



БИОМЕДИЦИНА

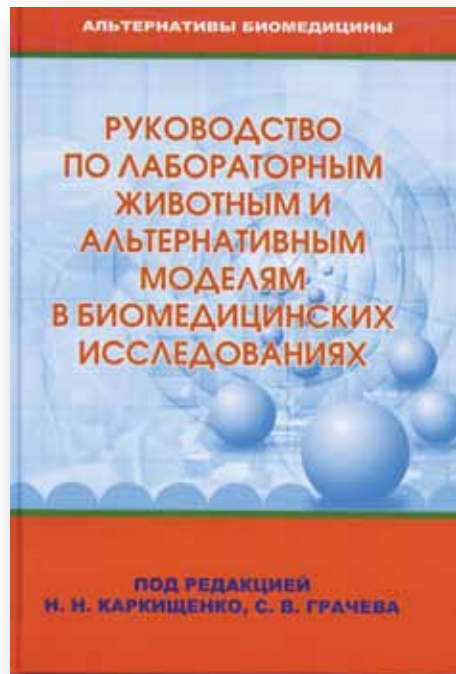
2010 3

MEDICINE

ISSN 2074-5982

2010

3



В серии «Альтернативы биомедицины» вышло в свет первое российское руководство, содержащее гармонизированные с международными стандартами требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных и валидированных альтернативных моделей, соответствует принципам надлежащей лабораторной практики (GLP). В руководстве сформулированы основы биоэтики, категорирования, контроля качества, генетического и микробиологического мониторинга, технологий содержания лабораторных животных и биобезопасности при работе с ними. Приводятся программы обучения персонала. Даны принципы дизайна экспериментов, моделирования в экстремальных и хирургических биомедицинских технологиях, формирование стандартных операционных процедур, построения аллометрических соотношений человека, животных и альтернативных моделей, как основы унификации и экстраполяции результатов экспериментов в клинику. Основной целью руководства является экономия ресурсов и времени, исключения дублирования в достижении сопоставимого качества исследований на уровне ведущих стран по стандартам GLP в России.

БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал

БИОМЕДИЦИНА



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
РАМН



**В Научном центре биомедицинских технологий РАМН
8-9 июня состоялась VI научно-практическая конференция
«БИОМЕДИЦИНА И БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ»
с международным участием**

Конференция проходила в Научном Центре 8-9 июня 2010 г. в пос. Светлые горы.

На пленарном заседании и симпозиумах были заслушаны доклады о перспективах использования альтернативных и животных моделей в эксперименте (докладчик: академик РАРАН, член-корреспондент РАМН Н.Н.Каркищенко), биомедицинских технологиях в спортивной медицине (докладчик: член Общественной палаты, доктор медицинских наук Е.Е.Ачкасов), о роли персонализированной фармакотерапии при лечении больных (докладчик: академик РАМН В.Г.Кукес), о развитии методологий GLP в Европе (докладчик: Mark Steven Duxon, Великобритания); о новых телеметрических системах для доклинического исследования (Докладчик: Ronald Bulthuis, Levon Bachdasarian, Нидерланды) и другие.



В ходе конференции работали 3 симпозиума:

- Новые альтернативные и экспериментальные биомодели.
- Лабораторные животные в биомедицинских технологиях.
- Роль персонализированной медицины в клинической фармакологии.

Состоялось заседание «круглого» стола «Перспективы развития лабораторного животноводства»

Всего было заслушано 35 докладов, часть материалов была представлена в виде «стендовых докладов», которые вызвали большой интерес всех присутствовавших на конференции и их авторы участвовали в выступлениях и дискуссиях на равных правах.

В процессе выступлений и дискуссий была наглядно продемонстрирована невозможность отказа от использования лабораторных животных в эксперименте, а также насущная потребность в разработке альтернативных методов проведения экспериментальной работы с целью соблюдения принципов трех R (replacement, reduction и refinement), биоэтики и гуманного отношения к животным.

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

ХОРОНЬКО Владимир Владиленович

В.В.Хоронько родился 2 апреля 1950 года. В 1972 г. окончил Ростовский государственный университет по специальности радиофизика и электроника. После окончания университета начал трудовую деятельность в Ростовском государственном медицинском институте, где увлекся вопросами фармакокинетики лекарственных средств. В 1980 г. за работу «Новые принципы количественной оценки фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов с помощью ЭВМ» ему была присуждена премия Ленинского комсомола. В 1984 г. защитил диссертацию на соискание степени кандидата биологических наук на тему «К фармакокинетики и взаимодействию некоторых средств нейролептанальгезии», а в 1994 г. – на соискание степени доктора биологических наук на тему «Интегральная фармакокинетика – экстраполяционные и прогностические модели в фармакокинетических системах». С 1997 г. – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии РГМУ.

Профессор В.В.Хоронько читал студентам лекции на русском и английском языке. Занимался научной работой, создавая новые алгоритмы скрининга веществ с высокой биологической активностью, являющихся потенциальными лекарствами, а также возможностями применения различных экспериментальных биомоделей развития патологии животных и человека. Знание физических основ позволило ему стать уникальным специалистом в России по разработке математических моделей скрининга.

Неоднократно выступал на всероссийских и международных конференциях, съездах и конгрессах с докладами по этим вопросам. Был способен самостоятельно выбирать направления научных исследований и руководить ими.

Под руководством профессора В.В.Хоронько на кафедре проводились исследования фармакокинетики препаратов, широко применяемых в клинической и спортивной практике. Разрабатывались экспериментальные алгоритмы формирования онкологической патологии на лабораторных животных и пути ее коррекции. Умело привлекал к научной работе студентов, особенно в деле поиска и систематизации литературных данных, выполнении экспериментов.

Профессор В.В.Хоронько уделял внимание не только своим студентам, непосредственно работающим на кафедре, но постоянно участвовал



в различных мероприятиях по поиску молодых талантов, в том числе в научно-практических конференциях Донской академии наук юных исследователей (Общероссийской Малой Академии Наук «Интеллект будущего»). Был деканом факультета иностранных студентов Ростовского медицинского университета, членом редколлегии журнала «Образование. Наука. Инновации. Южное измерение» (журнал аспирантов, докторантов, соискателей). Активно сотрудничал с Научным центром биомедицинских технологий РАМН. Был членом редколлегии научного журнала «Биомедицина». Опубликовал около 200 научных работ на русском и английском языке, из них 2 монографии и 2 руководства по фармакологии, в том числе «Фармакокинетика» – основополагающий труд, в котором приведены типы фармакологических моделей, основы прогноза особенностей распределения и элиминация лекарственных средств, вопросы и задачи для студентов. Под его руководством были защищены 2 кандидатские и 3 докторские диссертации.

Редколлегия журнала «Биомедицина» выражает соболезнование жене и сыну, родственникам, коллегам, студентам и аспирантам по поводу безвременной кончины профессора В.В.Хоронько.

Было подчеркнуто, что создание биомоделей для конкретных целей эксперимента позволит получить наиболее адекватные результаты с наименьшими затратами.

Отработка основных приемов и навыков в экспериментальной хирургии, изучение свойств новых лекарственных средств, ксенобиотиков, наноматериалов и нановеществ, патологий организма практически невозможно без эксперимента с использованием лабораторных животных.

Разработка таргетных нанотехнологических лекарственных средств, создаваемых с использованием наночастиц, требует тщательной проверки биобезопасности как самих наночастиц, так и активных веществ, входящих в состав препаратов. При этом уникальные свойства наночастиц в настоящее время еще недостаточно изучены, необходимы тесты *in vitro* для изучения возможной токсичности наночастиц и снижения числа использованных животных в эксперименте. Опыты *in vivo* должны проводиться на гетерогенных и генномодифицированных линиях животных. В экспериментальной работе надо стремиться переходить от моделей-животных к животным моделям, а также более широкого использования компьютерного и математического моделирования процессов.

Изучение генетических особенностей организма лежит в основе персонализированной фармакологической помощи при лечении многих заболеваний. Изуче-



ние активности CYP2C8*2 и CYP2C9*3, проводимое филиалом «Клиническая фармакология» Центра лежит в основе снижения тромбоэмболических осложнений у пациентов, которые являются носителями полиморфизмов этих генов. В частности, при применении орального антикоагулянта варфарина путем «традиционного» (согласно инструкции) метода дозирования, имеется высокий риск развития кровотечений, в т.ч. и опасных для жизни. Снижение этих рисков возможно на основе предварительного проведения фармакогенетического тестирования. Для проведения тестов у пациентов берут кровь или соскоб буккального эпителия (для выделения ДНК). Широкое применение фармакогенетического тестирования на практике пока ограничивается рядом неразрешенных до конца проблем:

- Высокая стоимость тестирования.
- Отсутствие четких алгоритмов выбора лекарственных средств и их доз в соответствии с результатами тестов.
- Отсутствие доказанных преимуществ фармакогенетического подхода, в том числе и в экономическом плане, перед «традиционным подходом».

Таким образом, необходимо продолжать исследования в данном направлении и внедрять результаты, по крайней мере на тех направлениях, где преимущества персонализированной медицины уже доказаны: в кардиологии (антикоагулянтная и антиагрегантная терапия), онкологии (терапия «таргетными» и некоторыми другими противоопухолевыми ЛС), психиатрии (терапия антидепрессантами и нейролептиками), фтизиатрии, т.е. там, где применяются «проблемные» лекарственные средства с точки зрения межличностной вариативности эффективности и безопасности.

Основной и окончательно не решенной проблемой комбустиологии, являются лечение пограничных и глубоких ожогов, а так же замещение тканевых дефицитов. Один из путей решения проблемы это использование биостимуляции регенеративно репаративных процессов в ожоговой ране, а так же новым материалом обладающим свойствами трехмерной подложки (матрицы). Установлено, что при местном применении ММ-Гель-Ф стимулируются регенеративные и репаративные процессы, ускоряется переход фаз раневого процесса, формирование грануляционной ткани и

заживление ожоговых ран с восстановлением архитектуры кожных покровов. ММ гель может быть рекомендован для местного лечения ожогов ран в том числе пограничных и глубоких, а так же использован как искусственная кожа для замещения дефицитов мягких тканей.

На сегодняшний день спектр применения сосудистых протезов очень широк - их с успехом применяют при таких оперативных вмешательствах как протезирование аорты на различных уровнях, а так же при протезировании ее ветвей. Одной из актуальных задач в современной сосудистой хирургии остается применение сосудистых протезов при хронических облитерирующих ишемических заболеваниях конечностей. Из существующих на сегодняшний день аффинный способ иммобилизации антикоагулянта привлекает особое внимание, так как высокая связывающая способность материалов и покрытий делает возможным самообновление тромборезистентных свойств их поверхности за счет обмена с гепарином, циркулирующим в крови. В результате экспериментальных исследований было показано, что обработка синтетических протезов покрытием, обладающим аффинностью

к гепарину, замедляет процесс их интеграции в ткани (вживление), уменьшает реакцию неоинтимальной гиперплазии, что в конечном итоге приводит к улучшению функциональных свойств сосудистых протезов малого диаметра.

В конференции приняли участие более 100 человек, в том



числе иностранные коллеги из Украины, Великобритании, Нидерландов.

На конференции было презентовано первое в России «Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях», подготовленное и изданное под редакцией академика РАРАН, член-корреспондента РАМН Н.Н.Каркищенко и академика РАМН С.В.Грачева, а также рекомендованное Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы медицинского и фармацевтического послевузовского образования. Руководство, содержащее гармонизированные с международными стандартами требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных и валидированных альтернативных моделей, соответствует принципам надлежащей лабораторной практики (GLP). В руководстве сформулированы основы биоэтики, категорирования, контроля качества, генетического и микробиологического мони-



торинга, технологий содержания лабораторных животных и биобезопасности при работе с ними. Приводятся программы обучения персонала. Даны принципы дизайна экспериментов, моделирования в экстремальных и хирургических биомедицинских технологиях, формирование стандартных операционных процедур, построения аллометрических соотношений человека, животных и альтернативных моделей, как основы унификации и экстраполяции результатов экспериментов в клинику. Основной целью руководства является экономия ресурсов и времени, исключения дублирования в достижении сопоставимого качества исследований на уровне ведущих стран по стандартам GLP в России.

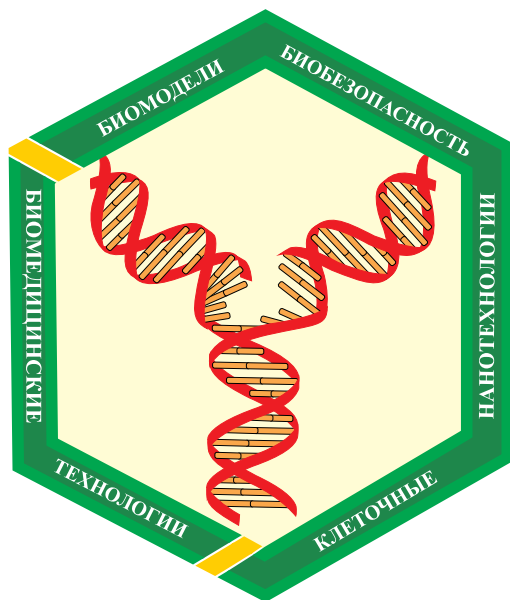
Научный журнал.

Основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий РАМН

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

Подписной индекс 57995 в Каталоге «Издания органов научно-технической информации» ОАО «Роспечать»

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – март 2010 года)



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Н. Н.Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН,

Г. Д. Капаназде (к.с.-х.н., зам. главного редактора),

В. Н. Каркищенко (д.м.н., проф.),

Ю. С. Макляков (д.м.н., проф.), Е. Л. Матвеевко (к.э.н., доц., ответственный секретарь),

А. Н. Мурашев (д.б.н., проф.), Г. В. Раменская (д.ф.н., проф.), А. О. Ревякин (к.б.н.),

Д. В. Сахаров (к.б.н.), Х. Х. Семенов (к.б.н.), Н. В. Станкова (к.б.н.),

Д. А. Сычев (д.м.н., проф.), В. В. Хоронько (д.б.н., проф.), Е. В. Ших (д.м.н., проф.)

Редакционный совет:

prof. Hans-W. Ackermann (Канада), prof. Iorgen Backmen (Германия), проф. Е.Е. Ачкасов,

акад. РАМН и РАСХН В.А.Быков, проф. Витан Влахов (Болгария), акад. РАМН А.М.Дыгай,

prof. Ralf Edwards (Швеция), prof. Moineao S.-F. D'Herelle (Канада), акад. РАМН С.И.Колесников,

акад. РАМН А.А.Кубатиев, акад. РАМН В.Г.Кукес, prof. Michael Orme (Великобритания),

акад. РАН А.И.Мирошников, акад. РАН и РАМН М.А.Пальцев, акад. РАМН В.И.Петров,

акад. РАМН К.В.Судаков, prof. Solemene Umberto (Италия), акад. РАМН В.П.Фисенко,

член-корр. РАМН Д.Ф.Хритинин, проф. Б.Д.Цыганков, акад. РАМН В.Н.Ярыгин

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

Адрес редакции:

105064, Москва

Малый Казенный пер. 5, стр. 1

matveyenkoel@mail.ru

Тел.: 561-52-64, 917-32-17

Заказ №

Содержание

ОБЗОРЫ

М.С.Собакарь, Е.В.Ших

Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно сосудистой системы..... 10

ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Кукес В.Г.

Персонализированная медицина в клинической фармакологии 22

Г.С.Аникин, И.В.Игнатьев, М.В.Смирнова, Д.А.Сычев, А.Ю.Савченко, Г.В.Раменская, А.И.Ташенова, В.Г.Кукес

Влияние носительства аллельного варианта CYP2C9*3 на активность CYP2C9, оцененную по соотношению концентрации лозартана к концентрации его активного метаболита Е – 3174 в моче 25

В.М.Ахунов, Ж.М.Сизова

Распространенность бронхиальной астмы пеницилломицотной этиологии и возможности фармакотерапии в амбулаторно – поликлинических условиях 28

Г.А.Базанов, Е.Ю.Кузнецова, Ю.Ю.Дмитриева, Т.Е.Пурешева

О критериях, определяющих возможности выбора стероидных средств для местного применения при персонализированной противовоспалительной терапии 30

Г.А.Базанов, Е.Н.Жулев, В.Г.Табакаева, Е.Ю.Кузнецова

Персонализированная фармакологическая коррекция адаптации пациентов к частичным съемным пластиночным протезам с использованием отечественного иммуномодулятора «Деринат» 33

Я.В.Брыткова, Р.И.Стрюк, Е.А.Сокова

Анализ эффективности фармакотерапии гипертонической болезни у беременных 36

С.Ю.Гармонов, И.Э.Кравченко, Нгуэн Зунг Чунг, И.Ф.Мингазетдинов, Т.А.Киселева, В.Х.Фазылов

Методы оценки и регуляция активности генетически детерминированных метаболических ферментных систем организма человека 39

К.В.Герасимова, М.В.Авксентьева, Д.А.Сычев

Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным..... 42

В.И.Гикавый, Л.А.Подгурски

Фармакодинамические особенности регесана и индивидуальный подход к терапии больных язвенной болезнью..... 45

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

Выработка эффективных критериев для индивидуализированной терапии новыми иммуотропными препаратами 47

В.И.Гикавый, Л.Ф.Бумакова, Г.И.Гушуила Индивидуальный подход к выбору антитромботической терапии при ишемическом инсульте	49
М.Ю.Гиляновский, Д.Ю.Гордиенко, И.В.Сарвилина Фармакопротеомный анализ эффективности и безопасности применения фоллитропина бета в лечении ановуляторного бесплодия.....	52
И.В.Грайфер, О.В.Решетько, Н.В.Фурман Изучение структуры и эффективности антиаритмических препаратов, используемых для фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий в отделении неотложной кардиологии	55
Б.С.Гришин, Т.Э.Гершкович Выбор способа и тактики лечения больных с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов.....	58
А.А.Груздева, А.Л.Хохлов, А.И.Костылев, Е.В.Белобородова Влияние предшествующей инфаркту миокарда терапии ингибиторами АПФ на течение эндотелиальной дисфункции	60
И.М.Грушко, И.В.Сарвилина, Ю.С.Макляков Динамика некоторых показателей протеомного профиля сыворотки крови как основа оценки эффективности различных инсулинов в лечении медленно прогрессирующего аутоиммунного сахарного диабета	63
Е.А.Дербенцева, М.Л.Максимов, А.К.Стародубцев, Т.А.Эсаулова, Д.Ш.Дубина Эффективность прямого ингибитора ренина алискирена, блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана и их комбинации у больных артериальной гипертензией с эндотелиальной дисфункцией и микроальбуминурией	66
Д.С.Джумагазиева, О.В.Шевченко, В.Б.Бородулин, А.А.Свистунов Молекулярно – генетические маркеры в диагностике острого лимфобластного лейкоза у детей	68
О.В.Дралова, М.Л.Максимов Возможности применения блокатора AT_1 – рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией.....	71
М.В.Журавлева, Р.Д.Сюбаев, О.В.Астапова, Г.Н.Енгальцева Клиническая верификация критериев прогнозирования токсикологического взаимодействия лекарственных средств	74
Г.Г.Кетова, И.С.Панова, Т.И.Моисеенко, М.В.Дедович Опыт организации мониторинга безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области	76
А.А.Корнилов, Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, В.Н.Валюкевич, Е.В.Кохтенко, В.В.Анцупов Опыт внедрения фармакогенетических исследований в университетской клинике	79
Г.А.Кухарчик, Л.Б.Гайковская, З.О.Хушвактова, А.Т.Бурбелло, Т.В.Вавилова, А.В.Шабров Индивидуальный подход к назначению стандартной терапии при остром коронарном синдроме.....	81

И.П.Лапин

Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств 84

Е.Х.Лемешко, Л.С.Колесниченко, Н.В.Верлан, Л.П.Губина, Г.А.Пенсионерова, М.П.Сергеева, Л.М.Станевич
Изучение системы глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом типа 2 при лечении фенотропилом 87**П.М.Лукьянова, А.С.Федоренко**

Индивидуальный подбор фармакотерапии пациентам с послеоперационными бактериально – воспалительными осложнениями 89

М.Л.Максимов, О.В.Дралова

Клинический случай применения прямого ингибитора ренина в комбинированной терапии больного с артериальной гипертонией и ожирением 91

Г.В.Масликова, М.Н.Ивашев

Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний 94

А.А.Махова

Изучение фармакокинетических особенностей взаимодействия диклофенака и нагрузочных доз витаминов группы В 97

А.А.Махова, В.В.Шумянцева, Е.В.Ших, Т.В.Булко, В.Г.Кукес, О.С.Сизова, Г.В.Раменская, А.И.Арчаков

Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: электроанализ каталитических свойств 99

В.В.Милованова, И.В.Игнатьев, А.В.Косовская, Ю.В.Наумова, Д.А.Сычев, А.И.Ташенова, В.Г.Кукес

Полиморфный маркер C3435T гена MDR1 не ассоциирован с подобранной дозой варфарина у российских больных мерцательной аритмией 101

А.Е.Мирошников, А.Л.Хохлов, Н.П.Антипова

Влияние алкоголя и психоактивных веществ на приверженность и результаты лечения больных ВИЧ – инфекцией 102

Д.С.Молоковский, Д.П.Константинов

Использование экспертного подхода с целью персонализации терапии в наркологическом стационаре 105

Г.Г.Незнамов, С.А.Сюняков, Д.В.Чумаков, О.А.Дорофеева, Л.Э.Маметова

Методологические аспекты клинического исследования терапевтического действия новых анксиолитиков 108

В.И.Петров, Л.А.Смирнова, О.В.Магницкая, А.Ф.Рябуха, К.А.Кузнецов, Е.А.Сучков

Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности CYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС 111

В.И.Петров, Н.В.Рогова, Я.М.Ледаев, А.А.Озеров, Д.М.Сердюкова

Фармакокинетическое типирование активности CYP2C9 у больных сахарным диабетом типа 2 – один из путей снижения риска нежелательных лекарственных реакций 113

О.В.Ромашенко, Ю.Г.Приймак, М.А.Масловская, М.М.Киселевич

Особенности психоэмоционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца как одна из основ персонализации лечения..... 116

К.Х.Саркисян

Изменения индивидуальной чувствительности к изадрину у бодрствующих и наркотизированных животных..... 119

А.А.Свистунов, О.В.Шевченко, Е.Н.Бычков, В.Б.Бородулин

Влияние полиморфизмов гена NAT2 на синтез витамина D у больных артериальной гипертензией 122

А.А.Свистунов, О.В.Шевченко, В.Б.Бородулин, А.Н.Леванов

Молекулярно – генетические маркеры в патогенезе и лечении эссенциальной артериальной гипертензии..... 125

Т.Н.Седых, Е.В.Елисеева, Е.В.Дикусар, К.А.Шрейберг

Сравнительная оценка использования лекарственных средств в ФГУЗ МСЧ госпиталя УВД по ПК..... 128

С.Ю.Сереброва, А.К.Стародубцев, С.Н.Кондратенко, Г.А.Белякова, О.В.Добровольский, А.Д.Дамбаева

Вероятные причины рефрактерности к первым дозам ингибиторов протонной помпы при язвенной болезни 130

С.Ю.Сереброва, А.К.Стародубцев, Г.А.Белякова, С.П.Федоров, О.В.Добровольский, А.Д.Дамбаева

Сравнение клинической эффективности омепразола и рабепразола у пациентов с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки..... 131

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

Оценка действия на систему биотрансформации и оценка клинической эффективности и безопасности клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом..... 133

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

Оценка взаимодействия на уровне системы биотрансформации и оценка клинической эффективности и безопасности клопидогрела и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом..... 135

Н.Б.Сидоренкова, Н.В.Терентьева, Г.И.Костюченко, А.В.Гриджина, А.В.Манукян, М.А.Пляшешников

Изучение некоторых генетических полиморфизмов у пациентов европеоидной расы с артериальной гипертензией..... 138

Е.А.Сокова, А.В.Прилуцкий, О.И.Макулова

К вопросу значения исследования полиморфного маркера ARG16GLY гена ADRB2, кодирующего бета2 – адренорецепторы при проведении токолитической терапии бета2 – адреностимуляторами у беременных..... 141

С.Ш.Сулейманов, О.В.Молчанова, Н.В.Кирпичникова

Фармакогенетические аспекты антибиотикотерапии внебольничной пневмонии 144

С.Ш.Сулейманов, В.В.Сулима, Н.В.Кирпичникова

Сравнительный клинико – экономический анализ применения генерических антигистаминных препаратов II поколения при лечении поллиноза у пациентов хабаровского края 146

Р.Д.Сюбаев, Т.А.Гуськова, М.В.Журавлева Комплексная программа по безопасности комбинированной фармакотерапии.....	149
И.В.Терещенко, Ю.А.Грачёва, П.Е.Каюшев Вынужденная постоянная полипрагмазия и риск побочных реакций у больных сахарным диабетом типа 2.....	152
А.С.Федоренко, Л.Б.Гайковая, П.М.Лукьянова, А.Т.Бурбелло, А.В.Елисеев Индивидуальный подход к диагностике и лечению хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации.....	155
Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, Т.М.Григорьева, Ю.В.Лунева, А.А.Степченко, А.А.Корнилов, В.Н.Валюкевич От прикладных фармакокинетических исследований – к внедрению персонализированной фармакотерапии в реальную клиническую практику.....	158
Н.П.Чернусь Место психотропной терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, проспективное наблюдение.....	161
Н.П.Чернусь Антидепрессанты в лечении хронической боли у ревматологических больных.....	165
О.В.Шевченко, А.А.Свиштунов, В.Б.Бородулин Современные методы анализа полиморфизма гена рецептора АТ-П 1 – го типа при фармакотерапии артериальной гипертензии.....	169
Н.А.Шнайдер, М.С.Пилюгина, Д.В.Дмитренко, Е.Н.Шматова, С.А.Ерыкалова Персонализированный подход к лечению эпилепсии – путь к снижению случаев фармакорезистентности.....	172
Кукес И.В., Шан В.Н. Организационные аспекты создания фармакогенетической лаборатории в условиях лечебно-профилактической лаборатории.....	175



Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно – сосудистой системы

М.С.Собакаръ, Е.В.Ших

*Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область*

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

В настоящее время возрос интерес к активным формам кислорода, реакциям с их участием и к антиоксидантам, блокирующим эти реакции, поскольку с АФК связывают развитие у человека широкого спектра хронических заболеваний. Рассматривается патофизиологический подход к терапии различных заболеваний с использованием лекарственных средств (антиоксидантов) непосредственно воздействующих на определенные звенья их патогенеза. А также то, что такое антиоксиданты, их классификация, механизмы действия, наиболее изученные и широко применяемые в медицинской практике антиоксиданты, области их применения и обоснование поиска новых препаратов этой группы.

