорастворимых препаратов, особенно активирующихся в кислой среде (производные бензимидазола). Мониторирование внутрижелудочного pH, дающее оценочную характеристику дуоденогастральному рефлюксу (количество рефлюксов, время защелачивания, амплитуда изменений pH), более информативно для обнаружения и описания дуоденогастрального рефлюкса, чем ЭГДС.

Сычев Д.А., Гасанов Н.А., Ташенова А.И.

Перспективы фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний

Актуальность темы. Генетические особенности пациенты могут в значительной степени влиять на эффективность и безопасность применяемых лекарственных средств, а их выявление может способствовать индивидуализации фармакотерапии. В тоже время, активность системы биотрансформации и транспортеров является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику лекарственных средств. При этом наиболее генетически полиморфными являются изоферменты цитохрома P-450 (CYP2C9, CYP2D6) и транспортер гликопротеин-Р (MDR1). Эти структуры принимают участие в фармакокинетики таких широко применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях лекарственных средств как непрямых антикоагулянтов, β-адреноблокаторов и сердечных

гликозидов. Хотя эффективность данных лекарственных средств доказана в мультицентровых контролируемых исследованиях, проблемы безопасности при применении этих лекарственных средств далеки от разрешения. Разработка индивидуализированного подхода к выбору режимов дозирования данных лекарственных средств на основе результатов фармакогенетических исследований позволит снизить частоту нежелательных реакций и расширить их применение в реальной клинической практике.

Цель исследования. Оценить клиническое значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы результаты. В исследование было включено 245 больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: ИБС, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, постоянная форма фибрилляции предсердий. Всем больным определялось носительство аллельных вариантов генов *CYP2C9*, *CYP2D6* и *MDR1* методом ПЦР-ПДРФ, ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови. Сопоставляли носительство различных генотипов по аллельным вариантам генов *CYP2C9*, *CYP2D6* и *MDR1* и фармакокинетикой, фармакодинамикой и развитием нежелательных реакций варфарина, метопролола и дигоксина как наиболее часто применяемых лекарственных средств из групп непрямых антикоагулянтов, β -адреноблокаторов и сердечных гликозидов.

Результаты. Установлено, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* чаще развиваются кровотечения и чрезмерная гипокоагуляция при длительном применении, что связано со снижением клиренса варфарина у этой категории пациентов. При этом, выявление носительства аллельного варианта *CYP2C9*3* с чувствительностью 44% и специфичностью 89% прогнозирует развитие кровотечений при применении варфарина. Установлено, что у носителей аллельного варианта *CYP2D6*4* отмечается снижение интенсивности биотрансформации метопролола, что является причиной «выхода» больных с ХСН на более низкие дозы метопролола (генотип *CYP2D6*4/*4*- 46 ± 7 мг/сутки, *CYP2D6*1/*4*- 74 ± 11 мг/сутки), при сопоставимой эффективности у больных, не несущих данный аллельный вариант и «вышедших» на высокие дозы препарата (104 ± 12 мг/сутки). Выявление генотипа *CYP2D6*4/*4* с чувствительностью 43% и специфичностью 96% прогнозирует «выход» пациентов с ХСН на низкие дозы метопролола (менее 50 мг/сутки). Установлено, что у носителей генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* отмечаются высокие значения равновесной концентрации дигоксина в плазме крови ($1,77\pm0,17$), что сопровождается высоким риском развития гликозидной интоксикации, OR (95% ID_{OR})= 8,7 (3,2-23,6). Выявление генотипа *TT* с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки. На основании проведенных исследований были разработаны алгоритмы выбора режимов дозирования варфарина, метопролола и дигоксина в зависимости от результатов фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров.

Выводы. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров является перспективным подходом к индивидуализации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний для реальной клинической практики.

Федоров С.П., Сереброва С.Ю.