Ключевые слова: активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, антиоксидант, мексивБ6, витамин Е, коэнзим Q10, мексидол, альфа-липолиевая кислота, гипоксен.

Интерес к активным формам кислорода (АФК) и реакциям с их участием, к антиоксидантам, блокирующим эти реакции, в последнее время быстро растет, поскольку с АФК связывают развитие у человека широкого спектра хронических заболеваний. Избыточная активация реакций свободно – радикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях и повреждающих воздействиях на организм. Свободные радикалы – молекулы с неспаренными электронами, находящимися на внешней оболочке атома или молекулы, обладающие очень высокой реакционной спо-

собностью и, как следствие, выраженным повреждающим действием на клеточные макромолекулы. Доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний (шок различного генеза; атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно – двигательной системы; поражения глаз; легочные заболевания; онкологическая патология; термические поражения; различные интоксикации; реперфузионные поражения) и преждевременного старения.

Начальным этапом развития окислительного стресса является избыточное образование высокоактивных свободно – радикальных форм кислорода. Причиной этого могут быть как нарушение функций митохондрий, так и подавление эндогенных антиоксидантных систем, нейтрализующих свободные радикалы. Образовавшиеся свободно – радикальные формы кислорода воздействуют на фосфолипиды, точнее, на ненасыщенные жирные кислоты, входящие в их состав и высвобождающиеся при распаде фосфолипидов, и подвергают их перекисному окислению. В ходе этого окисления образуются свободно – радикальные формы указанных кислот с повреждающими свойствами и токсичные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур вплоть до гибели клеток. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и имеют важное значение. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. Через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбоксаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно – агрегационные свойства форменных элементов крови и микроциркуляцию, сами являются гидроперекисями. Образование гидроперекисей холестерина – одно из звеньев в синтезе некоторых стероидных гормонов, в частности, прогестерона.

Избыточная активация процессов цепного свободно – радикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липопе-

рекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, может привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ [1].

В настоящее время, принято следующее обобщающее определение антиоксидантам. Антиоксидант – это любое вещество, присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно задерживает или ингибирует его окисление. Первоначально понятие «антиоксидант» связывали с веществами, взаимодействующими с органическими радикалами и прерывающими цепные процессы ПОЛ. Классическим примером таких соединений служат токоферолы.

Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах осуществляется в значительной степени за счет сбалансированного взаимодействия реакций образования этих продуктов (реакции оксидации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакций антиоксидации).

Сейчас существует более широкое понятие «биоантиокислители» – полифункциональные соединения, которые в зависимости от механизма действия подразделяются на: 1) антирадикальные ингибиторы; 2) антиокислители (разрушают органические перекиси); 3) хелаторы (связывают катализаторы окисления – ионы металлов переменной валентности); 4) тушители (инактивируют возбуждённые состояния молекул, в частности кислорода) [5].

По химической природе выделены следующие классы антиоксидантов:

1. Ферментативные антиоксиданты (собственные средства внутри-

клеточной защиты – СОД). СОД – катализируют реакцию дисмутации супероксид – анион радикала с образованием перекиси водорода и кислорода; каталаза – разлагает перекись водорода до кислорода и воды; *глутатион – зависимые пероксидазы и трансферазы* – удаляют органические перекиси.

2. Соединения, содержащие фенольные группы.

2.1. Фенольные антиоксиданты $Ar(OH)_n$:

- *Токоферолы* (витамин Е) – мембранные антиоксиданты – ингибируют образование супероксид – анион радикала, синглетного кислорода, пероксидных радикалов, гидроксильного радикала.

- *Хиноны*: убихиноны (коэнзимы Q1 – 10), менахинон (витамин K2), родохинон и др. – акцептируют электроны флавиновых дегидрогеназ, ингибируют супероксид – анион радикал, гидроксильный радикал, аллоксильные радикалы; восстанавливают токофероксильные радикалы в токоферол.

- *Флавоноиды*: флавонолы, флавоны, флаваноны, катехины, антоцианидины, лейкоцианидины, изофлавоны, дигидрофлавонолы, халконы – ингибируют процессы ПОЛ как на стадии инициации (ингибируют супероксид – анион радикал, гидроксильный радикал), так и на стадии продолжения цепи (доноры атомов водорода для перекисных радикалов) и разветвления цепей (хелаторы ионов металлов переменной валентности, индуцирующих разложение органических перекисей).

- *Каротиноиды* – тушители синглетного кислорода, регенерируют токоферильный радикал. Т.к. β – каротин сам является полиненасыщенным соединением, он может окисляться по радикальному механизму и выступать в качестве

прооксиданта, особенно при увеличении его концентрации или парциального давления кислорода более 150 мм рт. ст.

- *Аскорбиновая кислота* – антиоксидант плазмы крови – обезвреживает гипохлорит, суперпероксид – анион радикал, $OH\bullet$, $RO_2\bullet$, $HO_2\bullet$ радикалы, синглетный кислород; инициирует включение железа плазмы в состав тканевого ферритина; восстанавливает α – токоферильный радикал, тиольный и тиопероксильный радикалы глутатиона. В присутствии ионов железа или меди аскорбат становится мощным прооксидантом: он переводит ионы в восстановленное состояние и тем самым индуцирует разложение органических перекисей.

3. SH – содержащие соединения.

- *Легкоокисляющиеся пептиды*, в состав которых входят серосодержащие аминокислоты (цистеин, цистин, метионин), глутатион, липоевая кислота, коэнзим А и др. Глутатион участвует в работе ферментативных антиоксидантов – вовлекается в ферментативное восстановление фенольных антиоксидантов, в частности, витамина Е. Ингибирует активированные кислородные метаболиты, образующиеся в процессе каталитического распада иммуноглобулинов и клеточных рецепторов.

- *Пролин* – богатый олигопептидами с цистеиновым остатком на конце могут выступать в роли пептидных псевдоэнзимов – ловушек супероксид – аниона.

С другой стороны, существует мнение, что глутатион образует с СОД антиоксидантную систему только в условиях удаления супероксид – аниона, иначе образуются перекись водорода и реакционные тиольные радикалы. Ингибирует NO – радикалы и окислы азота, но образующиеся S – нитрозо – аддукты нестабильны и, распадаясь, вновь приводят

к образованию NO – радикалов. Таким образом, связываясь с тиолами (в частности сывороточным альбумином), оксид азота приобретает пролонгированное действие. Показано также, что тиоловые соединения индуцируют выход NO – радикалов из вазодилататоров. Глутатион связывает ионы меди, которые подобно другим металлам переменной валентности (Fe^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , V^{2+} , Cr^{4+}) катализируют реакцию разложения пероксида водорода на OH – радикал и OH – (реакцию Фентона). Имеется следующая закономерность действия SH – содержащих соединений: внутри клеток восстановленные тиолы являются защитниками от окислительного стресса, а вне клеток – способными генерировать АФК.

4. Хелаторы ионов металлов переменной валентности.

- *Металлопротеины*: железосвязывающие белки – сидерофилины: трансферрины (белки – переносчики Fe^{3+}), ферритины, гемосидерин (резервные формы железа); медьсвязывающий церулоплазмин.

- *Мочевая кислота* (метаболический антиоксидант) и другие пурины – ингибируют ONOO⁻, O₂^{-•}; синглетный кислород, гемовые оксиданты, OH – радикалы; аминогруппы связывают ионы металлов переменной валентности; синергично взаимодействует с радикалами токоферола и аскорбиновой кислоты.

5. Другие антиоксиданты: гор – моны – антиоксиданты – женские половые гормоны, мелатонин [2].

Таблица 1

Наиболее широко распространенные антиоксиданты, формы их выпуска и область применения

Название препарата	Формы выпуска	Область применения
Убихинон композитум	Раствор для инъекций	Хронические воспалительные заболевания разной локализации, период выздоровления после инфекционных заболеваний, физического и психического истощения, гиповитаминоз, осложнения после химио – и лучевой терапии, нарушение обмена веществ.
Коэнзим Q10 с Гинкго	Таблетки	Профилактика и лечение заболеваний сердечно – сосудистой системы (в составе комплексной терапии)
Кудесан	Раствор для инъекций, таблетки	Профилактика и лечение заболеваний сердечно – сосудистой системы, астении
Ионол (Дибунол)	Раствор для инъекций	Урология (рак и папилломатоз мочевого пузыря), при ожогах и отморожениях

Эмоксипин	Раствор для инъекций, глазные капли	В офтальмологии (дистрофия сетчатки, диабетическая ретинопатия, глаукома, кератиты, увеиты и др.), неврологии и нейрохирургии (инсульты, ТИА, ЧМТ и др.), кардиологии (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), хирургии (панкреатиты, перитонит)
Пробукол, Липомал, Лурселл, Фенбутол, Бифенабит	Таблетки	В кардиологии при атеросклерозе, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии IIa и IIb типов по Фридриксону
Гипоксен	Таблетки, капсулы, раствор для инъекций	В пульмонологии (ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония), кардиологии (стенокардия, сердечная недостаточность), при повышенной физической нагрузке, после тяжелых травм, хирургических вмешательств, кровопотери и т.д.
Эрисод	Порошок для приготовления глазных капель	В офтальмологии (открытоугольная глаукома, герпетические заболевания глаз; передний увеит, травмы и ожоги глаз; послеоперационный период после удаления катаракты)
Орготеин	Раствор для инъекций, таблетки	В ревматологии (активные артрозы, ревматоидный артрит, тендинит, тендовагинит, периартрит, бурсит), болезнь Пейрони, при лучевом и интерстициальном цистит
Энергостим	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	В кардиологии (инфаркт миокарда, миокардиодистрофия, миокардит; алкогольная энцефалопатия; экстрасистолия, парасистолия, брадисистолическая форма мерцательной аритмии, АВ блокада, слабость синусного узла)
Фридокс или Тирилазид	Раствор для инъекций, таблетки	В нейрохирургии (субарохноидальные кровоизлияния)

Мексидант, Мексифин, Нейрокс Медомекси	Раствор для инъекций	В неврологии и психиатрии (тревожные состояния при невротических и невротозоподобных состояниях, ДЭП, ОНМК, абстинентный синдром, ЧМТ)
Мексидол	Раствор для инъекций, таблетки	В неврологии и психиатрии (тревожные состояния при невротических и невротозоподобных состояниях, ДЭП, ОНМК, абстинентный синдром), хирургии (панкреатит, перитонит)
Мексикор	Капсулы, раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой	В кардиологии (инфаркт миокарда, ИБС, артериальная гипертония), в неврологии (ишемические инсульты, когнитивные расстройства)
Мексиприм	Таблетки	В неврологии и психиатрии (тревожные состояния при невротических и невротозоподобных состояниях, ДЭП, ОНМК, абстинентный синдром, ЧМТ)
Церекард	Раствор для инъекций	В неврологии и психиатрии (тревожные состояния при невротических и невротозоподобных состояниях, ДЭП, ОНМК, абстинентный синдром, ЧМТ), кардиологии (инфаркт миокарда)
Диквертин, Токсифолин	Таблетки	В пульмонологии (пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма), в кардиологии (ИБС, наджелудочковые аритмии)
Гистохром	Раствор для инъекций	В кардиологии (острый инфаркт миокарда, ИБС: стенокардии), офтальмологии (диабетическая ретинопатия, эпи – и субретинальные кровоизлияния, дистрофии сетчатки, контузиях и ранениях)

Альфа – липоевая кислота	Капсулы	В эндокринологии (сахарный диабет), дерматологии (аллергодерматозы, псориаз, экзема, шрамы от прыщей)
Берлитион 300	Таблетки	В неврологии (диабетическая и алкогольная полинейропатия), гепатологии (цирроз печени, гепатиты)
Липамид	Капсулы, таблетки	Гепатологии (цирроз печени, гепатиты, интоксикации), гиперлипидемии
Липотиоксон, октолипен, Тиоктацид 600, Тиолипон, Диалипон	Раствор для инъекций	В неврологии (диабетическая и алкогольная полинейропатия)
Тиоктацид 600, Тиоктацид БВ, Тиолепта, Эспа – липон	Таблетки	В неврологии (диабетическая и алкогольная полинейропатия)
Витанам	Таблетки	В эндокринологии (сахарный диабет)
Цитофлавин	Раствор для инъекций	В неврологии (ОНМК, дисциркуляторная, токсическая и гипоксическая энцефалопатии)
Ресвератрол	Капсулы	В кардиологии (гипертония, инфаркт, атеросклероз), офтальмологии (ретинопатии) профилактика варикозного расширения вен и тромбозов
Актовегин	Таблетки, растворы для инфузий	В неврологии (ДЭП, ишемический ОНМК, ЧМТ), офтальмологии (повреждения роговицы и склеры)
Аллопуринол	Таблетки	В ревматологии (подагра)

На сегодняшний день нет сомнений в важности и актуальности поиска новых химических соединений, которые обладают антиоксидантными свойствами и на основе которых могут быть созданы лекарственные препараты, перспективные для применения в лечении таких заболеваний, как атеросклероз, ишемиче-

ская болезнь сердца, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, катаракта, аутоиммунные и воспалительные заболевания, заболевания печени. Наибольший интерес вызывает возможность выявления антиоксидантов, специфически действующих на конкретные звенья процес-

са свободно – радикального окисления в целом и ПОЛ в частности. Важным при этом представляется выбор для дальнейших предклинических испытаний таких веществ, которые, наряду с высокой эффективностью антиоксидантного действия, проявляли бы минимум побочных эффектов. Таким образом, учет связи между химической структурой и мишенями действия антиоксидантов является,

на наш взгляд, необходимой предпосылкой для целенаправленного поиска новых антиоксидантов с определенными мишенями действия и заранее заданными свойствами для наиболее эффективного лечения конкретных заболеваний, ключевую роль в развитии которых играют те или иные звенья свободно – радикального окисления.

Таблица 2

Преимущества и недостатки некоторых антиоксидантов

Препарат	Преимущества	Недостатки
Ионол (Дибунол)	Наносится непосредственно на область применения	Могут развиваться осложнения связанные с многократной катетеризацией мочевого пузыря
Эмоксипин		Необходим контроль за факторами свертываемости крови
Пробукол, Липомал, Лурселл, Фенбутол, Бифенабит	Гиполипидемическое средство, не влияющее на печень	Противопоказан при остром инфаркте миокарда, желудочковой аритмии, ограничения к применению при СН, ЖКБ
Гипоксен	Широкий спектр действия	При быстром в/в введении возможно снижение АД
Эрисод		Необходимость самостоятельно готовить раствор
Орготеин	Препарат можно рассматривать как альтернативу кортико-стероидам	
Фридокс или Тирилазид		Побочные действия: отек легких, сепсис, тромбоцитопения, внутримозговые кровотечения, тахикардия

<p>Мексидант, Мексифин, Нейрокс Медомекси, Мексидол, Мексикор, Мексиприм, Церекард</p>	<p>Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противозепилептических (карбамазепин), противопаркинсонических (леводопа) лекарственных средств, нитратов</p>	<p>В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>
<p>Берлитион 300, Альфа – липоевая кислота, Липамид, Липотиоксон, Октолипен, Тиоктацид 600, Тиолипон, Диалипон, Тиоктацид 600, Тиоктацид БВ, Тиолепта, Эспа – липон</p>	<p>Усиливает гипогликемическое действие гипогликемических препаратов и инсулина</p>	<p>Необходимость хранить в темном месте, не совместим с растворами Рингера, декстрозы, этанолом</p>
<p>Цитофлавин</p>		<p>Снижение уровня глюкозы в плазме крови, гиперурикемия, обострение подагры</p>

В связи со всем вышеперечисленным (значительный интерес представляет) новый отечественный комбинированный препарат с антиоксидантным действием «МексиВ6» (фирма – производитель ЗАО «Канафарма Продакшн»), содержащий в своем составе антиоксидант Этилметилгидроксипиридина сукцинат и пиридоксин.

В последнее время активное развитие получила концепция метаболического подхода к терапии ИБС, основанная на коррекции метаболизма в ишемизированном участке миокарда, что доказано в плацебо контролируемых исследованиях TRIMPOL – II (2000) [17] и TRIKET (2000) [18]. А так же в связи с тем, что в одном из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational

Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), в которое были включены 38 групп обследуемых из 21 – й страны мира, в результате которого было установлено, что классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно – сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15% у женщин и 40% у мужчин. Вследствие этого, интенсивно продолжается поиск других причин атеротромбоза [12]. Не так давно выделена группа так называемых «новых» факторов риска, к которым, прежде всего, относят увеличение уровня гомоцистеина в крови. Выше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из

значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода. Полученные достоверные доказательства послужили основанием для создания гомоцистеиновой теории патогенеза развития атеросклероза и выделения ее отдельной строкой в классификации тромбофилий. Наиболее достоверные доказательства связи между гипергомоцистеинемией и развитием сердечно – сосудистых заболеваний получены при проведении таких крупномасштабных исследований как Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart Study [12]. Так, результаты исследования O.Nygard et al. [16] свидетельствуют о наличии достоверной связи между повышением концентрации гомоцистеина в крови и общей смертностью у пациентов, страдающих ИБС, подтвержденной при коронарографии. Вместе с тем, в некоторых проспективных исследованиях, в частности в Physicians Health Study, достоверной связи между гипергомоцистеинемией и развитием инфаркта миокарда или инсульта выявлено не было. По результатам С. J. Boushey [13], каждое повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска заболевания мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий – в 6,8 раз. Увеличение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск ИБС в той же степени, что и возрастание уровня холестерина на 0,5 мкмоль/л. Согласно данным литературы, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии. В исследовании под руководством William G. Christen

[19] было обращено внимание на связь между возрастной макулярной дистрофией и уровнями в крови аминокислоты гомоцистеина и доказано, что добавки фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12 достоверно снижают риск развития дистрофии и риск визуально значимой макулярной дистрофии. А 15.03.2010 г. в Stroke опубликованы результаты исследования, проведенные Renzhe Cui в the Graduate School of Medicine (Университет Осака, Япония) [11], которое показало, что риск сердечно – сосудистых заболеваний ниже у людей, в рационе которых содержится много фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12.

Рассмотрим почему нас интересует гомоцистеин и его влияние на атеросклероз сосудов в ракурсе изучения МексВ6. По существу, гомоцистеин является промежуточным продуктом обмена при усвоении в организме животного белка. Как и другие аминокислоты, гомоцистеин участвует в образовании белков организма. Метаболизм гомоцистеина происходит внутриклеточно с участием ряда ферментов, основные из которых метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) и цистатион – β – синтетаза (ЦБС). Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины В⁶, В¹² и фолиевая кислота. Может катаболизироваться гомоцистеин в процессе транссульфурирования путем превращения в цистеин через цистатионин при участии фермента цистатионин – бета – синтетазы, коферментом при этом является витамин В⁶. Таким образом, уменьшая концентрацию гомоцистеина в организме.

А относительно мексидола проведено много исследований, результаты которых свидетельствуют об эффектив-

ности его в комплексной терапии пациентов с тяжелой черепно – мозговой травмой [9], мультиорганной недостаточностью, метаболическим синдромом, артериальной гипертензией [10], хронической сердечной недостаточностью и т.д.

Из представленных фактов мы можем сделать вывод, что комбинация Мексидола и Пиридоксина целесообразна для лечения заболеваний сердечно – сосудистой системы т.к. сочетание этих препаратов действует на основные звенья патогенеза поражения сердечно – сосудистой системы, тем самым, предотвращая развитие и прогрессирование заболеваний и их осложнений.

Список литературы

1. **ФАРМиндекс – Практик.** Вып. 5 (дата выхода 2003) стр. 85 – 111. **С.В.Оковитый.** Клиническая фармакология антиоксидантов.

2. Исследование антиоксидантных свойств лекарственных препаратов / Метод. пособие под ред. проф. **Н.В.Юргеля, д.б.н. К.Н. Новикова.** М., 2009.

3. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования / В.Корпачев, Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, **А.Щербак,** , Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца

4. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно – кишечного тракта, **В.К. Мазо** (НИИ питания РАМН, Москва);

5. **Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.** Окислительный стресс: Биохимические и патфизиологические аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.

6. **Капелько В.И.** Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // РМЖ. 2003. Т. 11. № 21. С. 1185 – 1188.

7. Клиническое применение препарата Гипоксен у пациентов при операциях хирургической реваскуляризации миокарда в условиях длительного искусственного кровообращения в отделении анестезиологии – реанимации для кардиохирургических больных: Отчет о НИР (заключ.)/**О.В. Бабаев** ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», 2006. 24 с.

8. **Коровина Н.А., Рууге Э.К.** Использование коэнзима Q10 в профилактике и лечении. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М., 2002, 3–7.

9. **Нечаев Г.И. О.Ю. Кореннова, Е.Ю. Булахова, В.А. Козырева, С.Д. Курочкина** Оптимизация лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом //Русский Медицинский Журнал том 16, №5, 2008.

10. **Никонов В.В. и др.** Патогенетические аспекты комбинированного применения L – лизина эсцината и мексидола при травматическом отеке мозга // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №4 (5). – С. 71 – 72.

11. **Он – лайн выпуск «Stroke» доктор Ренже Суи (Renzhe Cui),** (Graduate School of Medicine at Osaka University, in Osaka, Japan).