Влияние париета на биопотенциальную активность желудочно-кишечного тракта

Актуальность. Известно, что заболевания, традиционно ассоциируемые с повышенным внутрижелудочным кислотообразованием, часто сопровождаются нарушениями моторной функции органов желудочно-кишечного тракта. В комплекс терапии этих патологических состояний входят препараты – блокаторы кислотопродукции, которые обладают рядом малоизученных системных фармакодинамических эффектов. Наиболее перспективным среди

препаратов, ингибирующих образование соляной кислоты в желудке, является представитель фармакологической группы ингибиторов протонной помпы эзомепразол (Париет). Являясь производным бензимидазола, он превращается в активную форму в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, таким образом, представляя собой пролекарство. Однако это не исключает наличие каких-либо других механизмов влияния на органы и ткани, особенно имеющие кислую среду. Изучение системных фармакодинамических эффектов Париета, таким образом, представляется на сегодняшний день высокоактуальным.

Цель: Определить влияние Париета на биоэлектрическую активность желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. Регистрируя электрический потенциал, можно оценить характер моторной (сократительной) деятельности желудка и кишечника. Использован электрогастроэнтерограф ЭГЭА-01 (АО «Масармат-Наука»), оценка амплитудного «веса» условно выделенных частотных диапазонов в пределах 0,01 — 0,5 Гц, «закрепленных» за различными уровнями желудочно-кишечного тракта проводилась с помощью Фурье-анализа. Острый лекарственный тест с 20 мг Париета с целью изучения его влияния на биоэлектрическую активность желудочно-кишечного тракта проведен у 30 больных (16 мужчин и 14 женщин в возрасте $31,0 \pm 7,0$ лет) с гастродуоденитом. Комплекс исследований состоял из 2 (до приема препарата и через 1,5 ч после приема препарата) электрогастроэнтерографий продолжительностью 15 минут каждая. При формировании заключения по проведенному исследованию из регистрируемого спектра биопотенциалов в качестве диагностических критериев нами были избраны следующие показатели: величина электрического потенциала с частотой 3 волны в минуту, являющаяся характеристикой работы желудка; величина потенциала двенадцатиперстной кишки — 12 волн в минуту; величины потенциалов 7 и 10 волн в минуту, характеризующие электрическую активность проксимальных отделов тонкого кишечника. Помимо этого, оценивалась динамика гармонической составляющей 1 волна в минуту, являющаяся тонической компонентой работы как желудка, так и кишечника. Анализу подвергнуты также такие показатели электрогастроэнтерограммы, как «амплитуда» и «аритмия». Первая из них характеризует величину амплитуд волн электрической кривой, насколько они относительно одинаковы или разновелики.

Результаты. До приема препарата величина биопотенциала волн, характеризующих работу желудка (3 волны в минуту), колебалась от 135 до 356 мкВ, после приема препарата — от 82 до 284 мкВ, при этом у большинства пациентов наблюдалось уменьшение этого показателя (от 9,3% до 77,2%), у 1 больного произошло увеличение биопотенциала желудка на 1,4%. Величина биопотенциала волн с частотой 7 в минуту, характеризующих работу тонкого кишечника, до приема Париета колебалась от 37 до 72 мкВ, после приема препарата — от 26 до 61 мкВ, при этом у большинства пациентов наблюдалось уменьшение этого показателя (от 2,6% до 52,5%), а у 1 больного он не изменился. Величина биопотенциала волн с частотой 10 в минуту, также характеризующих работу тонкого кишечника, до приема изучаемого препарата колебалась от 22 до 49 мкВ, после — от 15 до 38 мкВ, при этом у большинства пациентов наблюдалось уменьшение этого показателя (от 3,4% до 71,0%), а у 1 больного произошло увеличение биопотенциала желудка на 3,0%. До приема препарата величина биопотенциала волн, характеризующих работу двенадцатиперстной кишки (12 волн в минуту), колебалась от 17 до 38 мкВ, после приема препарата — от 14 до 32 мкВ, при этом у большинства пациентов наблюдалось уменьшение этого показателя (от 4,5% до 47,4%), у 1 больного произошло увеличение биопотенциала желудка на 3,8%. На фоне приема Париета также наблюдалось изменение величины биопотенциала «медленных волн». Если до приема препарата колебалась в пределах 199-446 мкВ, то после — от 134 до 307 мкВ. Динамика показателя была более выраженной, чем при оценке изменений биопотенциалов волн других изучаемых частот: у большинства пациентов наблюдалось уменьшение биопотенциалов (от 8,3% до 66,6%), у 3 больных наблюдалось увеличение от 5,9% до 19,1%.