12. **Сидоренко Г.И., Мойсеев А.Г., Колядко М.Г. и др.** Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2001. – №1. – с. 6 – 11.

13. **Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a

- risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049–57.
14. **Detry J.M., Leclercq P.J.** Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring // *Am. J. Of Cardiol.* – 1995. – Vol.76. – №6. – P.8B – 11B.
15. **McCully K.S.** Homocysteine and vascular disease // *Nat.Med.* – 1996 – Vol – P.386 – 389.
16. **Nygaard O., Refsum H., Ueland PM., Vollset SE.** et al.// Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. – *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol.67. – P.263 – 270.
17. **Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W,** et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J.* 2001; 22: 2267 – 2274.
18. **BADA V, KÖLBEL F, SACHOVA M.** Trimetazidine in Geriatric Patients with Stable Angina Pectoris. The TIGER Study. *Cardiol* 2002;11(6):332–338.
19. **William G. Christen, ScD; Simin Liu, MD; Robert J. Glynn, ScD; J. Michael Gaziano, MD; Julie E. Buring, ScD** *Arch Ophthalmol.* 2008;126(1):102 – 109.

Antioxidant therapy and metabolic approaches to treatment of cardio – vascular system diseases

M.S.Sobakar', E.V.Shih

Currently, interest to active forms of oxygen, reactions with their participation and to anti – oxidants, blocking these reactions, since ROS associate development in humans a wide range of chronic diseases. We consider the pathophysiologic approach to treatment of various diseases with drugs (antioxidants), directly affecting some links in their pathogenesis. And just what are antioxidants, theirs classification, mechanisms of action, the most studies and widely used in medical practice, antioxidants, applications and support to find new drugs in this group.

Key words: reactive oxygen species, lipid peroxidation, antioxidant, meksiB6, vitamin E, coenzyme Q10, mexidol, alpha – lipoid acid, hypoxenium.



Материалы II Конгресса Международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ

20-21 октября 2010 года, Москва

Персонализированная медицина в клинической фармакологии

Кукес В.Г.

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область*

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru.

Персонализированная медицина позволяет с помощью современных молекулярно-генетических технологий (фармакогенетическое тестирование, определение биомаркеров) индивидуализировать применение лекарственных средств. Это позволит сделать фармакотерапию у пациентов максимально эффективной, безопасной и экономичной.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика

В XXI веке в практическое здравоохранение внедряются новые группы ЛС. Несмотря на то, что применение лекарств основывается на принципах доказательной медицины, эффективность терапии составляет только 60% (ВОЗ, 2009) [3]. Растет частота нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов, особенно при применении таких ЛС, как церивастатин, цизаприд, терфенадин [4].

Результаты исследований многих иностранных и отечественных клиницистов показывают, что при назначении стандартной дозы многих ЛС у части больных их концентрация в крови становится слишком высокой – развиваются побочные эффекты, у других концентрация

остается слишком низкой и лечение оказывается неэффективным [2].

Нами было установлено, что колебание концентрации ЛС в плазме крови связано с нарушением метаболизма. В этих процессах важную роль играют изоферменты цитохрома P450 и транспортеры. Снижение их активности может быть вызвано [2]:

- тяжелыми заболеваниями;
- взаимодействием с другими ксенобиотиками – лекарствами, фруктовыми соками и другими продуктами;
- генетическим полиморфизмом генов, кодирующих эти белки.

Что же нужно врачу сделать, чтобы фармакотерапия была максимально эффективной и безопасной? Врач должен

овладеть методологией персонализированной медицины. Персонализированная медицина – это методология медикаментозного лечения заболеваний на основе знания индивидуальных особенностей человека [3, 5]. К инновационным методам персонализированной медицины, позволяющим индивидуализировать применение лекарств, относятся следующие [3, 6].

- Определение концентрации применяемых лекарственных средств в плазме крови (фармакокинетическая лаборатория).

- Изучение активности изоферментов цитохрома Р-450, отвечающих за метаболизм лекарств (фармакокинетическая лаборатория).

- Фармакогенетическое тестирование: выявление полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры лекарственных средств (фармакогенетическая лаборатория).

Подобные подходы персонализированной медицины является экономически оправданным т.к. позволяет экономить ресурсы за счет сокращения затрат на неэффективное лечение и коррекцию побочных эффектов лекарств [1].

Общая схема функционирования центра персонализированной медицины может выглядеть следующим образом [3]:

- Лечащий врач предоставляет информацию о пациенте и формулирует вопросы по электронной почте.

- При необходимости в Центр отправляется образец биологической жидкости (кровь, моча и т.п.).

- Специалист Центра помогает уточнить и обосновать фармакотерапию: выбор лекарств и их режимов дозирования.

По литературным данным применение фармакогенетического тестирования у пациентов, принимающих варфарин, по-

зволяет сэкономить более 10000 евро на 100 пациентов в год [1].

Возможности персонализированной медицины могут быть следующими.

1. Персонализированная медицина позволит качественно и с большим эффектом проводить диспансеризацию больных, что сможет привести к снижению заболеваемости сердечно-сосудистой системы, онкологии.

2. Персонализированная медицина позволяет более четко выбрать лекарственное средство и определить режим его дозирования. Это позволит получить больший эффект при лечении больных и снизить число нежелательных лекарственных реакций. Например, при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях назначают статины и антиагреганты. Неправильное их сочетанное назначение приводит к отсутствию клинического эффекта, а больной тратит деньги на их закупку, тяжесть заболевания не снижается, а частота нежелательных лекарственных реакций растет.

3. Применение подходов у беременных и новорожденных. Правильное ведение беременных с учетом определенных показателей вызывает снижение частоты развития врожденных патологий у плода. Персонализированная медицина новорожденных позволяет выявить тяжелые генетические заболевания и позволяет сформулировать правильные этапы лечения (вакцинирование, питание, профилактическое наблюдение и т.д.).

4. Персонализированный подход к проведению к профессиональных осмотров позволяет создать реальную программу наблюдения за обследованными с учетом выявленных генетических нюансов. Все это позволяет: снизить смертность населения, снизить нетрудоспособность у населения, уменьшить дотации

на дорогостоящие лекарственные препараты, т.е. приводит к позитивным изменениям демографических показателей.

Итак, сущность модели персонализированной медицины заключается в назначении лечения пациентам исходя из их индивидуальных особенностей, и что определенно важно – «набора» полиморфизмов определенных генов. Это позволяет сделать медикаментозное лечение максимально эффективным и безопасным. Таким образом, персонализированная медицина может рассматриваться как инновационный и наукоемкий инструмент модернизации системы здравоохранения России и улучшения качества жизни людей.

Список литературы

1. *Герасимова К.В., Сычев Д.А., Авксентьева М.В., Игнатьев И.В., Милованова В.В., Кукес В.Г.* Клиническая фармакогенетика: фармакоэконо-

мические аспекты // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №4. – с. 87-91.

2. *Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В.* Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.

3. *Кукес В., Палеев Н., Сычев Д.* Методология персонализированной медицины: старые идеи и новые возможности // Врач. – 2008. – №1. – с. 4-9.

4. *Сычев Д.А.* Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – т.14. – №5. – с.77-83.

5. *Moore A.* Personalised assessment. The personal approach // Health Serv. J. 2010 Mar 25; 120(6199):suppl 4-5.

6. *Samani N.J., Tomaszewski M., Schunkert H.* The personal genome – the future of personalised medicine? // Lancet. 2010. May 1; 375(9725):1497-8.

The personalised medicine in clinical pharmacology

V.G.Kukes

Personalised medicine allows by means of modern technologies (pharmacogenetics) to individualise application of drugs. It will allow to make pharmacotherapy at patients as much as possible effective, safe and economic.

Key words: personalised medicine, pharmacogenetics.

Персонализированная медицина в клинической фармакологии (Краткие сообщения)

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru.

Персонализированная медицина – это новый подход к профилактике и лечению заболеваний человека, основанный на его индивидуальных особенностях. Эти особенности можно определять, используя современные молекулярно-генетические технологии (фармакогенетическое тестирование, биомаркеры и другие). В представленных коротких сообщениях представлены результаты подобных исследований, позволяющих повысить эффективность и безопасность лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями суставов, желудочно-кишечного тракта и другими патологиями. Во многих исследованиях оценивалась активность биотрансформации лекарств и их транспорт. Изучались факторы, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (генетика, взаимодействие лекарств, заболевания). Эти исследования являются основой для внедрения методологии персонализированной медицины в клиническую фармакологию.

Ключевые слова: персонализированная медицина, клиническая фармакология, фармакогенетика, биомаркеры, цитохром P-450, транспортеры лекарств.

Влияние носительства аллельного варианта CYP2C9*3 на активность CYP2C9, оцененную по соотношению концентрации лозартана к концентрации его активного метаболита E-3174 в моче

Г.С.Аникин, И.В.Игнатъев, М.В.Смирнова, Д.А.Сычев, А.Ю.Савченко, Г.В.Раменская, А.И.Ташенова, В.Г.Кукес

*Институт клинической фармакологии ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора, Москва
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область*

Известно, что полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P-450, может влиять на окислительную способность печени. Последствием этого феномена может быть повышение концентрации лекарственного средства (ЛС) – субстрата данного изофермента, что приводит к повышению риска развития нежелательных побочных реакций (НПР) при его применении. Однако, генетические особенности пациента, является не единственным фактором, влияющим на активность изоферментов цитохрома P-450, на которую могут влиять другие ЛС (индукторы/ингибиторы),

пища, функциональное состояние печени. С этих позиций представляется перспективной постановка генотипирования с оценкой активности изоферментов цитохрома P-450 для персонализированного выбора как самих ЛС, так и их доз. Нами проведена оценка эффективности и безопасности лозартановой пробы как метода оценки активности изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9) у здоровых лиц в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3.

Цель. Изучение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 (носительства аллельного варианта CYP2C9*3)

на активность данного изофермента оцененную, по соотношению концентрации лозартана к концентрации его метаболита E-3174 в моче (лозартановой пробы).

Материалы и методы

В исследование были включены здоровые лица мужского и женского пола в возрасте 18 до 45 лет. Не включались лица с любыми хроническими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, беременные, а также с наличием противопоказания к назначению лозартана или принимающие постоянно какие-либо препараты. Всем добровольцам проведено физикальное обследование, выполнены рутинные клинико-лабораторные тесты (ЭКГ, общий анализ крови, био-

химический анализ крови, клинический анализ мочи, исследования на ВИЧ, вирусы гепатита В и С, реакция Вассермана), по результатам которых все параметры были в пределах нормы. Алкоголь, курение исключались за 1 неделю до начала исследований. Все добровольцы подписали информированное согласие. У всех добровольцев, включенных в исследование, проводился забор крови из кубитальной вены для выявления аллельных вариантов CYP2C9. Всего для проведения лозартановой пробы (сбор мочи в течение 8 часов после приема лозартана в дозе 50 мг) было отобрано 13 мужчин и 7 женщин, все из этнической группы русских. Характеристика здоровых добровольцев представлена в таблице.

Таблица

Демографические данные здоровых добровольцев, включенных в исследование активности CYP2C9

Показатель	Добровольцы (n=20)
Пол М / Ж	13 / 7
Возраст, годы	26,5±4,95
Рост, м	1,73±0,11
Вес, кг	72,5±13,6

Определение концентрации лозартана и E-3174 (активного метаболита лозартана) в моче проводилось методом ВЭЖХ. Генотипирование методом ПЦР-ПДРФ. Выявление НЛР проводилось с помощью анкетирования (специально разработанная адресная анкета для участников исследования на основе НЛР, перечисленных в типичной клинико-фармакологической статье препарата). Оценка центральной гемодинамики (ЧСС, АД) во время исследования. Метаболическое отношение (МО) рас-

считывалось, как отношение концентрации лозартана к концентрации его активного метаболита. Статистическую обработку выполняли в среде SPSS Statistics 17,0 методами непараметрической статистики (метод Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение

Среди 20 здоровых добровольцев 10 оказались гомозиготными по «дикому» типу – генотип CYP2C9*1/1, 8 гетерозиготными по аллельному вариан-

ту CYP2C9*3–CYP2C9*1/3 и 2 человека – гомозиготы по аллельному варианту CYP2C9*3– CYP2C9*3/3. Для проведения расчетов добровольцы были разделены на две группы: группа 1– носители «дикого» аллеля CYP2C9*1/1, группа 2 объединила гомо- и гетерозигот по аллельному варианту CYP2C9*3 (CYP2C9*1/3 и CYP2C9*3/3). МО в группе 1 состави-

ло 0,8789 [0,50-2,09], во группе 2– 2,2886 [0,78-7,09], различия оказались статистически значимыми: $p= 0,007$ (рис.). Это свидетельствует о более низкой активности CYP2C9 у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 по сравнению с лицами, которые не несли данного аллельного варианта.

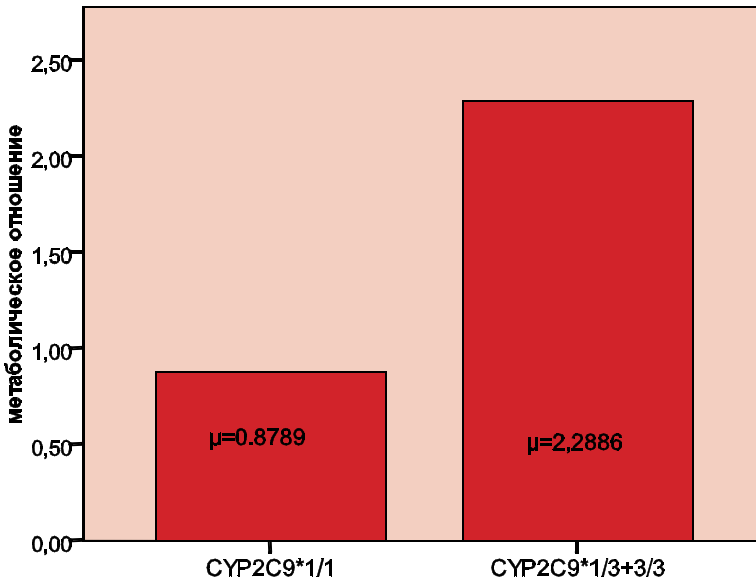


Рис. 1. Различия в активности CYP2C9 по метаболическому отношению (С лозартана/С E-3174) в зависимости от генотипа CYP2C9

Анкетирование, проведенное в конце исследования, не выявило каких-либо НПР у здоровых добровольцев. При этом не отмечалось статистически значимых изменений САД, ДАД, что говорит о безопасности данной пробы.

Выводы

Таким образом, активность CYP2C9 снижена у носителей аллельного варианта CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/3 и CYP2C9*3/3) по сравнению с носителями «дикого» типа – CYP2C9*1/1 ($P<0,007$). Вследствие это-

го можно предположить, необходимость снижение дозы ЛС-субстратов CYP2C9 у пациентов-носителей аллельного варианта CYP2C9*3. Также можно предположить, что сочетание генотипирования по CYP2C9 с определением активности CYP2C9 с помощью лозартановой пробы, позволит более точно выбирать индивидуальный режим дозирования ЛС-субстратов CYP2C9.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых докторов наук МД-533.2010.7

Распространенность бронхиальной астмы пециломи- козной этиологии и возможности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях

В.М.Ахунов, Ж.М.Сизова

Московская медицинская академия им И.М.Сеченова, Москва

В современном представлении бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, этиологические факторы которого окончательно неизвестны (1). Распространенность БА среди взрослого населения в России превышает 5%, среди детей – 10% (3). Несмотря на широкое внедрение в лечение БА новейших ингаляционных стероидов и пролонгированных β -2 – агонистов, прогноз остается неутешительным, летальность и инвалидизация от БА остаются высокими (2). В связи с этим, выявление нового вида возбудителей инфекции – грибов рода *Paecilomyces*, инициирующих развитие БА [4, 5], открывает новые перспективы понимания патогенеза данного заболевания и разработки этиотропного лечения.

Материалы и методы

За период с января 2008 по январь 2009 гг. в аллергологический кабинет городской поликлиники № 204 г. Москвы обратились 172 больных с БА, среди которых было 60 (34,8%) мужчин и 112 женщин (64,2%). По возрастному составу больные распределялись следующим образом: 27 больных от 18 до 29 лет, 32 больных от 30 до 39 лет и старше 40 лет – 113 больных. Сроки обращения в поликлинику с момента развития заболевания колебались от 5 дней до 1 ме-

сяца. Помимо общепринятого клинико-диагностического обследования больных с БА дополнительно были проведены микологические исследования на выявление гемотропной инфекции грибами рода *Paecilomyces*. Использовался метод экспресс-диагностики пециломикоза, позволяющий дифференцировать пецилоносительство (1000-6000 грибных клеток в 1 мкл крови) от клинически выраженного пециломикоза (свыше 6000 грибных клеток в 1 мкл крови) (Ахунова А. М., Ахунов В. М., 2005). С целью выделения культур гриба производился посев образцов крови на твердые питательные среды (Ахунова. А. М., 1991).

Результаты и их обсуждение

В образцах крови у всех больных БА была обнаружена тканевая форма грибов рода *Paecilomyces* – сферула, округлые образования с двухконтурной капсулой, с заключенными в ней шаровидными образованиями – эндоспорами. Размеры сферул колебались от 5-6 мкм до 21-22 мкм в диаметре. Все больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 27 (15%) больных с атопией (уровень общего Ig E колебался от 135 МЕ/мл до 2380 МЕ/мл), приступы удушья у которых возникали эпизодически при контакте с животными (кошка, собака, хомячок и др.), вдыхании домашней пыли

при уборке квартиры или сезонно – в период цветения деревьев и трав. Количественное содержание сферул гриба рода *Raecilomyces* в образцах крови этих больных было в пределах нормы и колебалось от 1000 до 4500 в 1 мкл крови. Во вторую группу вошли 50 больных (29%) с атопией, приступы удушья у которых впервые развились на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) спустя 5-10 дней от начала симптомов инфекции и интоксикации. Приступы удушья отмечались в течение дня, но больше в ночное время или под утро. Количественное содержание сферул гриба в 1 мкл крови у данных больных колебалось от 8000 до 35000. По результатам аллерго-иммунологического обследования у этих больных была выявлена латентная форма аллергии к экзоаллергенам. 3 группу составили 95 (55%) больных без атопии (уровень общего Ig E колебался от 6,6 МЕ/мл до 85 МЕ/мл), количественное содержание зрелых сферул гриба рода *Raecilomyces* у данных больных колебалось от 9000 до 55000.

Всем больным с активацией пециломикозной инфекции в крови было проведено этиотропное лечение системными антимикотиками отечественного производства (тербинафин, итраконазол, флюконазол) в сочетании с бронхолитиками, муколитиками и комплексной витаминотерапией. Данные лабораторно – клинических исследований позволили констатировать высокую степень эффективности применения этиотропного лечения БА пециломикозной этиологии. Приступы удушья прекращались на 4-5 день от начала лечения, признаки воспаления бронхиального дерева на 10 -14 день. Длительность ремиссии составила от 6 месяцев до 2-х лет.

Выводы

Таким образом, по данным обращаемости в аллергологический кабинет городской поликлиники № 214 ЮАО г.Москвы отмечена тотальная инфицированность крови больных БА тканевой формой грибов рода *Raecilomyces*. Масовое накопление клеток гриба в крови при снижении иммунного контроля под влиянием ОРВИ у 145 (84%) больных инициировало развитие БА, из них у 50 больных с атопическим вариантом реагирования, у 95 больных с неатопическим вариантом реагирования. Наиболее часто развитие БА пециломикозной этиологии отмечено у женщин старше 45 лет.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007. GINA 2007. UPDATE 2007.
2. *Carlos E. Baena – Cagnani*. «Можно ли снизить уровень смертности от астмы?» Европейский конгресс по астме 9-12 сентября 2001 г, стр. 19-20. Москва.
3. *Чучалин А. Г.* Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология. 1998; 8(4); 6-22.
4. *Ахунова А.М.* О роли пециломикозной инфекции в развитии бронхиальной астмы // Клиническая медицина. № 6, 2005, стр 87-92.
5. *Beezhold D.H., Green B.J., Blachere F.M. et al.* Prevalence of allergic sensitization to indoor fungi in West Virginia // Allergy Asthma Proc.2008 Jan-Feb; 29(1): 29-34.

О критериях, определяющих возможности выбора стероидных средств для местного применения при персонифицированной противовоспалительной терапии

Г.А.Базанов¹, Е.Ю.Кузнецова¹, Ю.Ю.Дмитриева², Т.Е.Пурышева¹

¹ Тверская государственная медицинская академия, Тверь

² Кожно-венерологический диспансер №19, Северо-Восточный округ, Москва

Воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек – наиболее часто встречающийся вид патологии в дерматологии, стоматологии, оториноларингологии, гинекологии, проктологии. В комплексном лечении пациентов используются противовоспалительные средства [ПВС]. Наибольшей терапевтической активностью отличаются средства, содержащие глюкокортикостероиды [ГКС].

Целью настоящей работы явился анализ отдельных характеристик стероидных ПВС, применяемых наружно и локально, позволяющих осуществить выбор средств персонифицированной фармакотерапии.

Материалы и методы

Аналитической обработке подвергались данные, полученные из сети Internet, медлайн, фармакопейных статей, приказов Минздравсоцразвития РФ, Государственного реестра лекарственных средств, позволяющие оценить основные свойства стероидных ПВС отечественного и зарубежного производства, представленных на фармацевтическом рынке России.

Результаты и их обсуждение

На фармацевтическом рынке в составе отечественных и зарубежных ГКС

средств для наружного и местного применения используются 18 веществ с МНН.

Свойства отдельных ГКС, входящих в состав лекарственных препаратов, позволяют использовать их накожно и на слизистые оболочки в виде различных лекарственных форм.

ГКС средства для наружного и топического применения выпускаются отечественными и зарубежными производителями с торговыми названиями (в скобках) в виде различных лекарственных форм простого и комбинированного [к] состава.

Мазь для наружного применения с бетаметазоном [акридерм, белодерм]; с гидрокортизоном [латикорт]; с клобетазолом [дермовейт]; с мазипредоном [иомат]; с преднизолоном [преднизолон]; с триамцинолоном [триакорт, полькортолон]; с флуметазоном [лоринден А (к)]; с флуокортолоном [ультрапрокт (к)]; с флутиказоном [кутивейт]; с флуоцинолоном [синафлан, синодерм].

Мазь глазная с гидрокортизоном [гидрокортизон – ПОС]; с десонидом [пренацид]; с дексаметазоном [максидекс].

Линимент с флуоцинолоном [синафлан].

Крем для наружного применения с бетаметазоном [акридерм, белогент (к)]; с беклометазоном [кандид Б (к)]; с гидрокортизоном [латикорт]; с дексаметазоном [пианпин (к)]; с дифлукортолоном [травокорт (к)]; с клобетазолом [дермовейт]; с

метилпреднизолоном [адвантан]; с мометазоном [номат]; с флутиказоном [кутивейт]; с флуоцинолоном [синодерм].

Гель с преднизолоном [префузин (к)]; с флуоцинолоном [синодерм].

Спрей назальный с беклометазоном [альдецин]; с бетаметазоном [ринокленил]; с будесонидом [будерин]; с дексаметазоном [полидекса с фенилэфрином (к)]; с мометазоном [назонекс]; с флутиказоном [фликсоназе].

Аэрозоль для наружного применения с гидрокортизоном [кортомизоль (к), оксикорт (к)]; с преднизолоном [оксициклозоль (к)]; с триамцинолоном [полькортолон (к)].

Раствор для наружного применения с бетаметазоном [белосалик лосьон (к)]; с мометазоном [элком лосьон].

Капли глазные и ушные с бетаметазоном [бетагенот (к), гаразон (к)].

Капли глазные с дексаметазоном [декса-гентамицин (к)]; с десонидом [пренацид]; с преднизолоном [преднизолон].

Капли ушные с дексаметазоном [полидекса (к)].