Особенностью сократительной деятельности желудка и кишечника является наличие эпизодической гиперактивности, как правило, непродолжительной, но влияющей на результаты исследования. Это может быть обусловлено рядом причин, например, возбуждением перистальтики скоплением в отдельных участках кишечника газов, химуса и каловых масс; беспокойством больного, вызванного случайными факторами. Условно принятые на основании ряда критериев электрогастроэнтерограммы понятие о ритме электрической активности свидетельствовало о том, что у всех больных был относительно правильный ("нормальный") как в диапазоне частот, характерных для перистальтики желудка, так и кишечника.

Выводы. Таким образом, по анализу происходящих при приеме Париета изменений биопотенциала волн различных частот, характеризующих электрическую активность различных участков желудочно-кишечного тракта, можно утверждать, что Париет отчетливо уменьшает электрическую активность как желудка, так и проксимальных отделов кишечника.

Хубиева А.Ю., Василенко Г.Ф.

Изучение биодоступности лекарственных средств с хондроитин сульфатом

Актуальность темы. Хондроитина сульфат, независимо от того, всасывается ли он в интактной форме или же в виде отдельных компонентов, служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. При пероральном приеме биодоступность препарата составляет 15%. Фармакокинетические исследования показали, что при приеме внутрь он хорошо адсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости. Хондроитина сульфат (и его производные) стимулируют образование гиалурона, синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает гиалурон от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы) и от повреждающего действия свободных радикалов. Хондроитина сульфат поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы reparации хряща и подавляет активность тех ферментов (эластаза, гиалуронидаза), которые расщепляют хрящ. Хондроитина сульфат при лечении остеоартрита облегчает симптомы этого заболевания и уменьшает потребность в НПВС.

Цель исследования. Изучить биодоступность хондроитин сульфата из различных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. В проведенном исследовании нами использовался спектрофотометрический метод определения концентрации сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ), основанный на регистрации метахроматической реакции с 1,9-диметил-метиленовым синим при длине волны 570 нм. Реактивы: 10% водный раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ); рабочий раствор 1,9-диметил-метиленового синего, полученный смешиванием 20 мг ДМС, 5 мл этанола и 1 л трис-буфера (0,1 М, pH 3,5); стандартные растворы хондроитинсульфата в диапазоне от 5 мкг/мл до 1 мг/мл, полученные растворением субстанции хондроитинсульфата в 0,1 М трис-буфере (pH 3,5). Для изучения биодоступности хондроитин сульфата из различных лекарственных форм использовали таблетки Хондротек производства ОАО "Нижфарм", Россия и капсулы Структурм («Пьер Фабр», Франция).

Результаты. Калибровочный график хондроитина линеен в диапазоне концентраций от 1 до 100 мкг/мл. Минимальная определяемая концентрация – 0,1 мкг/мл. Стандартная ошибка определения хондроитина при его концентрации от 1 до 50 мг/мл составляет 13,8%; при концентрации от 50 до 100 мкг/мл – 8,5%. Результаты изучения биодоступности показали, что средние значения площади под кривой "концентрация - время" после приема изучаемых препаратов оказались практически одинаковыми. Среднее время удержания в случае препарата хондротек было несколько меньше, чем в случае препарата структурм. Относительная степень всасывания хондроитина после приема препарата хондротек и

величина отношения максимальных концентраций после приема испытуемых препаратов были близки к единице. Средние значения отношения C_{max}/AUC_{10h} оказались практически одинаковыми.

Выводы. Разработанная методика позволяет изучать биодоступность лекарственных препаратов, содержащих хондроитина сульфат при оценке эффективности и безопасности генерических лекарственных препаратов.

Цветков Д.Н.

Антигипертензивная эффективность S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензии, I степени.

Актуальность темы. Амлодипин – блокиратор «медленных» кальциевых каналов. Один из препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии и стенокардии. Он занимает рецептор дигидропиридина и обеспечивает конкурентную блокаду управляемого напряжением медленного кальциевого канала. При ежедневной дозе в диапазоне 2,5-10 мг амлодипин вызывает значительное снижение АД. Когда амлодипин добавлялся к стандартному лечению, он значительно снижал и симптоматичные, и бессимптомные ишемические приступы у пациентов с хронически стабильной стенокардией. Наиболее частные побочные эффекты, связанные с амлодипином – это головная боль и отеки.

Энантиомеры рацемического лекарственного средства могут иметь различную фармакологическую активность, а также оказывать различные фармакокинетические и фармакодинамические действия. Амлодипин имеется в виде рацемической смеси (R) и (S) изомеров. Было установлено, что S(-) изомер амлодипина обладает большей фармакологической активностью. Исследования амлодипина как вытеснителя связи [³H](+)-PN 200-110 показали, что вытеснение является стереоселективным, причем S(-) изомер обладает в 1000 раз более сильным действием, чем R(+) изомер. Пероральный клиренс активной S-формы оказался подвергнутым гораздо меньшим вариациям между пациентами, чем для неактивной (R)-формы. (R)-амлодипин гораздо быстрее удалялся из плазмы крови, чем (S)-амлодипин, при средних значениях конечного периода полувыведения, равных 34,9 ч (R) и 49,6 ч (S). Было выдвинуто предположение, что наблюдаемая энантиоселективность перорального амлодипина вызвана различиями в системной очистке крови от энантиомеров.

Использование изолированного S-Амлодипина – фармакологически активного изомера амлодипина – вместо рацемической смеси могло бы привести к большим преимуществам, поскольку необходимая доза и системная токсичность могли бы быть снижены, поскольку мог бы быть увеличен интервал между дозами, благодаря более длительному периоду полувыведения для S-амлодипина. Благодаря более длительному действию S-амлодипина, была бы улучшена переносимость для пациента, и могло бы быть меньше случаев отеков.

Цель исследования. Определения степени эффективности и безопасности S-амлодипина в сравнении с рацемическим амлодипином в лечении пациентов с I степенью артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В основную и контрольную группу исследования были включены 86 пациента с клинически подтвержденной и вновь диагностируемой I степенью артериальной гипертензии.

Основная группа получала: таблетки S-Амлодипина, содержащие 2,5 мг S-Амлодипина в виде монотерапии, ежедневно, 1 таб. утром в течение 90 дней.

Контрольная группа получала: таблетки Амлодипина, содержащие 5 мг Амлодипина в виде монотерапии, ежедневно, 1 таб. утром в течение 90 дней

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что через 90 дней монотерапии S-Амлодипина при лечение АГ I-степени при измерениях АД имело место достоверное снижение как САД, так и ДАД: среднее САД до лечения 148,4±3,6 мм рт. ст., после лечения - 127,0±6,7 мм рт.ст., среднее ДАД -

88,4±4,3 и 79,0±3,7 мм рт.ст. соответственно. Учащение ритма сердца не отмечалось в течение всего периода наблюдения: до лечения ЧСС составляла 70,4±7,0 ударов в минуту, после лечения - 70,7±5,6. Кроме того, при анализе результатов ЭКГ исследования пациентов основной и контрольной групп каких-либо значимых изменений на фоне проводимой терапии выявлено не было. Также в результате настоящего наблюдения установлено, что на фоне лечения S-Амлодипина в течение 90 дней уровень креатинина в крови практически не изменился: до лечения - 79,6 мкмоль/л, после лечения – и 75,8 мкмоль/л. Не выявлено изменения показателей липидного и углеводного обменов при лечении S-Амлодипина : уровень общего холестерина до лечения составил 4,11 ммоль/л, после лечения – 4,01 ммоль/л; уровень сахара в крови до лечения – 4,7 ммоль/л, после лечения – 4,7 ммоль/л. Фармакокинетические методы исследования показали, что при приеме препарата S-Амлодипина однократно в сутки в дозе 2,5 мг в крови создается максимальная равновесная концентрация сопоставимая с максимальной равновесной концентрацией полученной при приеме амлодипина в дозе 5 мг однократно