Капли назальные с будесонидом [бенарин].

Суспензия – капли глазные с дексаметазоном [дексаметазон – ЛЭНС, дексаметазон].

Эмульсия для наружного применения с метилпреднизолоном [адвантан].

Таблетки вагинальные с преднизолоном [гитерна (к)].

Выбор препаратов для индивидуального лечения может определяться физико-химическими и фармакокинетическими свойствами ГКС. Наибольшее число ПВС ГКС для местного назначения представлено фторированными стероидами, для которых характерна малая всасываемость (бетаметазон, триамцинолон, флуметазон, флуоцинолон).

Фармакодинамические характеристики ГКС средств (противоболевая, противоаллергическая, противозудная, антиэкссудативная и противовоспалительная эффективность) имеют свои особенности у каждого препарата. ГКС, применяемые местно по ПВС – активности подразделяются на 4 класса: слабые (гидрокортизон); средней силы (алклометазон); сильные (бетаметазон); очень сильные (клобетазол).

Воспалительные поражения нередко осложняются нарушениями восстановительных процессов в тканях, а так же инфицированием различными представителями микрофлоры.

Для лечения могут быть использованы свойства комбинированных препаратов ГКС: с антибиотиками группы аминогликозидов (белогент); с аминогликозидами и полимиксинами (полидекса); с аминогликозидами и противогрибковыми средствами (пинофукорт); с аминогликозидами, противогрибковыми и противопротозойными средствами (тержинан); с тетрациклинами (оксикорт); с антибиотиками группы фузидиевой кислоты (фуцикорт); с синтетическими антибактериальными средствами, производными 8-оксихинолина (лоринден С); с антибиотиками и вазоконстрикторами (полидекса с фенилэфрином); с антибиотиками и местными анестетиками (нефлуан); с антибиотиками, местными анестетиками и вяжущими средствами (симетрид); с противогрибковыми средствами (кандид Б); с антикоагулянтами (гепатромбин Г); с местнораздражающими средствами (пианпин); с местноанестезирующими средствами (ультрапрокт); с местными анестетиками и стимуляторами регенерации (ауробин); с веществами кератолитического действия (салициловая кислота); с витаминами (дайвобет); с серой (сульфодекортэм).

Имеющиеся комбинированные препараты ГКС, включающие в своем составе вещества из различных фармакологических групп, позволяют расширить диапазон свойств лекарственного средства, активизировать процесс лечения, уменьшить возможности проявления нежелательных реакций, сократить сроки лечения и затраты на фармакотерапию.

Выводы

Анализ свойств ГКС препаратов показал, что для терапии средствами для

наружного применения могут быть использованы критерии, касающиеся химико-физических, фармакокинетических, фармакодинамических характеристик. Для выбора препарата могут быть использованы различные лекарственные формы. Необходимый спектр фармакологической активности может быть определен существующими моно- и комбинированными составами противовоспалительных препаратов стероидного ряда.

Персонафицированная фармакологическая коррекция адаптации пациентов к частичным съемным пластиночным протезам с использованием отечественного иммуномодулятора «Деринат»

Г.А.Базанов¹, Е.Н.Жулев², В.Г.Табакаева², Е.Ю.Кузнецова¹

¹ Тверская государственная медицинская академия, Тверь

² Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Персонафицированная фармакологическая коррекция в последние годы внедряется в разделы стоматологии, посвященные оптимизации адаптации пациентов к протезным конструкциям, создаваемым в полости рта. Среди средств лекарственной терапии заметно увеличилось применение веществ с иммуномодулирующей активностью, способных нормализовать измененные параметры местного и общего иммунитета и повышать качество адаптационных реакций, происходящих в процессе «привыкания» к установленным протезам. С этой целью достаточно эффективно используются отечественные иммуномодулирующие средства природного происхождения, к числу которых относится «Деринат», источником получения которого являются молоки осетровых рыб.

Цель работы состояла в анализе местного воздействия «Дерината» на микроциркуляционные процессы в слизистой оболочке полости рта пациентов после наложения на нее частичных съемных пластинчатых протезов.

Материалы и методы

Исследования проводились на пациентах обоего пола в возрасте от 44 лет до 81 года, имеющих частичную потерю зубов и нуждающихся в ортопедическом лечении (протезировании). Больные были поделены на 3 группы:

I – пациенты, готовящиеся к протезированию [50 человек];

II – пациенты, которым после наложения протезов назначались традиционные методы корректирующих мероприятий: а) ортопедические манипуляции; б) аппликации и полоскания полости рта антисептическими жидкостями (настой цветков ромашки, отвар коры дуба, 0,06% раствор хлоргексидина биглюконата) [25 человек];

III – пациенты, у которых после наложения протезов применялись традиционные методы коррекции и местное назначение «Дерината».

Контрольная группа была представлена практически здоровыми людьми обоего пола без отягощенного стоматологического статуса [30 человек].

«Деринат» назначался пациентам III группы 3 раза в день путем нанесения 0,5 мл 0,25% раствора препарата на слизистую оболочку, находящуюся под протезом и на внутреннюю поверхность базиса протеза. Препарат начинали применять с первого дня после наложения частичного съемного протеза.

Состояние процессов микроциркуляции в слизистой оболочке под протезом в каждой группе пациентов проводилось в области опорных зубов [ОЗ] и беззубого альвеолярного отростка [БАО]. Анализ капиллярного кровотока осуществлялся трижды: до наложения протезов, на 7 и 30 сутки после протезирования. Снятие

показателей, характеризующих состояние микроциркуляции в контрольной группе (здоровые люди), выполнялось на слизистой оболочке вестибулярной поверхности средней трети десны [ВПСТД] в области боковых резцов верхней и нижней челюстей.

Капиллярный кровоток в слизистой оболочке полости рта исследовался с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК – 01», производства НПП «Лазма» (лазерный доплеровский флоуметр – ЛДФ).

Использовался амплитудно-частотный анализ [АЧА] гармонических ритмов доплерограммы при спектральном разложении на гармонические составляющие физиологических колебаний тканевого кровотока. Исследовались основные параметры доплерограмм, характеризующие состояние капиллярного кровотока в слизистой оболочке полости рта:

– среднее значение интегрального параметра микроциркуляции [ИПМ], в

условных единицах;

– вклад вазомоторных колебаний (тонус сосудов) [ВВК], в %;

– вклад респираторных колебаний [ВРК], в %;

– вклад кардиальных колебаний [ВКК], в %;

– состояние внутрисосудистого сопротивления [ВСС], в %;

– индекс модуляции флаксомаций [ИМФ].

Результаты и их обсуждение

Динамика основных параметров АЧА процессов микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта при адаптации пациентов к частичным съемным протезам под влиянием местного воздействия «Дерината» по сравнению с данными, полученными на больных с традиционными методами коррекции протезов и здоровых людях (контрольная группа) представлены в таблице.

Таблица

Динамика основных характеристик амплитудно-частотного анализа процессов микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта при адаптации пациентов к частичным съемным протезам при традиционных методах коррекции и с применением «Дерината»

Группы пациентов и сроки исследований		Область исследования	ИМП	ВВК	ВРК	ВКК	ВСС	ИМФ
Контрольная группа (здоровые люди)		ВПСТД	16,1±0,7	37,2±2,2	9,3±0,5	5,3±0,3	1,9±0,1	2,6±0,1
Протезируемые группы пациентов								
С традиционной коррекцией при протезировании	До протезирования (группа I) n=50	БАО	7,0±0,3	24,0±1,6	14,2±1,2	7,7±0,6	3,9±1,2	1,2±0,1
		ОЗ	14,4±0,5	25,3±1,3	11,6±0,6	7,4±0,4	2,4±0,1	1,4±0,1
	7-й день после протезирования (группа II) n=25	БАО	11,7±0,4	26,6±3,4	17,0±2,7	13,3±2,5	3,7±0,3	1,1±0,1
		ОЗ	16,2±0,6	29,8±2,7	15,8±1,5	9,6±1,0	2,0±0,1	1,2±0,1
	30 день после протезирования (группа II) n=25	БАО	12,9±0,5	29,6±4,3	20,6±2,9	11,4±1,3	2,9±0,2	1,0±0,1
		ОЗ	19,3±0,6	27,9±4,1	22,5±4,0	14,5±2,4	1,9±0,1	0,8±0,1

С традиционной коррекцией при протезировании + «Деринат»	До протезирования (группа I) n=50	БАО	7,0±0,3	24,0±1,6	14,2±1,2	7,7±0,6	3,9±1,2	1,2±0,1
		ОЗ	14,4±0,5	25,3±1,3	11,6±0,6	7,4±0,4	2,4±0,1	1,4±0,1
	7-й день после протезирования (группа II) n=25	БАО	9,5±0,4	33,8±1,1*	9,8±0,4*	5,6±0,3*	2,9±0,2	2,2±0,1*
		ОЗ	19,6±0,7*	28,9±1,7	10,4±0,8*	5,5±0,3	1,6±0,1	1,9±0,1
	30-й день после протезирования (группа III) n=25	БАО	13,9±0,8	38,8±3,7	11,7±1,0	6,8±0,5*	2,2±0,2	2,1±0,1*
		ОЗ	20,4±0,5	37,6±4,6*	10,4±1,1	6,0±0,4*	1,5±0,1	2,3±0,1*

Примечание: знак * - статистически достоверное различие ($p \leq 0,05$) соответствующих данных между группами III и II

Влияние «Дерината» на капиллярный кровоток имело свои особенности, как по срокам действия препарата, так и по изменению отдельных критериев АЧА. Сравнение с данными, полученными на пациентах, у которых применялась традиционная корректировка при адаптации протезов, показала характерные эффекты препарата.

Так, ИМП при применении иммуномодулятора на 7 день после протезирования в области ОЗ возрастал на 3,4%, а к 30 дню приравнивался к параметру, регистрируемому в группе пациентов с «традиционной» коррекцией. Показатель ИМП под влиянием «Дерината» в различные сроки регистрации существенно не изменялся в области БАО.

Параметр ВВК на 7 день снятия показаний возрастал в области БАО на 7,2%, на 30 день – на 9,2%. В области ОЗ увеличение показателя было только на 30 день – на 9,7%.

Показатель ВРК после воздействия исследуемого вещества на 7 день уменьшался в области БАО на 7,2%; в области ОЗ – на 5,4%; на 30 день, напротив, увеличивался в области БАО на 8,9%, в области ОЗ – на 12,1%.

Анализ ВКК показал, что под влиянием иммуномодулятора показатель снижался на 7 день только в области БАО (на 7,7%), на 30 день в области БАО – на 4,6%, в области ОЗ – на 8,5%.

ИМФ, рассчитанный на доплерограммах пациентов, применявших «Деринат», в сравнении с данными, полученными у больных при использовании традиционной

коррекции протезов, на 7 день увеличивался в области БАО в 2 раза, на 30 день – в 2,1 раза. В области ОЗ только на 30 день – в 2,9 раза.

Местное назначение «Дерината» не отразилось на показателях ВСС на протяжении всего срока наблюдения за протезируемыми пациентами.

Показатели амплитудно-частотных характеристик, полученных на ЛДФ и отражающих состояние процессов микроциркуляции в полости рта у пациентов в период, предшествующий протезированию в сравнении с группой контроля (здоровые люди) заметно отличались. Отмечалось уменьшение следующих параметров: ИМП – в 2,3 раза, ВВК – в 1,1 раза, ИМФ – в 2,1 раза; увеличение ВРК – в 1,4 раза, ВКК – в 1,4 раза, ВСС – в 2 раза.

Протезирование и последующее применение «Дерината» характеризовались положительными сдвигами характеристик доплерограмм, отражающих состояние капиллярного кровотока слизистой оболочки, находящейся под протезом. «Деринат» улучшал адаптацию пациентов к протезам.

Выводы

«Деринат» положительно влияет на процессы микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта после наложения на нее частичных съемных пластиночных протезов в процессе адаптации пациентов к протезным конструкциям.

Анализ эффективности фармакотерапии гипертонической болезни у беременных

Я.В.Брыткова, Р.И.Стрюк, Е.А.Сокова

*Московский государственный медико-стоматологический университет; Москва
Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва*

На сегодняшний день антигипертензивная терапия беременных с гипертонической болезнью (ГБ) является актуальной и сложной задачей современной медицины. Критерии начала медикаментозной терапии до сих пор не ясны. Проведенные исследования не дают четкого ответа на вопрос – с чем ассоциировано развитие неблагоприятных исходов как со стороны матери (гестоз), так и со стороны плода (хроническая внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития): с наличием у матери ГБ или с приемом ею антигипертензивных препаратов в период беременности.

Цель. Проанализировать эффективность антигипертензивной терапии бисопрололом и нифедипином SR/GITS у пациенток с ГБ 2 степени в течение беременности.

Материалы и методы

Под наблюдением в специализированном кардиологическом отделении для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ГКБ № 67 находились 26 пациенток с ГБ 2 степени в II-III триместрах гестации. Все женщины были в возрасте от 28 до 43 лет (средний возраст $33,4 \pm 6,4$ г.). Всем обследуемым проводили 24-часовое суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате BpLab («Петр Телегин», Нижний Новгород): до назначе-

ния антигипертензивной терапии (12-16 неделя гестации – 1 визит), через 4 недели после назначения лечения (16-20 неделя гестации – 2 визит) и в III триместре гестации (3 визит). Определяли все стандартные показатели. В качестве антигипертензивного препарата использовали бисопролол (Конкор, «Никомед»), лечение начинали с 5 мг под контролем АД, ЧСС и субъективного состояния, при неэффективности дозы ее повышали вдвое, в последующем при необходимости увеличивали до 10 мг в сутки. При неэффективности монотерапии добавляли антагонист кальция нифедипин SR/GITS в дозировке 30 мг 1 раз в день.

Результаты и их обсуждение

При 1-м визите у пациенток временной гипертонический индекс по САД составил Me 71,0%, интерквартильный размах 67,0;90,0%, по ДАД – Me 68,5%, интерквартильный размах 45,0;82,0% и превышали норму более, чем в 2 раза (до 25%). Показатели дневного и ночного средних САД и ДАД также были выше физиологической нормы на 11-12% (табл. 1.). Учитывая результаты, полученные при СМАД, бисопролол 5 мг в сутки был назначен 19 пациенткам (73%), бисопролол 10 мг получало 2 человека (8%). Комбинацию препаратов бисопролол 2,5 мг и нифедипин SR/GITS 30 мг в сутки получали 5 женщин (19%) (рис. 1.).

При 2-м визите на фоне лечения у пациенток произошло достоверное снижение всех показателей СМАД по сравнению с 1 визитом. Вместе с тем, у 8 женщин (31%) гипертоническая нагрузка по САД превышала 50% (изначально составляла от 70% до 100%) (табл. 1.). В связи с повышенными показателями АД, выявленными при СМАД, на 2 визите была проведена повторная коррекция доз антигипертензивных ЛС (рис. 1.). Бисопролол 5 мг в сутки стали принимать 11 пациенток (42%), бисопролол 10 мг – 5 женщин (19%). Общее количество беременных, которым была рекомендована комбинированная терапия, составило 10 человек: бисопролол 2,5 мг+нифедипин SR/GITS 30 мг в сутки принимало 8 человек (31%), бисопролол 5 мг+нифедипин SR/GITS 30 мг – 2 человека (8%).

На 3 визите в этой группе беременных значимых различий по показателям СМАД по сравнению со 2 визитом заре-

гистрировано не было. Отмечена тенденция к повышению ЧСС, что можно связать с переходом на комбинированную терапию большего количества беременных, однако выраженной тахикардии не было выявлено ни у одной пациентки. Показатели Ме среднее дневное САД была равна 134,0 мм рт.ст. (25%;75%: 129,0;143,0 мм рт.ст. и Ме среднее дневное ДАД – 85,0 мм рт.ст. (25%;75%: 82,0;86,0 мм рт.ст.) выходили за пределы нормы у 5 женщин, что потребовало коррекции антигипертензивной терапии (табл. 1.). В результате, после 3 визита почти треть женщин (7 чел; 27%) получали бисопролол 5 мг в сутки, а бисопролол 10 мг был назначен 8 беременным (31%). Комбинированную терапию (рис. 1.) бисопролол 2,5 мг+ нифедипин SR/GITS 30 мг в сутки получали 7 женщин (27%) и бисопролол 5,0 мг+нифедипин SR/GITS – 4 беременные (15%).

Таблица 1

Показатели СМАД у беременных с ГБ 2 степени во II-III триместрах беременности (Ме – 25%;75%)

Показатель	До лечения (n=26)	На фоне лечения (n=26)	В III триместре (n=26)
	12-16 нед.гестации (1 визит)	16-20 нед.гестации (2 визит)	27-36 нед.гестации (3 визит)
ГН, САД, %	71,0 (67,0;90,0)	41,0 (31,0;56,0)*	41,0 (30,0;62,0)*
ГН, ДАД, %	68,5 (45,0;82,0)	31,0 (10,0;44,0)*	33,5 (28,0;45,0)*
Ср САД дн, мм рт.ст.	157,0 (151,0;162,0)	132,0 (129,0;140,0)*	134,0 (129,0;143,0)*
Ср ДАД дн, мм рт.ст.	100,5 (96,0;104,0)	82,5 (78,0;89,0)*	85,0 (82,0;86,0)*
Ср САД н, мм рт.ст.	136,5 (132,0;144,0)	123,0 (122,0;134,0)*	122,0 (118,0;132,0)*
Ср ДАД н, мм рт.ст.	86,5 (76,0;93,0)	74,0 (68,0;79,0)*	79,5 (70,0;81,0)*

Мах САД дн, мм рт.ст.	182,0 (169,0;191,0)	166,5 (154,0;174,0)*	158,0 (154,0;173,0)*
Мах ДАД дн, мм рт.ст.	115,0 (107,0;124,0)	100,5 (98,0;109,0)*	100,5 (96,0;108,0)*
ЧСС ср, уд./мин.	82,0 (78,0;91,0)	76,5 (72,0;82,0)*	84,5 (79,0;89,5)

*- $p < 0,05$ по сравнению с группой «беременные с ХАГ до лечения»;

** - $p < 0,05$ по сравнению с группой «беременные с ХАГ на фоне лечения».

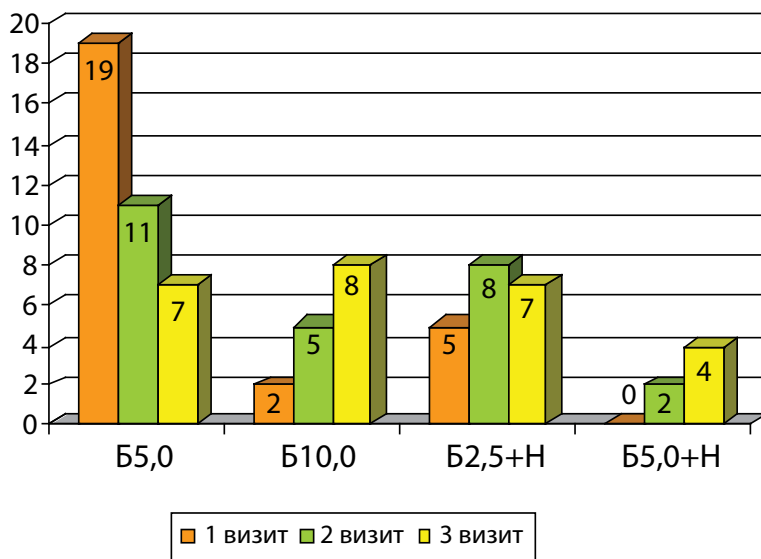


Рис. 1. Распределение пациенток с ГБ 2 степени в зависимости от антигипертензивной терапии.

Примечание: B5,0 – бисопролол 5,0 мг/сутки, B10,0 – бисопролол 10,0 мг/сутки, B2,5+N – комбинация бисопролола 2,5 мг/сутки и нифедипина SR/GITS 30 мг/сутки, B5,0+N – комбинация бисопролола 5,0 мг/сутки и нифедипина SR/GITS 30 мг/сутки

Выводы

Таким образом, у беременных с ГБ 2 степень эффективности антигипертензивной терапии оказалась различной. В 31% случаев (2-й визит) и 19% (3-й визит) была необходима ее коррекция. С одной стороны, это может быть обусловлено качественными и количественными физиологическими изменениями, затрагивающими все органы и системы на протяжении беременности. С

другой стороны, важное значение имеют особенности метаболизма лекарственных средств в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые на данном этапе развития современной медицины мало изучены и до конца не ясны. Это диктует необходимость разработки методов оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, учитывающих эти особенности, которые позволят индивидуализировать фармакотерапию у беременных.

Методы оценки и регуляция активности генетически детерминированных метаболических ферментных систем организма человека

С.Ю.Гармонов¹, И.Э.Кравченко², Нгуэн Зунг Чунг¹, И.Ф.Мингазетдинов¹, Т.А.Киселева², В.Х.Фазылов²

¹ Казанский государственный технологический университет, Казань

² Казанский государственный медицинский университет, Казань

Системы ацетилирования и окисления, находящиеся под контролем ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и микросомальных оксидаз (МО), осуществляют биотрансформацию большого количества лекарственных веществ (ЛВ). Активность этих генетически детерминированных систем является главным фактором, определяющим колебания концентрации лекарств в организме пациентов, и, в конечном итоге, их ответ на лекарства, применяемые при наиболее частых и социально значимых заболеваниях (инфекционных, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени). Все это обуславливает необходимость разработки более совершенных методов биофармацевтического анализа для установления фармакокинетических параметров тест-препаратов этих процессов метаболизма в биологических жидкостях. Последнее служит основой индивидуализации дозирования ЛВ, учета биохимических фенотипов при терапии различных патологических состояний и проведения мониторинга лекарственных препаратов. При этом сложный многокомпонентный состав биологических жидкостей особенно при низких содержаниях анализируемых веществ требует использования избирательных и чувствительных методов определения ЛВ. В то же время не менее значимым является требование

высокой производительности, надежности и возможности получения большого объема аналитической информации при проведении биофармацевтического анализа в клинических условиях. Таким требованиям удовлетворяют хроматографические и оптические методы, которые все более интенсивно используются в контроле генетически детерминированных биохимических процессов метаболизма ЛВ в организме человека.

В связи с этим биофармацевтические исследования активности ферментов метаболизма и влияния на нее лекарственных препаратов позволяют разработать алгоритмы персонализации лекарственной терапии, совершенствовать требования к экспертизе новых препаратов, а также снизить проявление нежелательных лекарственных реакций и расходы на медицинскую помощь.

Цель работы состояла в разработке комплекса хроматографических и спектрофотометрических методов биофармацевтического анализа для установления активности метаболических систем ацетилирования и окисления организма человека, а также оценке влияния лекарственного препарата ксимедона на фармакокинетику тест-препаратов этих ферментных систем при сахарном диабете 2 типа и стрептококковой ангине.

Материалы и методы

Фенотипы ацетилирования и окисления в группах здоровых добровольцев (95 человек), больных сахарным диабетом 2 типа (127 человек) и ангиной (75 человек) определялись путем измерения фармакокинетических параметров экскреции свободных тест-маркеров с мочой и слюной пациентов методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве тест-маркеров использованы изониазид, антипирин и месалазин. Фармакокинетические данные обследуемых обрабатывали по программе АСКИД с использованием одночастевой модели со всасыванием 1 порядка и одночастевой модели с внемоделльным всасыванием по программе M-IND.

Результаты и их обсуждение

Разработаны новые методы оценки активности генетически детерминированных ферментных систем микросомального окисления и ацетилирования на основе использования высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии. Представлены оригинальные методические приемы экспрессной и доступной для клинической практики косвенной оценки биохимических фенотипов метаболизма путем определения фармакокинетических параметров различных тест-маркеров в моче и слюне. Разработаны методики биофармацевтического анализа активности микросомальных оксидаз и N-ацетилтрансферазы на основе оценки фармакокинетических параметров антипирина в слюне за 12 часов, экскреции изониазида и месалазина в моче за 6 часов методами ВЭЖХ и спектрофотометрии, обосновано их ис-

пользование для персонализации лекарственной терапии.

Изучена фармакокинетика тест-препаратов ацетилирования и окисления при сахарном диабете 2 типа, стрептококковой ангине и роже, при этом установлены пути регуляции активности этих ферментных систем лекарственным препаратом ксимедоном. По данным фармакокинетики антипирина и изониазида у здоровых добровольцев при совместном приеме с иммуномодулятором ксимедоном выявлено индукционное влияние ксимедона на активность этих ферментных систем. Найдены дозозависимые и временные схемы введения ксимедона с целью получения максимального эффекта индукции.

Установлено соотношение фенотипов метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа (быстрый фенотип ацетилирования – 62%; фенотипы окисления: средний – 22%, медленный – 78%; n=127 чел.) и стрептококковой ангиной (фенотипы окисления: медленный – 54%, средний – 34%; быстрый – 12%; быстрый фенотип ацетилирования – 57%; n=75 чел.) в сравнении со здоровыми добровольцами (фенотипы ацетилирования: быстрые – 45%, медленные – 55%; фенотипы окисления: быстрые – 21%, средние – 43%, медленные – 36%; n=95 чел.).

Имеются тенденции к увеличению выявленных групп фенотипов с увеличением длительности заболеваний, тяжестью осложнений, динамикой биохимических и иммунологических показателей.

С увеличением стажа сахарного диабета 2 типа, декомпенсации углеводного обмена и прогрессирования диабетической нефропатии отмечается тенденция к увеличению быстрого фенотипа ацетилирования, что является фактором глубоких метаболических нарушений. По-

казано, что быстрый фенотип ацетилирования определяет нестабильность почечных цитомембран. Выявлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа с увеличением длительности заболевания, наличием декомпенсации и стадий микро- и макроальбуминурии наблюдается замедление элиминации тест-препарата окисления антипирина.

В острый период заболевания ангиной соотношение фенотипов ацетилирования и окисления у больных достоверно не отличалось от группы сравнения. В периоде реконвалесценции в группе сравнения имеется тенденция к увеличению скорости ацетилирования у 21,4% больных. После курса лечения ксимедоном у 65 % больных с медленным ацетилированием индукция к концу лечения привела к переходу в быстрый фенотип, что имело достоверную разницу с группой сравнения ($p < 0,05$). В периоде ранней реконвалесценции в группе сравнения происходит уменьшение количества больных с медленным фенотипом окисления (до 33,3%), увеличение со средним фенотипом (до 54,8%) и сохраняется достовер-

но малое количество с быстрым фенотипом окисления (11,9%). На фоне лечения ксимедоном к периоду ранней реконвалесценции происходит перераспределение фенотипов окисления и их соотношение приближается к группе здоровых лиц (по 41,2% медленный и средний фенотипы и 17,6% - быстрый фенотип).

Выводы

Разработанные подходы по фенотипированию можно использовать для оценки особенностей ферментативной активности и ингибирующих эффектов лекарственных средств в процессе терапии сахарного диабета 2 типа и стрептококковой ангины, которые пригодны для раннего выявления тяжести течения и осложнений, индивидуального подбора и коррекции лекарственной терапии.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых – докторов наук № МД-2523.2008.3.

Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным

К.В.Герасимова, М.В.Авксентьева, Д.А.Сычев

Московская медицинская академия им. И.М Сеченова, Москва

Экономические преимущества использования фармакогенетического тестирования у больных, принимающих варфарин, пока не очевидны. Однако фармакогенетический подход к дозированию варфарина может оказаться экономически обоснованным при определенных условиях и для определенной группы пациентов, а значит, может «найти» нишу в реальной клинической практике. Поскольку результаты фармакоэкономических исследований не могут быть перенесены из страны в страну из-за отличий в организации медицинской помощи, ценах на ЛС и медицинские услуги, необходимо проведение отечественных исследований применения фармакогенетического тестирования для оптимизации дозирования варфарина.

Цель. Оценить экономическое преимущество фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование (группа «традиционного» дозирования варфарина) были включены 82 человека (женщин – 47,56%, мужчин – 52,43%) с постоянной формой мерцательной аритмии, при которой показан прием варфарина. Средний возраст больных,

включенных в исследование, составил $63,4 \pm 10,3$ года. Сопутствующие заболевания – тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз ЛЖ, ревматоидный порок, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Пациентам, включенным в исследование, назначалась терапия варфарином с начальной дозы – 5 мг. Далее по стандартной схеме производилась коррекция дозы до достижения нормы уровня МНО.

В проспективное исследование (группа фармакогенетического дозирования варфарина) было включено 77 пациентов (33 женщины (42,9 %) и 44 мужчины (57,1 %)) с постоянной формой мерцательной аритмии, при которой показан прием варфарина. Средний возраст пациентов составил 60 ± 12 лет. Сопутствующие заболевания – сахарный диабет, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда. После включения в исследование у пациентов производился забор крови для проведения генетического тестирования с целью выявления «медленных» аллельных генов CYP2C9. После завершения тестирования проводилось определение международного нормализованного отношения (МНО), которое необходимо для дальнейшего подбора и коррекции дозы варфарина. Затем определялась

расчетная доза, с которой необходимо начинать лечение пациента. При выявлении гетерозиготного носительства медленных аллельных вариантов начинали терапию варфарином с дозы 2,5 мг\сутки, при выявлении гомозиготного носительства – 1,25 мг\сутки. Далее производилась коррекция дозы по уровню МНО для достижения целевых значений МНО в двух смежных анализах.

Нами были рассчитаны затраты на лечение пациентов в обеих группах.

Для изучения экономических затрат на лечение кровотечений были разработаны карты экспертной оценки ведения пациентов с кровотечениями следующих локализаций, отмеченными у исследуемых групп: геморроидальным, гемофтальмом и гемартрозом, в связи с отсутствием федеральных стандартов оказания медицинской помощи по данным видам кровотечений. По каждой из нозологий карты заполнялись ведущими специалистами (3-4 специалиста по каждому кровотечению) федеральных лечебных учреждений. Далее стоимость медицинских услуг рассчитывалась по тарифам ОМС. Также в исследуемых группах отмечены желудочно-кишечные кровотечения и острое нарушение мозгового кровообращения, стоимость которых (за законченный случай) получена из тарифов ОМС на оказание стационарной помощи. С учётом произведенных калькуляций была посчитана средняя стоимость лечения по каждому кровотечению и общие расходы на лечение пациентов (с учётом кровотечений) в обеих группах.

Результаты и их обсуждение

Общее число наблюдений в группе «традиционного» подхода составило 702 человеко-месяца и во второй груп-

пе – 443 человеко-месяца. Число измерений МНО в группе «традиционного» дозирования составило 808, в группе фармакогенетического подхода – 646. Число выходов МНО за пределы нормы в группе «традиционного» подхода составило 83 (10,3%), в группе фармакогенетического подхода – 8 (1,2%). Число кровотечений (на 100 чел-мес. наблюдений) в группе «традиционного» подхода составило 56, а в группе фармакогенетического подхода – 3. Частота кровотечений (на 100 чел-мес. наблюдений) в группе «традиционного» подхода также в более чем 7 раз выше, чем в группе фармакогенетического подхода: 22 vs 3, соответственно.

Затраты на варфарин на 1 человеко-месяц в обеих группах оказались практически идентичными – в группе «традиционного» дозирования затраты составили 134,97±67,6 руб., в группе фармакогенетического подхода – 134,46±53,69 руб. Также и затраты на измерение МНО на 1 человеко-месяц в группе «традиционного» подхода составили 10,68±13,25 руб., а в группе фармакогенетического подхода – 10,01± 3,07 руб. Однако затраты на визиты к врачу снизились в группе фармакогенетического подхода более чем в 5 раз: в группе «традиционного» подхода составили 18,73±45,3 руб., в группе фармакогенетического подхода – 3,51±7,74 руб.. За счёт этого снижаются и общие затраты в группе фармакогенетического тестирования до 147,99±55,09 руб., при этом в группе «традиционного» подхода они составили 164,38±71,2 руб. Общие расходы на суммарное количество наблюдений (с учётом средней стоимости кровотечений) в группе «традиционного» подхода составили 257 руб., при этом в группе фармакогенетического подхода расходы снизились почти на сто рублей и составили 170,4 руб. ($p = 0,032$).

Затраты в группах «традиционного» и фармакогенетического подходов к дозированию варфарина на 1 чел-мес, руб.

Показатель	Группа «традиционного» подхода	Группа фармакогенетического подхода
Затраты на варфарин на 1 чел-мес, руб. (M±σ)	134,97±67,6	134,46±53,69
Затраты на МНО на 1 чел-мес, руб. (M±σ)	10,68±13,25	10,01±3,07
Затраты на визиты к врачу на 1 чел-мес, руб. (M±σ)	18,73±45,3	3,51±7,74
Общие затраты на 1 чел-мес, руб. (M±σ)	164,38±71,2	147,99±55,09
Общие затраты на 1 чел-мес, руб. (с учётом кровотечений)	257	170,4*

* - p=0,032

Выводы

Подбор дозы при назначении варфарина, осуществляемый традиционным методом без фармакогенетического тестирования, сопровождается повышением частоты кровотечений, что может сказаться на затратах на ведение больных. Без учета затрат на кровотечения стоимость лечения варфарином за

1 человеко-месяц, включая необходимый контроль показателей системы свертывания крови, при «традиционном» и фармакогенетическом подходах к дозированию варфарина практически одинакова, однако если учитывать затраты на кровотечения, 1 человеко-месяц лечения в группе фармакогенетического дозирования варфарина, значительно дешевле.

Фармакодинамические особенности регесана и индивидуальный подход к терапии больных язвенной болезнью

В.И.Гикавый, Л.А.Подгурски

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Успехи современной гастроэнтерологии в лечении язвенной болезни, обусловленные разработкой эффективных и безопасных схем этиотропной и патогенетической терапии, значительно улучшили качество жизни этих больных и позволили снизить экономические затраты. Однако, целенаправленные факторы агрессии не исключают и не снижают необходимость вовлечения в процесс лечения препаратов с гастро- и цитопротективными действиями. Последние, разнообразные по происхождению и механизму действия, могут оказывать положительное влияние на то или иное патогенетическое звено язвенной болезни. Перед практическим врачом чаще стоит более трудный вопрос о рациональном выборе гастро- или цитопротектора, чем о выборе схем эрадикации инфекции *H. pylori* или антисекреторной терапии. Имеющиеся на сегодняшний день данные о фармакологии известных гастро- и цитопротекторов не всегда позволяют достаточно четко аргументировать их включение в лечение того или иного больного. Для этого необходимы новые, более углубленные данные о механизме действия и особенностях противоязвенного эффекта известных и новых препаратов ускоряющих регенерацию язвенного дефекта. Эмпирическое использование растительных масел (облепиховое, оливковое,

масло шиповника и др.) на сегодняшний день требуют продления целенаправленных и всесторонних исследований по выявлению специфического воздействия на те или иные патогенетические звенья язвенного процесса. В последние десятилетия большой интерес вызвали растительные масла и особенно масло из косточек винограда, благодаря высокому содержанию ненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов (токоферолов, проантоцианидов и др.). Экспериментальные исследования показали высокую регенераторную активность данного масла при лечении ран, ожогов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Цель. Провести углубленное клиническое исследование по определению влияния масла из косточек винограда на регенерацию язвенного дефекта, течение окислительного стресса и эрадикацию хеликобактерной инфекции в комплексном лечении больных с язвой ДПК для оптимизации индивидуального подхода к выбору регесана.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что включение масла из косточек винограда (зарегистрированное под названием Регесан) в классические схемы лечения язвенной болезни (фамотидин + амокси-

циллин + метронидазол) способствовало улучшению клинических симптомов и ускорению заживления язв на 15-20 %, по сравнению с группами контроля. При более детальном изучении регенераторных свойств масла установлено, что Регесан способствовал повышению высоты поверхностного эпителия слизистой, усилению активности мукоцитов и снижению инфильтрации слизистой клетками, что указывает на усиление регенерации и уменьшении воспалительного процесса в слизистой. Одновременно с этим отмечали в первые 12 дней снижение степени заражения инфекцией *H. pylori*, а в дальнейшем и полной его эрадикации.

В ходе обследования у больных с язвенной болезни ДПК отметили повышение активности ПОЛ (увеличение содержания малонового диальдегида) и снижение антиоксидантной защиты (уменьшение активности супероксиддисмутазы). Включение масла из косточек винограда в комплексном лечении больных язвенной болезнью способствовало более выраженному снижению ПОЛ и достоверному повышению активности антиок-

сидативной системы (малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, антиоксидантной защиты) в крови и в желудочном соке. При этом выявляются прямая корреляционная связь между размерами язвы, степенью заражения *H. pylori* и показателями окислительного стресса, а также способность масла из косточек винограда оказывать положительное влияние на динамику указанных процессов.

Выводы

Полученные данные позволяют считать более целесообразным включение масла из косточек винограда (регесана) в комплексном лечении больных с язвенной болезнью с более выраженным язвенным дефектом, с большей степенью инфицирования *H. pylori* и более высокой активностью ПОЛ, так как препарат обладает выраженными цитопротекторным, антихеликобактерным и антиоксидативным действиями.

Работа выполнена в рамках проекта Государственной программы.

Выработка эффективных критериев для индивидуализированной терапии новыми иммуностропными препаратами

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

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Современная экспериментальная и клиническая иммунология делает уверенные шаги в выявлении и расшифровке патогенетических механизмов аллергических, иммунных и аутоиммунных заболеваний с выработкой адекватных критериев диагностики. Последние ложатся в основу принципов исследования новых иммуностропных препаратов с определением их влияния на соответствующие звенья иммунных реакций для адекватного лечения данных заболеваний. Большое количество препаратов и групп иммуностропных средств обусловлено разнообразными подходами и принципами систематизации этих препаратов, но неотемлимым критерием их действия является выяснение влияния на те или иные звенья иммунитета. Общеизвестно, что главной мишенью действия средств микробного и дрожжевого происхождения являются моноцитарно-макрофагальная система и система нейтрофильных гранулоцитов, естественным адекватным действием которых является уничтожение бактериальных антигенов. В то же время иммуномодулирующее действие пептидов тимуса выражается в адекватном изменении функционального состояния клеток Т-системы иммунитета, восстановлении баланса субпопуляции Т-лимфоцитов с нормализацией данных показателей (сниженные показатели

увеличиваются, а гиперактивные процессы возвращаются до нормального уровня). Миелопептиды костного мозга обладают широким спектром биологической активности и, прежде всего, способностью стимулировать многие звенья иммунного ответа, особенно гуморальный иммунитет. Эндогенные иммуномодуляторы (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли, трансформирующие факторы роста, колониестимулирующие факторы) являются одними из наиболее перспективными в иммунотерапии и иммунопрофилактике заболеваний, связанных с недостаточностью иммунитета. Синтетические иммуностропные препараты, разнообразные по своей структуре, могут оказывать влияние на различные звенья клеточного или гуморального иммунитета. В последние годы особый интерес представляют препараты или их аналоги полученные из насекомых, которые могут проявлять противовирусное, противогрибковое, противопуховое и иммуномодулирующее действие (Черныш С.И., 2002, 2004).

Цель исследования. Изучение иммуномодулирующих свойств энтомологического препарата имупурина и определение подходов к его рациональному назначению больным с иммунологическими нарушениями.

Материалы и методы

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* изучали влияние имупурина на неспецифическую резистентность (процент), фагоцитоз, содержание В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций в соответствии с методическими рекомендациями (Хабриев Р.У., 2005). Имупурин вводился внутривенно в дозе 100 и 1000 мкг на животное.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что энтомологический препарат имупурин в дозе 100 и 1000 мкг повышал неспецифическую резистентность животных, способствуя выживанию соответственно 80% и 70% мышей при заражении 1-2 летальными дозами золотистого стафилококка. В опытах *in vivo* выявили, что препарат в обеих дозах увеличивал в 3,5 раза количество фагоцитирующих нейтрофилов и макрофагов, а также число фагоцитированных стафилококков и индекс фагоцитоза. В нагрузочных пробах розеткообразования имупурин снижал содержание лимфоцитов В, лимфоцитов Т, теофиллинрезистентных лимфоцитов Т (хелперы) и повышал количество теофиллинчувствительных лимфоцитов Т (супрессоры). При изучении функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте *in vitro* установили, что препарат оказывал иммуностимулирующее действие, причем наиболее выражено оно было при исходно более низком значении индекса модуляции (ниже 0,25). В опытах *in vitro* с использо-

ванием моноклональных антител установили, что имупурин достоверно повышал процентное содержание СД4, а также незначительно увеличивал СД3 и СД8. В то же время процент СД16 и СД20 несколько снижался. Следует отметить, что у 1/4 здоровых добровольцев выявили некоторые сдвиги в содержании лимфоцитов Т и лимфоцитов В, а у 1/3 – некоторый дисбаланс субпопуляций лимфоцитов Т (СД4 и СД8). В результате обработки полученных проб отметили коррекцию исследуемым препаратом выявленных изменений, что указывает на иммуномодулирующее действие имупурина.

Выводы

Полученные данные позволяют констатировать, что имупурин обладает достаточно широким спектром иммуотропного действия, оказывая влияние на систему моноцитарно-макрофагальных клеток, клеточный и гуморальный иммунитет. По-видимому, иммуотропные свойства имупурина обусловлены входящими в состав препарата полисахаридами, липопроотеиновыми комплексами и аминокислотами (лизин, аргинин, цистеин и др.). Полученные факты, а также определение исходных клинических и лабораторных данных о характере иммунных нарушений, позволят оптимизировать рациональный индивидуализированный подход к назначению энтомологических препаратов, в данном случае имупурина.

Работа выполнена в рамках проекта Государственной программы.

Индивидуальный подход к выбору антитромботической терапии при ишемическом инсульте

В.И.Гикавий, Л.Ф.Бумакова, Г.И.Гушуила

Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Нарушения мозгового кровообращения составляют одну из наиболее частых причин инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения. К сожалению, эти нарушения, особенно острые ишемические расстройства мозгового кровообращения, все чаще отмечаются у лиц достаточно молодого возраста. В последние десятилетия разрабатываются надежные клинические и лабораторные критерии для индивидуального подхода к выбору адекватного лечения. В настоящее время сформировались две основные тенденции в лечении острого ишемического инсульта: а) восстановление мозгового кровотока и обеспечение метаболических потребностей мозга; в) повышение толерантности мозговой ткани к гипоксии. Особое значение придается первому направлению путем воздействия на систему гемостаза (антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики) и на системную и органную гемодинамику (антагонисты кальция, препараты, улучшающие реологические свойства крови, антагонисты серотонина). Рациональный и обоснованный выбор препаратов из данных групп во многом будет определять исход острой фазы ишемического инсульта. Второе направление направлено в основном на дальнейшее восстановление нарушенных функций с помощью церебро- и цитопротекторов, анти-

оксидантов, антагонистов кальция, корректоров кислотно-щелочного равновесия и др. Тщательный анализ современных тенденций в лечении острых ишемических нарушений мозгового кровообращения побудили к проведению данного исследования с целью выявления особенностей патологических коагуляционных синдромов при ишемическом инсульте и разработке индивидуализированного подхода к их фармакотерапии.

Цель исследования. Изучение клинико-лабораторных особенностей течения острого ишемического инсульта и разработка критериев рационального выбора антитромботических средств для эффективной и безопасной фармакотерапии.

Материалы и методы

Были обследованы 156 больных с острым ишемическим инсультом с использованием компьютерной томографией и лабораторных параметров (активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (АВР) и времени коагуляции, фибринолитическую активность, уровень фибриногена и антитромбина III). В зависимости от полученных данных больные были подразделены на пять групп с определением тактики лечения.

Результаты и их обсуждение

Под наблюдением находились 156 больных с острым ишемическим инсультом, подтвержденного компьютерной томографией, у которых при лабораторном обследовании выявили несколько разновидностей гиперкоагуляционного синдрома для лечения которого выработали индивидуальный фармакотерапевтический подход. Первую группу составляли больные с гиперкоагуляционным синдромом, который характеризовался умеренным повышением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (АВР) и времени коагуляции. У данных пациентов отмечали нарушения микроциркуляции, а содержание антитромбина III находилось в пределах нормы или было незначительно снижено. Исходя из полученных параметров, разработали следующий подход к фармакотерапии: надропарин (фраксипарин) в дозе 1025 МЕ (0,1 мл) на 10 кг массы тела в день (разделенной на 2 инъекции с 12 часовым интервалом исходя из принципов хронофармакологии и циркадного ритма коагуляции); ацетилсалициловая кислота в ударной дозе 500 мг, а затем в поддерживающей дозе 4 мг/кг один раз в 3 дня; антагонисты кальция; препараты улучшающие реологические свойства крови.

Во вторую группу входили больные с синдромом гиперкоагуляции (с параметрами аналогичными первой группы) ассоциированный со снижением фибринолитической активности (более 70 минут). Схема лечения включала: надропарин в режиме дозирования аналогичном первой группы; ацетилсалициловая кислота в дозе 4 мг/кг один раз в 3 дня; непрямо́й активатор фибри-

нолиза пентоксифиллин внутривенно 1200-1500 мг/день; антагонисты кальция; препараты, улучшающие реологические свойства крови.

Пациенты с синдромом умеренной гиперкоагуляцией в сочетании со сниженным уровнем антитромбина III до 40-60% от нормы составляли третью группу. Для лечения данных больных использовали надропарин (фраксипарин) в дозе 1025 МЕ (0,1 мл) на 10 кг массы тела в день (разделенной на 2 инъекции с 12 часовым интервалом исходя из принципов хронофармакологии и циркадного ритма коагуляции); ацетилсалициловая кислота в дозе 4 мг/кг один раз в 3 дня; стимулятор синтеза естественного антикоагулянта антитромбина III – альфа токоферол в виде суспензии в дозе 100 мг/день; антагонисты кальция; препараты улучшающие реологические свойства крови.

Четвертую группу составляли больные с умеренным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (гипофибриногенемия, умеренное повышение фибринолитической активности, появление продуктов деградации фибриногена). В лечении данных пациентов надропарин назначался в дозе 1025 МЕ/15 кг/в день, разделенной на 2 приема; антагонисты кальция; препараты улучшающие реологические свойства крови. В то же время в план лечения не использовалась ацетилсалициловая кислота.

Наиболее тяжелую группу составляли больные с выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (гипо- или афибриногенемия, выраженное повышение фибринолитической активности и высокое содержание продуктов деградации фибриногена). Основу фармакотерапии пациентов данной группы составлял надропарин в дозе 1025 МЕ/20 кг/в день, разде-

ленной в 2 инъекции, и апротинин в дозе 10000-20000 МКЕ, а в дополнение – антагонисты кальция и препараты улучшающие реологические свойства крови. Разработанные схемы индивидуализированной антитромботической терапии при ишемическом инсульте обеспечили терапевтическую эффективность у 78,8% больных. В то же время в контрольной группе эффективность стандартной терапии составила 54%.

Выводы

Исследования показали, что углубленное обследование больных с выявле-

нием вышеуказанных синдромов является основой для рационального индивидуального подхода к антитромботической терапии. В этом отношении характер гиперкоагуляционного синдрома определяет дозировку прямых антикоагулянтов и в первую очередь надропарина, а также необходимость усиления синтеза эндогенного антикоагулянта антитромбина III с помощью токоферолов. Считаем обязательным исследование фибринолитической активности, которое позволяет сделать правильный выбор в отношении стимуляторов активаторов фибринолиза (пентоксифиллина) или антифибринолитических препаратов.