Выводы. Результаты наблюдения позволяют сделать вывод, что у больных мягкой и умеренной АГ S-Амлодипин надежно контролирует уровень АД в течение суток, достоверно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, не влияет на динамику ЧСС, тем самым предотвращая риск развития сосудистых катастроф.. Кроме того, терапия S-Амлодипин не влияет на метаболизм сахара и общего холестерина, уровень креатинина в крови.

Черткова О.Р, Федоров С.П.

Сравнение клинической эффективности омепразола и рабепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Актуальность. Для лечения заболеваний, в патогенезе которых главную роль играет повышение внутрижелудочной кислотопродукции, применяются препараты, обладающие свойством блокировать образование соляной кислоты в желудке. Ингибиторы протонной помпы – наиболее современная группа препаратов, стойко защелачивающих внутрипросветное содержимое пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и обеспечивающих уровень pH, необходимый для заживления дефектов слизистых оболочек. Актуальным представляется сравнение клинической эффективности препаратов – представителей различных поколений данной фармакологической группы.

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность омепразола, назначаемого по 20 и 40 мг/сут. и рабепразола, назначаемого по 20 мг/сут. у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Методы. Клиническая эффективность рабепразола, назначаемого в стандартной дозе 20 мг в сутки и омепразола, назначаемого по 20 и 40 мг изучалась у пациентов с обострением язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В исследовании участвовали больные от 18 до 45 лет. В группе пациентов, получавших рабепразол (группа А), было 34 больных (16 мужчин и 18 женщин в возрасте $32,8 \pm 8,0$ лет). Омепразол в дозе 20 мг/сут (группа В) получали 32 больных (16 мужчин и 16 женщин в возрасте $30,6 \pm 8,7$ лет). В группу больных, получающих омепразол по 40 мг в сутки (группа С), было включено 34 пациента, однако у одной пациентки 42 лет исследование в связи с развитием нежелательного явления лечение пришлось прекратить. В итоге эффективность терапии в данной группе оценивались у 33 (18 мужчин и 15 женщин в возрасте $32,2 \pm 7,0$ лет) пациентов. Эффективность терапии оценивалась по динамике жалоб (исчезновение тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области) и по результатам гастроскопии, проведенной через 2 недели и, при необходимости, через 4 недели после начала лечения.

Результаты. В группе пациентов, получающих рабепразол, жалобы исчезли через $1,7 \pm 1,6$ дней от начала лечения. В группах пациентов, получавших омепразол по 20 и 40 мг в сутки, жалобы исчезли через $5,9 \pm 3,1$ и $2,8 \pm 2,5$ дней соответственно. По результатам

гастроскопии, проведенной через 2 недели после начала лечения, у всех больных, получавших рабепразол 20 мг в сутки и омепразол 40 мг в сутки, язвы зарубцевались. Из 32 больных, получавших омепразол по 20 мг в сутки, язвы зарубцевались у 27 человек. У остальных 5 человек гастроскопия проводилась еще через 2 недели после начала лечения (язвы зарубцевались у всех больных). В целом переносимость ингибиторов протонной помпы во всех группах была хорошей. На фоне применяемой терапии у 1 больного, принимавшего рабепразол 40 мг в сутки появились отеки голеней (через неделю после начала применения препарата), которые исчезли по окончании лечения (язва зарубцевалась через 2 недели после начала лечения). У данного больного отеки ранее появлялись и на фоне лечения омепразолом, однако они никогда не носили выраженного характера и не являлись причиной изменения терапии. У одной пациентки 42 лет, получавшей омепразол 40 мг/сут., исследование пришлось прекратить в связи с появлением на 4 сутки лечения болей по всему животу и диареи с заменой на ранитидин 300 мг/сут. Еще у одной пациентки, принимавшей 40 мг омепразола, через 4 дня после начала терапии появилась незначительная головная боль, которая сохранялась до конца лечения (язва зарубцевалась через 2 недели).