Фармакопротеомный анализ эффективности и безопасности применения фоллитропина бета в лечении ановуляторного бесплодия

М.Ю.Гиляновский, Д.Ю.Гордиенко, И.В.Сарвилина

Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Во второй половине XX столетия отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения. Проблема старения тесно связана с показателем репродуктивного потенциала населения. Частота бесплодных браков в России превышает 15% [3]. Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников [1]. До настоящего времени неизвестны молекулярные факторы, влияющие на объем атрезии фолликулов [2]. Использование методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), пересадки эмбриона, интрацитоплазматического введения сперматозоидов (ИКСИ) в 85-92,5% способствует рождению здоровых детей. Для стимуляции овуляции в качестве вспомогательной репродуктивной технологии используются препараты, полученные в результате генной инженерии, на 99% состоящие из активного компонента – рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (фоллитропин альфа, фоллитропин бета). При этом многие аспекты регуляции функции яичников в условиях репродуктивного старения на молекулярном уровне, включая фармакологическую регуляцию препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, остаются неизученными.

Целью настоящего исследования явился фармакопротеомный анализ эффективности и безопасности применения фоллитропина бета для контролируемой стимуляции овуляции.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 48 женщин в возрасте от 22 до 43 лет с ановуляторным бесплодием, которым проводили контролируемую индукцию овуляции фоллитропином бета в начальной дозе 50 МЕ ежедневно; при отсутствии ответа яичников дозу индивидуально увеличивали со 2 дня менструального цикла под контролем уровня эстрадиола. Препарат отменяли при достижении уровня эстрадиола 300–900 пг/мл. Контрольную группу составили 15 здоровых женщин. Оценка эффективности и безопасности индукции овуляции выполнялись до назначения и в последний день приема фоллитропина бета. Выполнялись трансвагинальная эхография, фолликулометрия и доплерометрия (Aloka Prosound 3500SX, Япония) с оценкой показателей толщины миометрия, кровотока в маточной артерии (индекс пульсации, ИП; индекс сосудистого сопротивления, ИСС; индекс резистентности, ИР). Концентрация эстрадиола в крови пациенток определялась методом ИФА (Advia

Centaur, Bayer Diagnostics, Германия). Фармакопротеомный анализ выполнялся на основе MALDI-TOF-TOF-МС (прибор Ultraflex II, Bruker, США) с разделением отдельных пептидов и белков плазмы крови с помощью стандартного набора ClinProt (Bruker, США), включающего 3 вида хроматографического разделения (MB-NIC C8 Kit, MB-IMAC Cu, MB-Wax Kit). Идентификацию пептидного фингерпринта молекулярных маркеров проводили в интегрированной базе данных Mascot Search (London, UK). Биоинформационный анализ молекулярных взаимодействий функциональных групп белков выполнен с помощью компьютерных программ STRING 8.1, STITCH. Статистическую обработку материала исследования проводили с использованием пакета статистических программ для биомедицинских исследований «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

У 5 женщин ответ на введение фоллитропина бета оказался недостаточным (отсутствие линейного увеличения диаметра фолликула на 2 мм в день), что потребовало прекращения стимуляции. У 3 женщин с недостаточным эффектом на введение фоллитропина бета в конце исследования отмечено достоверное увеличение средних значений ИП ($3,2 \pm 0,1, p < 0,01$), ИСС ($0,9 \pm 0,01, p < 0,01$), ИР ($0,92 \pm 0,02, p < 0,05$) в восходящей ветви маточной артерии по сравнению со значениями аналогичных показателей до назначения препарата, а также по сравнению со значениями аналогичных показателей на фоне введения фоллитропина бета в конце исследования у остальных пациенток (ИП – $2,1 \pm 0,1, p < 0,01$; ИСС – $0,6 \pm 0,01, p < 0,01$; ИР – $0,88 \pm 0,01, p < 0,05$) и у здоровых женщин (ИП – $1,1 \pm 0,05$,

ИСС – $0,84 \pm 0,01$, ИР – $0,8 \pm 0,01, p < 0,05$). Значения толщины эндометрия $7,5 \pm 0,2$ мм отмечены у 8 женщин, в том числе, у 5 пациенток с недостаточным ответом на фоллитропин бета. По уровню нарастания концентрации эстрадиола всю группу пациенток можно разделить на 2 подгруппы: I подгруппа (5 женщин с недостаточным ответом на введение фоллитропина бета) со сниженной концентрацией эстрадиола $320,7 \pm 12,3$ пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами II подгруппы (43 пациентки) с концентрацией эстрадиола $785,9 \pm 22,9$ пг/мл.

Протеомный анализ позволил обнаружить динамику профиля плазмы крови в исследуемой группе пациенток на фоне введения фоллитропина бета и различия в компонентном составе белков профиля плазмы крови женщин с ановуляцией на момент включения в исследование. До назначения фоллитропина бета у всех пациенток с ановуляцией в качественном спектре плазмы крови были обнаружены белки, отсутствовавшие в плазме крови здоровых женщин: фактор инициации трансляции eIF-2B, остеоглицин, флотиллин-1, бета-центрактин, карнитин о-пальмитоилтрансфераза I, фасцин. Отмечено достоверное уменьшение экспрессии таких белков, как остеоглицин, карнитин о-пальмитоилтрансфераза I и появление экспрессии белка виментина на фоне введения фоллитропина бета. У 5 пациенток с отсутствием ответа на введение фоллитропина бета на момент включения в исследование была обнаружена высокая экспрессия виментина, которая не уменьшалась при введении фоллитропина бета.

Биоинформационный анализ качественного спектра белков плазмы крови у женщин с ановуляторным бесплодием показал присутствие белков, молеку-

лярные функции которых определяют их роль в качестве маркеров данной патологии: известно, что остеоглицин участвует в формировании коллагена и в высокой экспрессии способствует возникновению аневризм сосудистой стенки, флотиллин-1 регулирует клатрин-зависимый молекулярный путь активации эндоцитоза в тучных клетках в тканях. Обнаружение высокой экспрессии виментина у 5 пациенток с отсутствием ответа на введение фоллитропина бета и появление экспрессии этого белка на фоне введения препарата у остальных пациенток может свидетельствовать о процессах перестройки на уровне цитоскелета ооцита, накоплении липопротеинов низкой плотности, изменении обмена холестерина на уровне клетки и сопряженно с ним синтеза половых гормонов, активации онкоспецифичных молекулярных путей, что в совокупности отражает неблагоприятные реакции на фоллитропин бета на клеточном уровне.

Выводы

Таким образом, фармакопротеомный анализ применения фоллитропина бета в лечении ановуляторного бесплодия обнаружил прогностические маркеры эффективности и безопасности приема рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона. Полученные данные открывают новые возможности для поиска перспективных мишеней с целью разработки биотаргетных лекарственных препаратов для лечения бесплодия и требуют проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. **Викторов И.В., Сухих Г.Т.** Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток // Вестн. РАМН. 2002. № 4. С.24-30.
2. **Малайцев В.В., Богданова И.М., Сухих Г.Т.** Современные представления о биологии стволовой клетки // Архив патол.2002. Т.64. № 6. С.659-664.
3. Трансвагинальный Цветовой Допплер: Бесплодие, Вспомогательная Репродукция, Акушерство. Под редакцией: **А.Курьяка, А.Михайлова, С.Купешич.** СПб: Петрополис, 2001. – 294 (6) с.

Изучение структуры и эффективности антиаритмических препаратов, используемых для фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий в отделении неотложной кардиологии

И.В.Грайфер¹, О.В.Решетько^{1,2}, Н.В.Фурман¹

¹ Саратовский НИИ кардиологии, Саратов

² Саратовский государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского, Саратов

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся форма нарушений ритма в клинической практике. Распространенность ФП среди взрослого населения составляет 0,4%, а среди лиц старше 80 лет достигает почти 9%. ФП является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. По характеру течения преобладают непостоянные формы ФП (пароксизмальная и персистирующая). Такие преимущества кардиоверсии (КВ), как предотвращение электрофизиологического ремоделирования предсердий, улучшение состояния гемодинамики и уменьшение проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), делают восстановление синусового ритма (СР) важной задачей лечения больных с ФП. Восстановление СР возможно с помощью фармакологической или электрической КВ.

Цель. Изучить распространенность ФП, проанализировать структуру антиаритмических препаратов (ААП), используемых для купирования ФП в условиях отделения неотложной кардиологии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни, пациентов с ФП, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с 2008 по 2009 гг. В индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз, форма, длительность аритмии, препараты, назначенные больному для купирования ФП ранее и в настоящую госпитализацию с указанием режима их применения (доза, кратность, путь введения).

Результаты и их обсуждение

ФП явилась причиной госпитализации в отделение неотложной кардиологии 10,6% (260 человек). Преобладали мужчины – 60% (156 человек), в возрасте от 38 до 91 года, средний возраст $60,48 \pm 11,63$ лет, женщины составили 40% (104 человека), в возрасте от 45 до 91 года, средний возраст $67,94 \pm 10,56$ лет. Пароксизмальная или персистирующая формы ФП

были диагностированы у 79,2% пациентов (206 человека), при этом у 30,2% (70 человек) ФП выявлена впервые), постоянная форма – у 20,8% больных (54 человека). Выбор терапевтической тактики при пароксизме ФП, прежде всего, зависит от состояния гемодинамики длительности настоящего нарушения ритма. Изучалась популяция пациентов – 123 человека, которым выполнялась фармакологическая КВ, все больные были со стабильной гемодинамикой и пароксизмом ФП длительностью менее 48 часов. При назначении ААП учитывается наличие структурного заболевания сердца (ИБС, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ХСН), обращается внимание на анамнез заболевания (указания на побочные эффекты ААП, эффективность их при купировании приступа аритмии). В анализируемой когорте пациентов ИБС у 65% (80 человек), 32,5% (40 человек) ХСН, из них у 75% (30 человек) III-IV функционального класса (ФК) со сниженной систолической функцией), у 17% (21 человек) изолированная АГ без ГЛЖ и ХСН, у 12,2% (15 человек) артериальная гипертония (АГ) с ГЛЖ, у 1,6% (2 человека), идиопатическая форма ФП. В проанализированных историях болезни не содержалось указаний на побочное действие ААП, в качестве эффективных ранее использованных препаратов отмечался прокаинамид и амиодарон у 4,9% больных (6 человек).

Согласно имеющимся рекомендациям АСС/АНА/ESC (2006 г.), ААП с доказанной эффективностью для восстановления СР являются пропафенон (класс/уровень доказательности I/A) и амиодарон (IIa/A), возможно использование прокаинамида и хинидина (IIb/B). В изученной группе больных первоначально для проведения лекарственной КВ применялись 2 препарата: прокаинамид (Но-

вокаиnamид) в 60,9% случаев (75 человек). Это были пациенты без ХСН III-IV ФК. У 39,1% (48 человек) использовался амиодарон (Кордарон в 79,2% случаев, Амидарон в 20,8%), при этом признаки ХСН были зарегистрированы у 81,1% (30 человек). При использовании прокаинамида в дозе 1000 мг, сердечный ритм был восстановлен в 52% случаев (39 больным), а амиодарона в средней дозе 621 ± 219 - в 81,3% случаев (39 человек). Таким образом, восстановление синусового ритма с использованием одного препарата достигнуто у 63,4% больных (78 человек), у которых была фармакологическая КВ. Для повторной КВ у 9,7% пациентов (12 человек) без признаков ХСН, которым первоначально вводился прокаинамид, использовался пропафенон (Ритмонорм) в дозе 600 мг, синусовый ритм восстановлен в 83,3% случаев (10 человек), у 5,7% (7 человек) больных с ХСН при безуспешности ранее использовавшегося амиодарона, – хинидин (Хинидин Дурулес) в средней дозе 850 ± 341 мг, эффективный в 57,1% случаев (у 4 человека). Отмечены значительные отличия скорости восстановления синусового ритма в зависимости от выбранного препарата и способа его введения. При внутривенном введении амиодарона СР восстановился в среднем через $5,9 \pm 1,7$ часов, прокаинамида – через $0,4 \pm 0,21$ часа, при пероральном назначении пропафенона эффект отмечен через $4,9 \pm 2,2$ часа, срок наступления эффекта от приема хинидина внутрь не указан. Применявшиеся дозы ААП соответствуют рекомендованным. Побочные эффекты в виде снижения артериального давления до 65-70 и 40 мм. рт. ст. и однократной рвоты отмечены при введении прокаинамида у 2-х больных (в 2,6% случаев), проаритмических реакций не зафиксировано.

Выводы

Фармакологическая КВ широко используется в лечении больных с ФП. По сравнению с электрической КВ не требует аналгезии и седации, более проста в использовании. В данном исследовании отмечена достаточно высокая эффективность – фармакологической кардиоверсии - 74,8%, причём в 63,4% случаев синусовый ритм удалось восстановить с использованием одного препарата. В 60,9% случаев первично и в 5,7% для повторной КВ применялись ААП с уровнем доказательности IIIb/B, что сопровождалось более низкой частотой восста-

новления СР в отличие от лекарственных средств с уровнем доказательства I-IIa/A, назначенных в 39,1% случаях первично и в 9,7% в качестве второго ААП, что, по-видимому, объясняется стремлением врачей восстановить ритм в максимально короткие сроки, что обеспечивает внутривенная инфузия прокаинамида. Редкое назначение пропafenона можно связать с высокой частотой встречаемости органической патологии, противопоказаний для применения препаратов IC класса, назначение которых было возможным у 18,7%, а так же с относительно большим промежутком времени от приема ААП до восстановления СР.

Выбор способа и тактики лечения больных с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов

Б.С.Гришин, Т.Э.Гершкович

МУ ЦГКБ № 23, УГМА, Екатеринбург

Разработка адекватных персонализированных комплексных способов лечения больных с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов является актуальной медико-социальной проблемой. Травмы коленного сустава составляют 4,9% от общего числа повреждений опорно-двигательного аппарата и 50% среди всех внутрисуставных травматических нарушений (Трачук А.П., 2000). Повреждения этой локализации приводят к стойкой утрате трудоспособности из-за развития деформирующего остеоартроза в 9-11% (Sutton A.J., 2001), поэтому необходима разработка и реализация алгоритмов лечения посттравматического остеоартроза и создание общероссийских, региональных, травматологических программ и комплексной системы реабилитации инвалидов с последствиями травм опорно-двигательного аппарата.

Цель. Персонализированный подход к выбору способа и тактики лечения больных остеоартрозом коленных суставов. Разработка алгоритмов восстановительного лечения. Профилактика заболеваемости и инвалидности.

Материалы и методы

С помощью клинического, эпидемиологического, клинико-фармакологического, рентгенографического и статистического методов проведен анализ

данных первичной обращаемости в травматологические пункты, госпитализаций травматологических центров города. В исследования включены случаи посттравматического деформирующего остеоартроза коленных суставов у 280 пациентов. У 82% пострадавших они отмечены как последствия травм. Из них 40% – лица старше 70 лет.

Результаты и их обсуждение

Разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и консервативного лечения коленных суставов с учетом степени выраженности функциональных нарушений. В остром периоде применялись мази, содержащие НПВС (долгит-крем, фастум-гель, диклоген), местнораздражающие (финалгон), хондроксид. Из НПВС назначали мовалис, целебрекс, нимесулид, а также парацетамол. Базисная лекарственная терапия проводилась в подострый период и включала хондропротекторы с содержанием хондроитина сульфат (структум) или глюкозамина сульфат (дона) или оба компонента (артра, хондро). Кроме того, использовали миорелаксанты сирдалуд, баклофен. Наряду с этим проводили адекватные немедикаментозные способы лечения. Из немедикаментозных методов использовались: электромагнитные поля (больным без признаков синовита); СВЧ-терапия

(также при отсутствии синовита); ультразвук с гидрокортизоном; импульсные токи; криотерапия; парафиновые и озокеритовые аппликации; щадящий массаж. Из оперативных видов применяли: традиционную артротомию (25 больных), артроскопическую операцию (50 больных), миниартротомию (50 больных), артроскопическую операцию, дополненную миниартротомией (25 больных).

Выводы

Предлагаемые алгоритмы фармако-терапии у данной категории пациентов с учетом периодов течения травматоло-

гической болезни, рентгенологической стадии заболевания и степени выраженности функциональных нарушений позволяют осуществлять более щадящий подход к выбору способа и тактики лечения, что особенно важно у лиц старших возрастных групп наиболее ранимых в плане развития лекарственных осложнений, в том числе опасных, могущих угрожать жизни. В частности, при системном продолжительном применении различных современных НПВС и их многочисленных дженериков высок риск развития трудно диагностируемых малосимптомных НПВС-гастропатий.

Влияние предшествующей инфаркту миокарда терапии ингибиторами АПФ на течение эндотелиальной дисфункции

А.А.Груздева, А.Л.Хохлов, А.И.Костылев, Е.В.Белобородова

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое место занимает эндотелиальная дисфункция. Нарушения в функции эндотелия занимают одно из ключевых мест в развитии большинства сердечно-сосудистых заболеваний и, прежде всего, в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Ранее, среди врачей, атеросклероз и его осложнения, считались атрибутами пожилого и старческого возраста. В настоящее время отмечен рост таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда, среди молодой группы населения. Особенно актуальным является изучение влияния лекарственных препаратов на эндотелиальную функцию при инфаркте миокарда, что позволит индивидуализировать тактику ведения таких больных. Блокада ренин-ангиотензинальдостероновой системы при помощи ИАПФ и БРА и устранение негативного влияния ангиотензина II (в том числе и гипертензивного) является рациональным подходом к достижению регресса эндотелиальной дисфункции.

Цель. Определить значение длительной предшествующей инфаркту миокарда терапии ингибиторами АПФ на торможение эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 70 пациентов с диагнозом: острый инфаркт

миокарда и фоновой артериальной гипертонией I–III степени (45 чел. – «с зубцом Q» и 25 чел. – «без зубца Q»). Из них мужчин – 49, женщин – 21 чел., возраст 38 – 77 лет. У всех больных в первые дни госпитализации было определено: уровень мочевой кислоты, фактор Виллебранда, С-реактивный белок, липидный спектр, проведены ЭХО-кардиография с оценкой ИММЛЖ, УЗДГ магистральных артерий головы и шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа, индексов резистентности в покое и на 3-4 минуте фармакологической пробы с нитратами.

Результаты и их обсуждение

Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа – данный инфаркт миокарда является первой манифестацией ИБС, ингибиторы АПФ ранее не назначались; 2 – имеющие в анамнезе ИБС. Во 2 группе выделено две подгруппы: А – не получающие ингибиторы АПФ, Б – получающие терапию с включением ингибиторов АПФ до инфаркта миокарда в течение не менее 6 месяцев (эналаприл и периндоприл в стандартных дозах). В этой группе 100% пациентов использовали иАПФ, Структура и частота назначений других препаратов в группах 2А и 2Б были сопоставимы: в 41,6% случаев больные получали β -блокаторы, в 18,2% – диуретики, в 9,1% – антагани-

сты кальция. Из 24 человек, регулярно получающих терапию, нормализации артериального давления удалось добиться у 11 чел. (45,8%).

Таблица

Сравнительный анализ больных двух групп

Показатель	1 группа манифестация ИБС с ОИМ	2 группа, имеющие в анамнезе ИБС		
		2А группа, не получающие терапию	2Б группа, получающие терапию	
			Нормализа- ция АД	АД выше целевых значений
	29чел.	17чел.	11чел.	13чел.
фактор Виллебранда, %	102,5*	128,5*	116,4*	133,75*
УМК, ммоль/л	360,9*	375*	353,2	400,57
СРБ, мг/л	3,2	15,87	1,2*	9,87*
ОХ, ммоль/л	4,33*	5,86*	5,2	5,5
ЛПНП, ммоль/л	2,93*	3,14*	3,12*	3,21*
ТГ, ммоль/л	1,44*	3,02*	2,02*	2,9*
ЛПВП, ммоль/л	0,99*	0,92*	0,83	0,72
ИА, ед.	3,4*	5,44*	4	5,1
RI OSA	0,72*	0,77*	0,73*	0,79*
PI OSA	2	1,9	1,89	2,5
ИММЛЖ, г/кв.м	85*	105,5*	88*	115,6*
КИМ OSA, мм	1,1*	1,27*	1,12	1,34

* – p<0,05

Из представленных данных в таблице (сравнительный анализ 1 и 2 А групп) следует, что у пациентов с ИБС в анамнезе возрастают показатели эндотелиальной дисфункции: фактор Виллебран-

да (от 102,5 до 128,5%), уровень мочевой кислоты (от 360,9 до 375 ммоль/л), дислиппротеидемия (общий холестерин от 4,33 до 5,86 ммоль/л, ЛПНП от 2,93 до 3,14 ммоль/л, ТГ от 1,44 до 3,02 ммоль/л,

ЛПВП с 0,99 до 0,92 ммоль/л, индекс атерогенности от 3,4 до 5,44), жесткость сосудов (RI OCA от 0,72 до 0,77), ИММЛЖ (от 85 до 105,5 г/кв.м), КИМ OCA (от 1,1 до 1,27 мм). При предшествующей терапии с включением ингибиторов АПФ уменьшается уровень биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, и улучшаются показатели функциональных проб. При использовании иАПФ достоверно снижаются: фактор Виллебранда (со 128,5 до 116,4%), СРБ (с 15,87 до 1,2 мг/л), ЛПНП (с 3,14 до 3,12 ммоль/л), ТГ (с 3,02 до 2,02 ммоль/л), RI OCA (с 0,77 до 0,73), ИММЛЖ (со 105,5 до 88 г/кв.м), (анализ 2А и 2Б групп). Достижение целевого АД в терапии гипертензии более значимо предупреждает дисфункцию эндотелия (группа 2 Б). Так, показатели фактора Виллебранда составляют 116,4 против 133,75%, СРБ 1,2 против 9,87 мг/л, ЛПНП 3,12 против 3,21 ммоль/л, ТГ 2,02 против 2,9 ммоль/л, RI OCA 0,73 против 0,79, ИММЛЖ 88 против 115,6 г/кв.м. Отмечена прямая корреляционная зависимость возраста больных и длительности заболевания с повышением индекса резистентности сосудов ($r = 0,286$; $p < 0,05$). На функциональную

пробу с нитратами индексы резистентности в 90% случаев отреагировали следующим образом: в 1 и во 2 Б группах RI снижался, максимум на 32%, RI на 18,86%; во 2 «А» группе RI возрастал, максимально на 16,9%, RI на 30%, что доказывает корригирующее влияние иАПФ жесткости сосудистой стенки.

Выводы

1. Предшествующая инфаркту миокарда терапия с включением ингибиторов АПФ уменьшает риск эндотелиальной дисфункции. Отмечается снижение фактора Виллебранда на 9,5%, мочевой кислоты на 5,8%, С-реактивного белка на 37,8%; жесткость сосудистой стенки уменьшается на 7%; улучшаются холестеринный спектр (в основном за счет снижения ЛПНП и ТГ) и процессы ремоделирования миокарда (ИММЛЖ снижают на 23,88%).
2. Наибольший эффект от предшествующей инфаркту миокарда терапии ингибиторами АПФ получен в случаях достижения целевого артериального давления.

Динамика некоторых показателей протеомного профиля сыворотки крови как основа оценки эффективности различных инсулинов в лечении медленно прогрессирующего аутоиммунного сахарного диабета

И.М.Грушко¹, И.В.Сарвилина², Ю.С.Макляков³

¹ Областная клиническая больница № 1, Ростов-на-Дону

² Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону

³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Сахарным диабетом (СД) в мире страдает 6% населения. При этом СД типа 1 составляет 10-20% [1]. Сегодня в центре внимания находится медленно прогрессирующий аутоиммунный СД взрослых (LADA, тип 1.5), который составляет от 5 до 10 % всех случаев СД типа [2]. Молекулярный анализ эффективности применения инсулинов при медленно прогрессирующем СД является основой для разработки нового направления в клинической фармакологии – персонализированной терапии СД LADA, тип 1.5, которая будет способствовать разработке новых средств его лекарственной профилактики, внедрению эффективных режимов инсулинотерапии.

Цель исследования. Сравнительный анализ динамики некоторых показателей протеомного профиля сыворотки крови на фоне применения инсулинов с различными фармакокинетическими параметрами у пациентов с СД, тип LADA 1.5.

Материалы и методы

В исследование включено 63 пациента (мужчины/женщины: 37/26 человек) с СД, тип LADA 1.5., в возрасте от 35

до 47 лет, с длительностью заболевания 7,8±0,3 года, уровнем среднесуточной гликемии 9,3±3,9 ммоль/л, которым в течение 24 недель проводили инсулинотерапию. Все участники получали инсулин короткого действия – инсулин растворимый человеческий генно-инженерный – перед завтраком (7.30), обедом (13.30) и ужином (17.30). В зависимости от того, каким инсулином имитировали базальную секрецию, случайным методом были сформированы 2 группы. 32 человека (I группа) дважды в день (7.00 и 22.00) получали инсулин средней продолжительности действия – суспензию человеческого генно-инженерного инсулина изофана; 31 человек (II группа) получали генно-инженерный аналог человеческого инсулина длительного действия с безпиковым базальным профилем действия – инсулин гларгин – 1 раз в день (22.00). Средние суточные дозы инсулинов составили по 16±2 ЕД в каждой группе короткодействующего и по 24±2 ЕД суспензии инсулина изофана (I группа) и инсулина гларгин (II группа). В день включения пациентов в исследование и через 24 недели лечения исследовали уровень глюкозы в крови на автоматическом биохимическом анализаторе.

мическом анализаторе с определением минимальной, максимальной и среднесуточной величин, уровень HbA1c методом спектрофотометрии, концентрацию в крови С-пептида, антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), антител к цитоплазме островковых клеток (ICA), к инсулину (IAA), к тирозинфосфатазе (IA2) иммунорадиометрическим методом. Анализ качественного состава белков сыворотки крови выполнялся на основе MALDI-TOF-TOF-МС (прибор Ultraflex II, Bruker, США) с разделением пептидов и белков сыворотки крови с помощью стандартного набора ClinProt (Bruker, США). Идентификацию пептидного фингерпринта проводили в интегрированной базе данных Mascot Search (London, UK). Биоинформационный анализ молекулярных взаимодействий функциональных групп белков выполнен с помощью компьютерных программ STRING 8.1, STITCH. Статистическую обработку материала исследования проводили с помощью пакета статистических программ "Statistica 6.0". Данные представлены как $M \pm SEM$, где M – среднее значение показателя, SEM – стандартная математическая ошибка, p – вероятность допустимой ошибки.

Результаты и их обсуждение

Терапия инсулинами в I группе приводила к достоверному снижению максимального и среднесуточного уровня глюкозы в крови (с $13,2 \pm 0,9$ до $10,7 \pm 1,1$ ммоль/л, $p < 0,001$ и с $9,7 \pm 0,5$ до $7,3 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно) при наличии тенденции к уменьшению ее минимального уровня (с $5,7 \pm 0,3$ до $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, $p > 0,02$). Во II группе отмечено статистически значимое уменьшение минимального, максимального и сред-

несуточного уровня глюкозы в крови (с $5,2 \pm 0,3$ до $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$; с $12,4 \pm 1,2$ до $9,9 \pm 0,9$ ммоль/л, $p < 0,01$ и с $9,9 \pm 0,4$ до $5,7 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно). Уровень HbA1c за время лечения снизился в обеих группах (с $10,5 \pm 0,5$ до $9,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,01$ и с $10,1 \pm 0,5$ до $8,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$, соответственно); при этом во II группе снижение было на 1% более выраженным. После 24 недель введения инсулинов короткого и средней продолжительности действия (I группа) концентрация С-пептида оставалась низкой ($0,4 \pm 0,03$ мкг/л до начала и $0,4 \pm 0,02$ мкг/л после курса терапии, $p > 0,02$), тогда как назначение растворимого инсулина короткого действия и инсулина гларгин (II группа) сопровождалось достоверным увеличением уровня С-пептида в крови (с $0,4 \pm 0,03$ мкг/л до $0,8 \pm 0,03$ мкг/л, $p < 0,01$). Уровни антител к GAD и IA2 в крови достоверно снижались в процессе инсулинотерапии у пациентов в I группе (с $1,8 \pm 0,06$ до $1,5 \pm 0,05$ Ед/мл, $p < 0,01$ и с $1,5 \pm 0,05$ до $1,3 \pm 0,05$ Ед/мл, $p < 0,01$ соответственно) и во II группе (с $1,7 \pm 0,04$ до $1,3 \pm 0,02$ Ед/мл, $p < 0,01$ и $1,6 \pm 0,05$ до $1,2 \pm 0,02$ Ед/мл, $p < 0,01$ соответственно). Во II группе отмечено статистически значимое снижение уровня ICA и IAA (с $1,9 \pm 0,06$ до $1,6 \pm 0,06$ Ед/мл, $p < 0,05$ и с $14,5 \pm 1,4$ до $12,1 \pm 1,1$ Ед/мл, $p < 0,05$ соответственно), тогда как в I группе обнаружена лишь тенденция к снижению значений этих показателей.

Анализ динамики некоторых показателей протеомного профиля выявил причины большей эффективности инсулинотерапии с включением инсулина гларгин, связанные с отсутствием экспрессии печеночноклеточного ядерного фактора 4 гамма, фактора роста фибробластов 10, интерферона омега 1. Биоинформационный анализ молекулярной

функции белков показал, что их экспрессия, стимулируемая генно-инженерными инсулинами, способствует активации Jak-STAT альтернативного сигнального пути, в рамках которого активируется синтез антител ICA и IAA.

Выводы

Таким образом, сравнительный анализ динамики некоторых показателей протеомного профиля сыворотки крови на фоне применения инсулинов различного происхождения у пациентов с СД, тип LADA 1.5 обнаружил молекулярные причины достоверных различий их эффективности, связанные с различной интенсивностью экспрессии и межмолеку-

лярными взаимодействиями сигнальных белков иммунной системы. Результаты исследования позволяют выделить перспективные мишени для разработки инновационных иммуномодулирующих лекарственных средств для лечения СД, тип LADA 1.5.

Список литературы

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. М.: Универсум Паблншннг, 2003. – 456 с.
2. *Dunn J.P., Perkins J.M., Jagasia S.M.* Latent Autoimmune Diabetes of Adults and Pregnancy: Foretelling the Future // *Clinical Diabetes*. – 2008. – № 26. – Р. 44.

Эффективность прямого ингибитора ренина алискирена, блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана и их комбинации у больных артериальной гипертензией с эндотелиальной дисфункцией и микроальбуминурией

Е.А.Дербенцева, М.Л.Максимов, А.К.Стародубцев,
Т.А.Эсаулова, Д.Ш.Дубина

Московская Медицинская Академия имени И.М. Сеченова, Москва

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и микроальбуминурия (МАУ) при артериальной гипертензии рассматриваются многими авторами как единый и взаимосвязанный процесс. Состояние сосудистой стенки артериального русла всего организма, и почек в особенности, играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность.

Цель исследования. Изучить влияние прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена, блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА) валсартана и их комбинации на дисфункцию эндотелия и выраженность МАУ у больных артериальной гипертензией (АГ) II-III степени.

Материалы и методы

В исследование включено 43 пациента (мужчины и женщины) 35-65 лет с АГ II-III степени, длительность наблюдения 16 недель. Функция эндотелия оценивалась ультразвуковым методом по D.S.Celermajer (1992), используя вазодилатационные пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. МАУ выявлялась в утренней порции мочи с помо-

щью иммуноферментного анализа (анализатор Nycocard READER II, Норвегия), затем рассчитывалось соотношение альбумин/креатинин (Ал/Кр). Кроме того, всем больным проводилось офисное измерение, суточное мониторирование АД, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина. Переносимость фармакотерапии оценивалась по заполнению соответствующего опросника.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – 12 больных, с АГ II степени, получавших БРА - валсартан (препарат валсафорс) в дозе 160 мг/сутки; 2 группа – 14 больных с АГ II степени, получавших ПИР - алискирен (препарат расилез) в дозе 300мг/сутки; 3 группа – 17 больных с АГ III степени, получавших комбинированную терапию валсартаном 160 мг/сутки и алискиреном 150-300 мг/сутки.

Результаты и их обсуждение

По окончании 16-ти недельного периода наблюдения целевые уровни АД были достигнуты у 63,2% - 1-й, 64,8% - 2-й и 69,4% больных 3-й группы. Клиренс креатинина на фоне лечения имел

тенденцию к увеличению (статистически незначимо).

Нежелательные побочные реакции в виде чувства прилива к лицу, слабости отмечены у 1 больного, получавшего расилез, и не потребовали отмены препарата. Переносимость фармакотерапии в группах наблюдения не различалась и была удовлетворительной.

Показатели ДЭ достоверно уменьшились ($p < 0,05$) во всех группах, преимущественно за счет эндотелий-зависимой вазодилатации (прирост диаметра плечевой артерии составил 1 группа – 14,2%, 2 группа – 13,6%, 3 группа – 15,6%); эндотелийнезависимая вазодилатация изменялась незначительно (прирост в 1 группе – 2,1%, во 2 – 2,7%, в 3 – 2,3%). Наиболее выраженная положительная динамика основных показателей кровотока была выявлена в группе комбинированной терапии (прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией – 15,6%).

Результаты исследования продемонстрировали достоверно выраженный нефропротективный эффект расилеза ($p < 0,05$), валсартана ($p < 0,05$) и их ком-

бинаций ($p < 0,01$) у больных АГ II-III степени. Оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено уменьшение соотношения Ал/Кр через 16 недель терапии.

Нормальных показателей ($< 2,5$ мг/ммоль для мужчин и $< 3,5$ мг/ммоль для женщин) соотношение Ал/Кр достигло в 1 группе у 4 больных (33%), во 2 группе у 5 больных (36%), в 3 группе у 7 больных (41%). У всех остальных пациентов, не достигших нормальных значений соотношения Ал/Кр, отмечалось его уменьшение на фоне гипотензивной терапии.

Выводы

Препараты расилез и валсартан позволяют эффективно проводить гипотензивную терапию у больных АГ II-III степени с учетом их влияния на важное патогенетическое звено АГ – сосудистый эндотелий всего организма и почек в частности. Нефропротективный эффект расилеза и валсартана проявляется в редукции МАУ.

Молекулярно-генетические маркеры в диагностике острого лимфобластного лейкоза у детей

Д.С.Джумагазиева*, О.В.Шевченко*, В.Б.Бородулин**, А.А.Свистунов***

* Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И.Разумовского, Саратов

** ООО «Геночип», Саратов

*** Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное злокачественное заболевание у детей. ОЛЛ – это злокачественное заболевание гемопоэтической ткани, возникающее в результате соматической мутации генетического материала в кроветворной клетке с последующим формированием опухолевого клона. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик – увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на млн. в год в возрасте от 2 до 5 лет. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн. населения в год.

Современная классификация острых лейкозов основывается на принципе принадлежности бластных клеток к определенному росту кроветворения. В классификации учитываются цитогенетические и молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток, их морфологические свойства, уровень дифференцировки, а также возможность развития болезни после лучевой терапии и применения химиопрепаратов (классификация ВОЗ 2001г.) Существует классификация, учитывающая экспрессию иммунологических маркеров – CD (кла-

стеры дифференцировки), которые указывают на степень зрелости составляющих опухоль клеток. Морфологическая классификация ОЛЛ, основанная на морфологических признаках опухолевых клеток, включает 3 группы согласно FAB-классификации – L1, L2, L3. Цитохимическая и цитогенетическая классификация более разнообразна и необходима как для уточнения морфологической классификации в сложных случаях, так и для выбора тактики лечения. Для диагностики и прогнозирования лейкозов применяется комплекс лабораторных методов. В настоящее время в клинических условиях стали регулярно использоваться методы цитогенетического определения лейкозного клона клеток.

Целью работы явилось сопоставление информативности цитогенетического и молекулярно-генетического методов диагностики ОЛЛ у детей.

Материалы и методы

Изучались лабораторные данные детей с онкогематологическими заболеваниями. В группу больных с первичным ОЛ вошли 17 детей, находившихся на лечении в клинике профпатологии и гематологии СГМУ с 2009 по 2010 гг., из них 8 девочек и 9 мальчиков. На момент постановки диагноза средний возраст со-

ставил 7,1 год (максимальный возраст 16 лет, минимальный – 1 год 8 месяцев).

Результаты и их обсуждение

При изучении пунктата костного мозга медиана количества бластных клеток составила 81,6% (максимум 99, минимум 45). В соответствии с FAB-классификацией у 11 пациентов (64,7%) выявлен L2 вариант, у 5 (29,4%) – L1 вариант, у 1 пациента (5,9%) – морфологический вариант идентифицировать не удалось, при иммунофенотипировании у данного пациента был выявлен острый бифенотипический лейкоз с преобладанием Т зрелого лейкоза (Т-IV). У остальных пациентов, согласно EIGIL-классификации В – ОЛЛ (1995) диагностировано: у 12 пациентов (70,6%) выявлен В-ОЛЛ В-common (В-II)- достоверно более высокий уровень CD10+ и HLA-DR+; у 4 пациентов (23,5%) выявлен Т-клеточный ОЛЛ – про Т (Т-I) с экспрессией CD7+ и CD5+ маркеров и зрелый Т (Т-IV) с экспрессией CD3+ и CD1a+ маркеров.

Изменения в структуре хромосом, специфические хромосомные перестройки, приводящие к образованию химерных или слившихся генов, составляют генетическую основу ОЛЛ. Эти изменения являются независимыми диагностическими и прогностическими маркерами при лейкозах и могут применяться для определения прогноза и выбора стратегии терапии. Хромосомные аберрации встречаются примерно в 40-50% случаев острых нелимфобластных лейкозов и в 30-40% случаев острых лимфобластных лейкозов. Традиционно для анализа хромосомных аберраций используется цитогенетический метод. В данной работе проводилось культивиро-

вание костного мозга, дифференциальное G-окрашивание (по методу Seabright M.). Препараты анализировались с учетом Международной цитогенетической номенклатуры (Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J., 2009). Кариотипирование проводилось с помощью микроскопа Axiostar plus FL и программного обеспечения Видео-тест Карио 3.1. В каждом случае проанализировано не менее 20 метафазных пластинок клеток костного мозга.

При проведении цитогенетических исследований кариотипа костного мозга (7 пациентов при первичной диагностике и 4 исследования в динамике заболевания) были получены следующие результаты: в 4-х случаях (36,4%) выявлены структурные перестройки кариотипа dup (1)(q21; q32), t (8; 21) (q22; q22), t (9; 12) (p12; p12), t (11; 19) (q23; p13.3). В трех случаях (27,2%) был выявлен нормальный кариотип.

В настоящее время доступна и активно внедряется в клиническую медицину методика, разработанная в институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, основанная на гибридизации на биологическом микрочипе. Данный метод позволяет анализировать большое количество химерных транскриптов одновременно и очень удобен для диагностики лейкозов. Основой анализа является комбинированный подход, включающий обратную транскрипцию РНК пациента с последующей мультиплексной амплификацией продуктов химерных генов и гибридизацию амплифицированных фрагментов на биочипе. (Работа проводилась совместно с ООО «Геночип» г. Саратов). В исследовании использовался «ЛК-биочип» и были выбраны хромосомные транслокации для ОЛЛ: t (12; 21) TEL/AML1, t (9; 22)p190BCR/ABL,

t(1;19)E2A/PBX1, для ОНЛЛ – t (8;21) AML1/ETO, t (15;17)PML/RARA и инверсия inv (16) CBFB/MYH1, транслокация с участием гена MLL: t (4;11) MLL/AF4, t (9;11) MLL/AF9, t(11;19) MLL/ENL, t(11;19) MLL/ELL, t (6;11) MLL/AF6, t (10;11) MLL/AF10. Транслокация с участием гена MLL встречается у детей до года в 70-80% случаев ОЛЛ и 50-60% случаев ОНЛЛ и является важным фактором прогноза и подбора фармакотерапии. При хроническом миелоидном лейкозе патогмоничным признаком является наличие транслокации t(9;22) p210BCR/ABL.

При анализе гибридизации на микрочипах было выявлено отсутствие транслокаций t(12;21), t(9;22), t(1;19), t(8;21), t(15;17), inv(16), t(4;11), t(9;11), t(11;19), t(6;11), t(10;11); у 1 пациента при стандартном цитогенетическом обследовании выявлены численные изменения в кариотипе 47, XY, +8. У 1 пациента выявлена транслокация (12;21), при цитогенетическом анализе данная перестройка не была выявлена, возможно, в связи с минимальным клеточным клоном данной перестройки. Чувствительность цитогенетического метода 1:100, а чувствительность анализа на биочипах 1:10000.

Выводы

В работе показано, что результаты стандартного цитогенетического исследования кариотипа костного мозга коррелируют с результатами молекулярно-генетического тестирования на ДНК-биочипе. Использование этих методик в комплексе можно считать наиболее целесообразным.

Список литературы

1. **Гра О.А.** Генетический полиморфизм GST, NAT2, и MTRR и предрасположенность к развитию острого лейкоза у детей // Гра О.А., Глотов А.С., Кожекбаева Ж.М. // Молекулярная Биология. – 2008. – Т. 42. – С.1-13.
2. **Исаева, Е.А.** Хромосомные аберрации при лимфобластном лейкозе у детей. / Исаева Е.А., Жаринов В.С., Наседкина Т.В. // Детская онкология – 2004. – №4. – С.1-6.
3. **Mullighan C.G.** Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. / Mullighan C.G., Goorha S., Radtke I. // Nature. – 2007. – №446. – С.758-764.
4. **Pulte D.** Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century // Pulte D., Gondos A., Brenner H. // Blood. – 2009. – № 113(7). – С.1408-1411.

Возможности применения блокатора АТ₁-рецепторов ангиотензина II валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией

О.В.Дралова, М.Л.Максимов

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Гиперактивация нейрогормональных систем является одним из ключевых факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особое место в прогрессировании ХСН отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Таким образом, эффективная блокада РААС позволит улучшить качество жизни и прогноз у больных ХСН.

По данным Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) БРА являются одной из семи основных групп лекарственных препаратов, применяемых в медикаментозной терапии ХСН (степень доказанности А). Эффективность различных БРА именно для лечения ХСН продемонстрирована в таких исследованиях как CHARM, Val-HeFT, SOLVD, ELITE II и HEAAL.

Валсартан, антагонист рецепторов ангиотензина II, неконкурентно, высоко специфично и избирательно воздействует на рецепторы подтипа АТ₁.

Влияние валсартана на выживаемость пациентов с ХСН изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI Heart Study.

Целью исследования было изучение терапевтической эффективности и без-

опасности применения препарата валсартан (Валсафорс, Promo-Med, Россия) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование было включено 53 пациента (34 женщины и 19 мужчин) в возрасте от 45 до 70 лет с ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA. Валсафорс назначался в монотерапии в дозе 40 мг 2 раза в сутки. В качестве сопутствующей терапии могли быть назначены фуросемид 10-40 мг в сутки, дигоксин 125-250 мкг в сутки. Через 2 недели доза Валсафорса увеличивалась до 80 мг 2 раза в сутки с коррекцией сопутствующей терапии. Время наблюдения составило суммарно 16 недель.

Критериями включения были ХСН II-III ФК по NYHA, сопутствующая ИБС в стабильном состоянии и/или в сочетании с АГ I-II степени; с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не ниже 30% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), которым до настоящего исследования не назначались иАПФ (по причине непереносимости, впервые обследованные или по другим причинам).

Исследуемые параметры эффективности: улучшение толерантности к фи-

зической нагрузке, снижение выраженности одышки и отеков, улучшение параметров сократимости миокарда по данным ЭхоКГ, уменьшение уровня BNP. Исследуемые параметры безопасности: уровень САД не ниже 100 мм рт.ст., отсутствие повышения уровня калия выше 5,7 ммоль/л и креатинина сыворотки на 50% от исходного. Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по результатам бти-минутного теста с ходьбой, динамике показателей ЭхоКГ, анализа крови с определением BNP (мозговой натрийуретический пептид). Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковых аппаратах «Sonos-5500» (Hewlett Packard) и «380A» (Toshiba) по стандартной методике, ФВ ЛЖ определялась с помощью 2х-мерной ЭхоКГ (модифицированный метод Симпсона). Для определения переносимости физической нагрузки и ФК ХСН больные выполняли шестиминутный тест с ходьбой до и после исследования. Забор крови для определения концентрации BNP производился у 24 пациентов до назначения вальсакора и во время финального визита – через 16 недель постоянного приема целевой дозы препарата. Определение концентрации BNP производилось иммунофлуоресцентным экспресс-методом, основанным на одноразовых картриджах (тест-полосках) на приборе Triage Meter, Biosite, USA. В исследование были включены пациенты с уровнем BNP более 200 pg/mL. Переносимость препарата оценивалась по заполнению соответствующего опросника. Оценка уровня артериального давления проводилась при офисных измерениях и самостоятельно пациентами. Уровень калия и креатинина в биохимическом анализе крови.

Результаты и их обсуждение

По результатам теста с бти-минутной ходьбой, в сочетании с жалобами и самочувствием больного, по данным физического осмотра, была отмечена положительная динамика у пациентов с II ФК ХСН по NYHA. Из 28 пациентов с II ФК ХСН по NYHA после 4 месячного лечения препаратом Вальсакор в суммарной дозе 160 мг в сутки (80 мг 2 раза в сутки) у 13 была отмечена положительная динамика симптомов ХСН (у 9 больных – I ФК, а у 4 больных – 0 ФК), у 14 результаты физического осмотра и пробы с ходьбой не показали отрицательной динамики, у 1 пациента был диагностирован III ФК ХСН по NYHA. Из числа пациентов с III ФК ХСН по NYHA (25 человек) клиническое улучшение отмечалось у 11 человек, из них у 2 пациентов через 16 недель лечения был диагностирован I ФК ХСН по NYHA. Ухудшения клинической симптоматики в данной подгруппе отмечено не было.

Через 4 месяца фармакотерапии Вальсакором в дозировке 160 мг в сутки на 2 приема, было отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 15%. Причем увеличение ФВ ЛЖ было более выраженным у больных с ХСН III ФК. Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ) через 16 недель лечения достоверно вырос на 17%. Показатели конечного диастолического объема (КДО) – достоверно снизились в среднем на 8%. Снижение конечного систолического объема (КСО) – составило 22%.

Забор крови для определения концентрации BNP производился у 24 пациентов (15 мужчин и 9 женщин) с II и III ФК ХСН по NYHA. Из них у пациентов с ХСН II ФК (10 чел.) уровень BNP до начала лечения составил $291 \pm 21,2$ pg/mL, а

у пациентов с ХСН III ФК (14 чел.) – составил $503 \pm 31,9 \text{ pg/mL}$. После лечения препаратом Валсаторс в суммарной дозе 160 мг в сутки (80 мг 2 раза в сутки) в течение 4 месяцев у больных с ХСН II ФК уровень ВПР достоверно снизился на 31 % от исходного уровня, группе больных с ХСН III ФК на 37%.

Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии Валсаторсом. Частота возникновения несущественных побочных эффектов (слабость, головная боль, потливость, кашель, диспепсия) не превышала 2%, т.е. отмечалась у 1-2 пациентов. Других и более серьезных побочных эффектов отмечено не было.

Следовательно, фармакотерапия больных с хронической сердечной недостаточностью II-III ФК по NYHA, в течение 16 недель, включающая Валсаторс 160 мг в сутки (на 2 приема), приводит к улучшению объективного и субъективного клинического состояния больных и положительному изменению функционального класса ХСН. Результаты, полученные в нашем исследовании соответствуют ранее опубликованным данным для оригинального валсартана (Диован) [1, 2].

Выводы

Эффективность Валсаторса представляется совокупностью гемодинамических, нейрогуморальных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и кардиопротекцию у больных с ХСН и АГ. Соответствие результатов данного исследования международным данным может говорить о терапевтической эквивалентности Валсаторса оригинальному валсартану, что позволит уточнить дальнейшее проведение клинических исследований. Валсаторс является качественным, эффективным препаратом с хорошей переносимостью.