Выводы. в группе пациентов, получающих и омепразол по 40 мг и рабепразол по 20 мг в сутки, наблюдалось более быстрое исчезновение симптомов заболевания по сравнению с больными, принимавшими омепразол по 20 мг в сутки; по результатам двухнедельной терапии у достоверно большего количества пациентов наблюдалось рубцевание дуоденальных язв. Через 4 недели исчезновение болей и рубцевание язв достигнуто у всех пациентов.

Чувильская Л.М., Елисеева З.В.

Этико-правовые аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств в педиатрии

Проведение клинических исследований лекарственных препаратов в педиатрии является наиболее сложной проблемой с этических позиций. С одной стороны, участие детей в клинических исследованиях неэтично, с другой – без таких исследований невозможен прогресс в области фармакотерапии в педиатрии, так как экстраполяция на детей результатов КИ, полученных на взрослых пациентах, часто не оправдана из-за физиологических, психологических, метаболических особенностей детского организма. Например, фармакокинетика многих лекарственных средств меняется с возрастом, в связи с чем побочные эффекты от применения лекарственного средства у детей и взрослых могут быть различными.

Основным документом, регламентирующим этические нормы проведения биомедицинских исследований, в том числе с участием несовершеннолетних, является Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. и последующие редакции), в которой отмечено, что уязвимые группы пациентов, включая детей, не могут быть включены в КИ, если исследование может быть «...проведено с участием полноправных по закону лиц». Это положение нашло отражение в законодательных документах ряда стран. Однако унифицированных подходов включения детей в клинические исследования в мировом сообществе в настоящее время не существует.

Конвенция о правах человека и биомедицине (1997 г.), а также разработанная Европейским Парламентом и Советом (2001 г.) Директива 2001/20 EC о гармонизации законов и подзаконных нормативных актов государств-членов ЕС призваны сблизить позиции различных стран в вопросах планирования и проведения доклинических и клинических исследований, а также порядка представления документов. Однако из 46 Европейских стран подписали и ратифицировали Конвенцию только 19.

В России правовой основой проведения КИ в педиатрии являются Федеральные законы: «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» и «О лекарственных средствах». Однако в них неоднозначно трактуется возможность участия детей в клинических

исследованиях. Так, в соответствии с законом «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» дети до 15 лет могут участвовать в испытаниях новых лекарственных препаратов, методов и т.п. только при непосредственной угрозе их жизни, что практически исключает проведение КИ с участием детей. С другой стороны, Федеральный закон «О лекарственных средствах» предусматривает менее жесткие требования. Согласно статья 40, п. 5: «Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних».

В отсутствие в мировом сообществе гармонизированных законов, регулирующих проведение КИЛС в педиатрии, да и не только в педиатрии, особую значимость приобретает этическая экспертиза планируемых КИЛС, в основу которой положены этические принципы: « польза для пациента должна превышать риск» и «приоритет здоровья, прав и свобод личности преобладают над интересами медицинской науки и общества».

Применительно к КИЛС в педиатрии в России порядок включения детей в КИ базируется на следующем положении международных стандартов, которое не противоречит российскому законодательству и менталитету российского народа: несовершеннолетние не могут включаться в клинические исследования, если те же результаты могут быть получены с участием лиц, способных самостоятельно дать осознанное Информированное согласие.

Однако требования к участию в КИ несовершеннолетних в России более жесткие, чем в ряде стран, которые представляют свои мультицентровые клинические исследования на этическую экспертизу. Так, согласно Федеральному закону «О лекарственных средствах» запрещается проведение КИ с участием детей, не имеющих родителей. Кроме того, включать несовершеннолетних в КИЛС возможно только после завершения КИ на пациентах других возрастных групп, за исключением случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней.

Более строгие требования предъявляются и к проблемам безопасности. В отличие от законодательства ряда стран, в России обязательным условием проведения КИ в педиатрии является представление результатов экспериментов на неполовозрелых животных, что позволяет оценить безопасность предлагаемых для изучения у детей доз препарата, схем лечения, предвидеть возможные побочные эффекты, оценить адекватность планируемых процедур мониторинга безопасности.

Недопустимо участие детей в плацебо-контролируемых КИ, так как согласно Директиве 2001/20 Европейского Парламента и Совета терапия должна принести пациенту-ребенку прямую пользу.

Клиническое исследование с участием несовершеннолетних, должно быть спланировано таким образом, чтобы минимизировать боль, дискомфорт, страх и максимально предвидеть возможный риск.

Важнейшим условием обеспечения защиты прав и интересов пациентов является информирование их обо всех аспектах клинического исследования, что было сформулировано в Нюрнбергском кодексе (1947 г.): «Согласие должно быть получено от самого участника исследования и исследователь должен лично убедиться в том, что никакого необоснованного риска не существует».

В России законодательно предусмотрена следующая процедура получения согласия на включение детей и подростков в КИ:

Несовершеннолетние (по российскому законодательству лица до 18 лет) включаются в клиническое исследование только при согласии родителей, которые обязательно подписывают Информированное согласие на участие ребенка в клиническом исследовании

Дети, не имеющие родителей, не могут быть участниками КИ

В дополнение к разрешению родителей должно быть получено согласие ребенка на участие в исследовании (Хельсинкская Декларация).

Подросток наряду с родителями подписывает Информированное согласие, если он способен осознанно подойти к пониманию смысла планируемого КИ, его пользы и риска. Это обычно дети и подростки 12-17 лет. В этих случаях составляется Информация для пациента ребенка или подростка, написанная понятным для него языком. Если ребенок не захочет подвергаться предлагаемому лечению либо обследованию, то решение ребенка необходимо уважать и обязательно учитывать, особенно его отказ от участия в исследовании или явное желание выйти из него.

Определенные сложности возникают при решении вопроса о включении детей из социально неблагополучных семей, так как интересы родителей (алкоголиков, наркоманов, безработных и других категорий) не всегда отвечают интересам ребенка. В этих случаях требуется тщательный анализ ситуации, чтобы не ущемлялись интересы ребенка.

Таким образом, этический подход к оценке КИЛС, где отсутствует единая законодательная база, обеспечивает максимально возможную безопасность пациентов.

Чугаев Д.В., Красных Л.М., Смирнова И.Г.

Аналитические подходы к изучению фармакокинетических особенностей оптических изомеров лекарственных средств

Актуальность темы. Основной целью фармакокинетических исследований лекарственных препаратов является повышение эффективности и безопасности их использования в клинической практике. В настоящее время применяется множество лекарственных средств, активное вещество, входящее в состав которых, является оптически активным. Известно, что изомеры одного и того же соединения могут обладать различной фармакологической активностью, что может отразиться на эффективности и безопасности лекарственного средства.

Цель исследования. Разработать методики количественного определения оптических изомеров изучаемых лекарственных средств.

Материалы и методы. Для проведения исследования были взяты лекарственные средства верапамила, разрешенные к медицинскому применению. Количественное определение осуществлялось с помощью ВЭЖХ на колонке ChiraDex.

Результаты. Субстанции стандартных образцов (+) и (-) верапамила готовили в метаноле (растворы должны быть свежеприготовленные). В анализе использовали флуориметрический детектор. В состав подвижной фазы входили фосфатный буфер и ацетонитрил. Скорость потока мобильной фазы составляла 0,8 мл/мин. В выбранных условиях наблюдалось четкое разделение пиков S и R изомеров в их смеси (рацемате).

Выводы. Разработанная методика позволяет проводить количественное определение индивидуальных стереоизомеров в составе лекарственных средств верапамила.