Список литературы

1. *Mutlu H, scedil, im et al.* The Efficacy of Valsartan in Essential Hypertension and its Effects on Left Ventricular Hypertrophy. Blood Pressure 2002; 11: 53 - 55.
2. *Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A et al.* Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Circulation 1998; 98: 2037-2042.

Клиническая верификация критериев прогнозирования токсикологического взаимодействия лекарственных средств

М.В.Журавлева, Р.Д.Сюбаев, О.В.Астапова, Г.Н.Енгальчева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Безопасность комбинированной фармакотерапии зависит от своевременной и адекватной оценки риска токсических эффектов взаимодействия лекарственных средств (ЛС) в конкретной комбинации у конкретного пациента. Практическая невыполнимость задачи по проведению полномасштабных доклинических и клинических исследований каждой лекарственной комбинации, которая может иметь место в клинической практике заставляет обращаться к альтернативным способам решения этой проблемы. В настоящее время общая методология оценки безопасности комбинированной фармакотерапии отводит важную роль прогнозированию лекарственного взаимодействия, которое основано на анализе всей имеющейся информации о применении и свойствах самой комбинации, ее части или аналогичных комбинаций и отдельных ЛС, входящих в состав данной комбинации. Учитывая уникальную практическую значимость прогнозирования лекарственного взаимодействия для клинической и широкой медицинской практики комбинированной фармакотерапии, а также его незаменимость для разработки новых рациональных комбинаций ЛС, представляется весьма целесообразной клиническая верификация используемых прогностических критери-

ев. Ожидается, что это позволит оценить относительную значимость критериев и оптимизировать алгоритмы анализа и таким образом повысить эффективность прогнозирования и достоверность конечного прогноза безопасности.

Целью настоящей работы явилась разработка программы исследования для клинической оценки предиктивной значимости факторов риска для выбора наиболее ценных критериев прогнозирования токсикологического взаимодействия.

Материалы и методы

Использование аналитических алгоритмов прогнозирования лекарственного взаимодействия и планирование адекватного ретроспективного клинического исследования безопасности комбинированной фармакотерапии по историям болезни пациентов, госпитализированных в стационар ГКБ №23 (фрагмент диссертационной работы).

Результаты и их обсуждение

Результатом прогнозирования является предварительная доклиническая оценка риска токсикологического взаимодействия и определение «ожидаемого профиля безопасности комбинации». Основ-

ной аналитический прием прогнозирования основан на оценке факторов риска и выявлении у компонентов комбинации сходных свойств, параметров, эффектов, общих субстратов и мишеней воздействия. При прогнозировании особое внимание уделяется анализу данных по фармакокинетическому (метаболическому) взаимодействию, что обусловлено реальным значением этого механизма и большим материалом фактических данных, накопленных в исследованиях клинической фармакологии. Отсутствие количественных параметров у многих факторов риска не позволяет получить строго определенное их числовое выражение и, следовательно, оценить его степень в градуированной форме. Представляется возможным лишь определение относительных параметров. Следует также учитывать, что при прогнозировании степень детализации и глубина анализа потенциальных взаимодействий может существенным образом различаться в зависимости от применяемого аналитического аппарата, адекватности имеющейся информации и субъективности оценки факторов риска. В связи с этим, количественная оценка риска токсикологического взаимодействия как параметра на этапе прогнозирования представляется достаточно проблематичной. Разнородность прогностических критериев, представленных факторами риска клинического, токсикологического, фармакокинетического, фармакологического, физико-химического, математического или иного характера не позволяет без дополнительных допущений и неминуемых погрешностей применять какой-либо искусственный интегральный параметр риска. Логическая и математическая корректность и доказательство прогностической ценности такого интегрального

параметра потребует проведения специальных теоретических, экспериментальных и клинических исследований.

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований позволили разработать перспективные, на наш взгляд, алгоритмы прогнозирования и план клинической оценки факторов риска с первоочередными и последующими задачами. На первом этапе исследований планируется провести корреляционный анализ значения отдельных факторов риска токсикологического взаимодействия на основании ретроспективной оценки клинических данных о переносимости комбинированной фармакотерапии на ограниченной популяции стационарных пациентов, страдающих распространенными и часто сочетающимися хроническими заболеваниями. Общие принципиальные положения и конкретные задачи отдельных этапов исследования направлены на создание в конечном итоге структурируемой и статистически достаточной информационной базы для последующего многофакторного анализа. Наряду с основными факторами риска лекарственного взаимодействия, характеризующими токсичность, фармакологическую активность, и фармакокинетику конкретных ЛС, предполагается также оценить прогностическое значение факторов общего характера (комбинаторный фактор, показатель токсикологической адекватности режима дозирования и др.).

Выводы

Разработанная программа клинических исследований является прототипом комплексных фундаментальных исследований безопасности комбинированной фармакотерапии.

Опыт организации мониторинга безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области

Г.Г.Кетова, И.С.Панова, Т.И.Моисеенко, М.В.Дедович

Челябинский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, Челябинск

Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Челябинск

Соблюдение режимов химиотерапии туберкулеза влечет непосредственное взаимодействие 3-5 и более препаратов. Назначение лекарственных средств с органоспецифичным поражением (аминогликозиды, этамбутол и др.) на длительное время требует тщательного мониторинга состояния систем организма и своевременной коррекции терапии при отклонении нормальных показателей. Наличие основных факторов риска у больных туберкулезом (заболевания печени, тип ацетилирования, гипопроотеинемия, прогнозируемая полипрагмазия) влияет на частоту неблагоприятных побочных реакций (НПР). С 2005 года в противотуберкулезной службе Челябинской области ведется работа по регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Накопленный опыт позволяет сделать организационные выводы и напрямую влиять на лечебный процесс.

Цель. Апробировать организацию мониторинга безопасности лекарственных средств на примере противотуберкулезной службы Челябинской области и оценить значение полученных результатов и показать их практическое применение.

Материалы и методы

В противотуберкулезной службе Челябинской области используют 3 метода регистрации НПР: метод спонтанных сообщений, ретроспективный анализ историй болезней, получение информации клиническим фармакологом в непосредственной беседе с пациентом (при коррекции терапии). При наличии в штате учреждения клинического фармаколога, заполнение извещений о НПР введено в его функциональные обязанности. В областных противотуберкулезных учреждениях (при отсутствии врача клинического фармаколога) заполнением извещений о НПР занимается назначенное приказом по учреждению ответственное лицо. Все НПР из областных учреждений анализируются на первичном этапе ответственным клиническим фармакологом областного диспансера. Анализ НПР всей противотуберкулезной службы позволяет делать выводы, влияющие на организационный и лечебные процессы. Анализируются такие показатели как пол, возраст, коррекция (или без коррекции) НПР, клинические проявления, распределение по торговым наименованиям (производителям) и международным не-

патентованным наименованиям лекарственных средств. Все извещения о НПР своевременно направляются в Челябинский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

Работа по мониторингу безопасности лекарственных средств проходила в несколько этапов. 1 этап. Обучение медицинского персонала (лекции на областных конференциях, сообщения на медицинских советах). 2 этап. Введение приказом в каждом учреждении ответственного лица за мониторинг безопасности лекарственных средств. 3 этап. Сбор извещений НПР, прямая связь с клиниче-

ским фармакологом по всем вопросам. Эта работа отразилась увеличением количества зарегистрированных НПР, особенно в последние 2 года: с 48 в 2007 г. до 123 в 2009 г. Отмечено, что наиболее часто НПР возникает у мужчин (64,0%), в возрасте 18-40 лет (54%). НПР, требующие коррекции в 2009 г. составляли 54,0%, а за 5 мес 2010 г. – 42,5%. Снижение числа НПР, требующих коррекции говорит о более тщательном подходе к назначению терапии (в зависимости от веса, возраста, сопутствующей патологии). Распределение НПР по видам лекарственных средств (противотуберкулезные препараты и прочие лекарственные средства), клиническим проявлениям отражено в таблице.

Таблица

Структура НПР зарегистрированных в противотуберкулезной службе Челябинской области с 2005 по 2010 гг по видам лекарственных средств и проявлениям (повреждениям внутренних органов и систем)

НПР \ Год	2005	2006	2007	2008	2009	2010 (5 мес.)
НПР по видам лекарственных средств						
Всего НПР	77	67	48	115	123	94
НПР на ПТП*	64	64	42	105	102	81
НПР на прочие ЛС	13	3	6	10	21	13
Проявления НПР						
Гепатотоксические	2	10	9	26	18	11
Кожно-аллергические	18	17	15	28	38	33
Гастротоксические	-	-	-	14	35	9
Кардиотоксические	24	11	10	9	5	9

Ототоксические	2	2	1	9	2	0
Нефротоксические	2	1	0	1	2	0
Прочие (артралгии, фототоксические, гинекомастии, неврологические и др.)	26	23	8	28	23	32

*ППП – противотуберкулезные препараты

Наиболее часто регистрируемые реакции – гепатотоксические (характерны для всех групп противотуберкулезных препаратов). Распределение внутри группы гепатотоксических реакций по степени тяжести выглядит следующим образом: тошнота, рвота – 61,0%, повышение АСТ, АЛТ 33%, явления лекарственного гепатита 6%. Кардиотоксические реакции (боли в области сердца, удлинение интервала QT, аритмии) проявляются чаще при приеме изониазида и фторхинолонов. Нефротоксические и ототоксические реакции характерны для аминогликозидов.

Из таблицы видно, что произошло снижение ототоксических и кардиотоксических реакций. Проведение ежегодного разбора выявленных НПП позволило снизить указанные реакции путем тщательного мониторингования сердечно-сосудистой системы, лор-органов до и во время приема противотуберкулезной терапии. В настоящее время в противотуберкулезной службе внедрены рекомендации по профилактике НПП: 1. Полное клиническое обследование перед назначением химиотерапии (доза зависит от веса, возраста, сопутствующей патологии). 2. Мониторинг функционального состояния мочеполовой системы при

приеме аминогликозидов (общий анализ мочи первый месяц еженедельно, далее 1 раз в 2 недели; показатели мочевины, креатинина). 3. ЭКГ мониторинг при приеме изониазида, фторхинолонов (1 месяц каждые 2 недели, далее 1 раз в месяц с измерением коэффициента Базетта). 4. Осмотр лор врачом перед приемом аминогликозидов и ежемесячно в динамике. 5. Осмотр окулиста перед приемом этамбутола и регулярно в динамике.

Выводы

Ведение регулярной работы по мониторингу безопасности лекарственных средств в противотуберкулезной службе Челябинской области влияет на организационные и лечебные процессы. Доведение полученной информации до медицинского персонала повышает значимость проблемы в целом. Разбор сложных случаев, выявление «типичных» ошибок в назначении определенных групп препаратов позволяет оптимизировать стартовую терапию у каждого пациента, тем самым снизить вероятность НПП. Накопление информационного материала по торговым наименованиям (производителям) позволит влиять на закуп лекарственных средств.

Опыт внедрения фармакогенетических исследований в университетской клинике

А.А.Корнилов, Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль,
В.Н.Валюкевич, Е.В.Кохтенко, В.В.Анцупов

Курский государственный медицинский университет, Курск

Клинические испытания и патофизиологические доказательства свидетельствуют в пользу использования активной терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена, и чем раньше начнется лечение, тем лучшие результаты могут быть достигнуты. Одним из перспективных подходов в оптимизации такой фармакотерапии является фармакогенетический метод, однако в международной практике пока единичные фармакогенетические тесты одобрены к применению соответствующими регулирующими органами, а в реальной клинической практике генетическое тестирование применяется крайне редко.

Цель исследования. Изучение влияния носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 на гипополипидемический эффект статинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с изолированной и сочетанной гиперлипидемией (ГЛП).

Материалы и методы

На 8-недельной фармакотерапии находилось 85 пациентов в возрасте от 42 до 60 лет ($53,3 \pm 4,8$) с ИБС и гиперлипидемией, среди них мужчин – 47 (55,3%), женщин 38 (44,7%). Средняя продолжительность ИБС составила $6,3 \pm 1,2$ года. Методы исследования включали: общеклинические, лабораторно-инструментальные (содержание обще-

го холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли унифицированным методом с использованием диагностических наборов фирмы «Олвекс-диагностикум», г. С-Петербург, Россия). При фармакогенетическом тестировании определяли носительство у пациентов генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 методом ПЦР. Статистические методы обработки результатов включали параметрическую (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) и непараметрическая статистика (критерии Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Уилкоксона), а также искусственные нейронные сети (менеджер искусственных нейронных сетей NeuroPro 0.25).

Исследование проведено рандомизированным, простым, параллельным методом. Использовалась послойная стратифицированная рандомизация: пациенты включались в две группы вмешательства с учетом стратификационных признаков (пол, возраст, тип ГЛП, функциональный класс стенокардии).

Результаты

По результатам генотипирования пациенты в группе, принимающих симва-статин (Симгал) распределились следующим образом: генотипы СС – 11 (25,6%), СТ – 22 (51,1%), ТТ – 10 (23,3%); в группе пациентов, принимавших аторвастатин

(Липтонорм): генотипы СС – 12 (28,6%), СТ – 21 (50,0%), т ТТ – 9 (21,4%). Соотношение долей пациентов в обеих груп-

пах по генотипу MDR1 соответствовало распределению согласно закона Харди-Вайнберга.

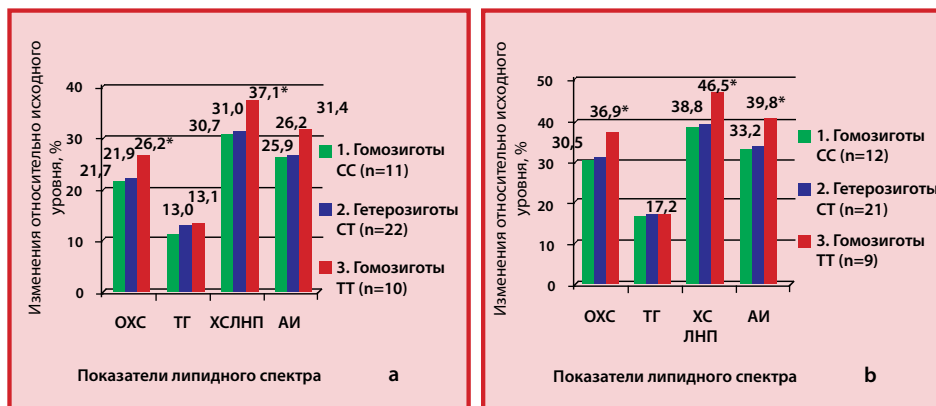


Рис. 1. Зависимость эффекта гиполипидемической коррекции от носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 среди пациентов, принимавших симвастатин (а, n=43) и аторвастатин (b, n=42) в течение 8 недель. * – $p < 0,05$.

Анализ взаимосвязи между выраженностью эффекта симвастатина и носительством генотипов по полиморфному маркеру С3435Т выявил преобладание больных с большим эффектом среди пациентов с генотипом ТТ по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС: у пациентов с генотипами СТ и СС эффективность симвастатина по показателям ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), атерогенному индексу (АИ) была достоверно ниже ($p_{ТТ-СТ} < 0,05$ и $p_{ТТ-СС} < 0,05$). По показателям ТГ и ХС ЛВП достоверных различий найдено не было.

У пациентов, принимавших аторвастатин, выявлен меньший эффект по показателям ОХС, ХС ЛНП и АИ среди пациентов с генотипами СС и СТ по сравнению с пациентами с генотипом ТТ. Наиболее эффективной была фармакотерапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в группах у больных с генотипом ТТ ($p_{ТТ-СТ} < 0,05$ и $p_{ТТ-СС} < 0,05$).

Выводы

1. Выявлено преобладание больных с большим эффектом при применении

симвастатина и аторвастатина среди пациентов с генотипом ТТ: в большей степени снижались уровни ОХС, ХС ЛНП, АИ. По показателям ТГ и ХС ЛВП достоверных различий найдено не было.

2. Наиболее эффективной была фармакотерапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в группах больных с генотипом ТТ.

Список литературы

1. **Аронов Д.М.** Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000, 411 с.
2. **Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г.** Влияние полиморфизма генов SLC01B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008; 2. с.47-50.
3. **Кукес В.Г., Сычев Д.А., Журавлева М.В. и др.** Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов // Клиническая фармакология и терапия, 2005, 14(3), 56-61.

Индивидуальный подход к назначению стандартной терапии при остром коронарном синдроме

Г.А.Кухарчик, Л.Б.Гайковая, З.О.Хушвактова, А.Т.Бурбелло,
Т.В.Вавилова, А.В.Шабров

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

В последние годы был принят целый ряд документов, регламентирующих ведение больных с острым коронарным синдромом (ОКС), и в том числе, назначение лекарственных препаратов, основанный на результатах многочисленных рандомизированных, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований. Однако в фармакотерапии ОКС остается много нерешенных проблем. Это обусловлено, прежде всего, одновременным назначением нескольких лекарственных средств (ЛС), множественностью их фармакологических эффектов, одномоментным использованием ЛС проявляющих синергизм или антагонизм фармакологического действия. Основными требованиями к эффективности ЛС сегодня являются улучшение течения заболевания, снижение числа неблагоприятных исходов, а побочные эффекты не должны угрожать жизни больного и ограничивать переносимость ЛС. Однако проводимые исследования в ряде случаев демонстрируют неоднозначные результаты. Остаются нерешенными вопросы назначения антитромботических препаратов, их сочетания с другими лекарственными препаратами с учетом пользы в плане профилактики реинфарктов, тромбозов стента после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и риска развития кровотечения. В том числе продолжается дискуссия о возможности и рациональности одновременного назначения

антиагрегантов (клопидогреля) и ингибиторов протонной помпы (ИПП); ингибиторов АПФ и антиагрегантов и многие другие. Характер взаимодействия лекарственных препаратов, применяющихся при ОКС, диктует насущную необходимость разработки индивидуального подхода к назначению лекарственных препаратов при ОКС.

Цель. Выработать критерии индивидуального подбора лекарственной терапии, проводимой больным с ОКС, с точки зрения эффективности и безопасности и обосновать возможности контроля проводимой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 510 пациентов с ОКС. В 352 случаях диагностирован ОКС с подъемом сегмента «ST» и в 158 – без подъема сегмента «ST». Среди пациентов было 86,6% мужчин, средний возраст составил $59,77 \pm 9,8$ лет. Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование. В 16,9% случаев был выполнен системный тромболизис; первичная ангиопластика и стентирование проведены у 45,9% больных.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты с ОКС получали стандартную терапию: антитромботические

препараты, нитраты, β -адреноблокаторы (при необходимости с добавлением ингибиторов If-каналов), ингибиторы АПФ (при непереносимости – антагонисты рецепторов ангиотензина –II), статины, в ряде случаев – ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3ПНЖК), в случае спазма коронарных артерий назначали антагонисты кальция. По показаниям применяли антиаритмические средства (амиодарон). Большинству пациентов выполняли реваскуляризацию миокарда: проводили тромболитическую терапию и/или ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Фармакологический эффект лекарственных препаратов оценивали с учетом направленности и силы действия: на свертывающую и противосвертывающую системы, на гемодинамическую разгрузку, на нейрогуморальные системы и кардиопротекцию, а также на процессы воспаления и атерогенеза. Результаты исследования показали, что частота ранних тромбозов стентов после первичной ЧКВ (342 пациента) составила 1,47%. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин, клопидогрель). Для оценки антитромботической терапии учитывали: общее количество тромбоцитов, АПТВ (при гепаринотерапии), МНО (при терапии варфарином по показаниям), фибриноген, степень агрегации тромбоцитов (при проведении массивной антитромботической терапии, у клинически нестабильных пациентов, в том числе при ранней постинфарктной стенокардии, прогрессировании ИБС на фоне приема антиагрегантов и при высоком риске неблагоприятных исходов). Пациентам группы высокого риска развития неблагоприятных исходов с целью профилактики ранних тромбозов после стентирования коронарных артерий про-

водили двойную антиагрегантную терапию с назначением клопидогреля в дозе 150 мг в сутки в течение недели с продолжением терапии в дозе 75 мг в сутки. Частота кровотечений при ОКС на фоне массивной антитромботической терапии составила 2,55%. Учитывая проявления часто встречающейся гастропатологии (эрозивный гастрит, язвенная болезнь), у ряда пациентов назначалась эрадикационная терапия, включающая ИПП. Учитывая характер взаимодействия ИПП (конкурентные ингибиторы CYP2C19) и клопидогреля (субстрат CYP2C19), оценивали частоту тромбозов стентов в группе пациентов, получающих ИПП наряду с антитромботической терапией, в сравнении с группой без ИПП. Различий между группами не выявлено. Степень нейрогуморальной и гемодинамической разгрузки оценивали по ряду клинических (клиническая симптоматика, частота сердечных сокращений, показатели АД и другие), лабораторных (уровень натрийуретического пептида) и инструментальных (электрокардиографическим и эхокардиографическим) показателей. Фармакологический эффект β -адреноблокаторов при одновременном назначении амиодарона усиливался, что объясняется однонаправленным эффектом препаратов, а также характером их взаимодействия (метопролол – субстрат CYP2D6, а амиодарон – ингибитор CYP2D6). Дозу β -адреноблокаторов подбирали индивидуально; при сочетании с амиодароном назначали более низкие дозы. Пациентам с ОКС при проведении противовоспалительной и антиатерогенной терапии оценивали лабораторные критерии: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли – α , С – реактивный белок, липидограмму, трансаминазы, креатинфосфокиназу. Результаты

исследования показали, что пациентам с исходно высокими значениями маркеров воспаления обязательно назначение ω -3ПНЖК с более ранних сроков (2-3 сутки ОКС) с противовоспалительной целью. Данный подход к оценке эффективности и безопасности проводимой терапии позволил проводить индивидуальный подбор и коррекцию лекарственной терапии при ОКС.

Выводы

Индивидуальный подход с комплексной оценкой действия комбинации лекарственных препаратов позволил подобрать оптимальные дозы каждого препарата, улучшить клиническое течение заболевания, снизить частоту нежелательных эффектов и повысить качество проводимой фармакотерапии больным с ОКС.

Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств

И.П.Лапин

Психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева, Санкт-Петербург

По предварительным результатам нашего пробного поискового (его модно сейчас, копируя английский, называть «пилотным») исследования, включающего опрос 17 врачей кардиологического, кардиохирургического и пульмонологического отделений двух больниц Санкт-Петербурга, 54 % пациентов не принимают назначенных им препаратов или самопроизвольно укорачивают длительность приема. Врачи абсолютно единодушно признали, что в действительности число таких пациентов больше, так как многие не сообщают врачу правду, опасаясь ухудшить отношение врача к ним из-за их «недисциплинированности» и уменьшить тем самым взаимопонимание. Пациенты, понятно, не пользуются термином комплаенс.

Отказ от приема лекарств признан Всемирной Организацией здравоохранения (ВОЗ) основной причиной низкой эффективности фармакотерапии практически всех заболеваний. Среди многочисленных причин отказа наиболее частые – психологические. В их основе отношение пациента к побочным эффектам и к ожидаемым результатам лечения. Иными словами, личность пациента как системы отношений (определение личности, по В.Н.Мясищеву).

Побочные эффекты

Именно отношение, а не наличие или даже интенсивность их. Один паци-

ент справляется с побочными эффектами, другой – при сходной природе (например, тошнота или ухудшение засыпания) и даже интенсивности их – не согласен терпеть и предпочитает приспособиться к симптомам своего заболевания и найти другой способ лечения. Уместна аналогия с восприятием и переживанием боли, известная медикам по студенческому практикуму по физиологии. Порог боли может быть одинаковым у разных испытуемых, но переносимость боли может отличаться по интенсивности тока в несколько раз. К недостаткам «Инструкций по медицинскому применению препарата» (вкладышей в упаковке) относится и отсутствие упоминание того, как часто данный побочный эффект может наблюдаться и какова его вероятная интенсивность. Исключением являются Инструкции, в которых отмечено (это важно, скорее, для врачей), что, например, головная боль встречается у 0,1 % пациентов, а тошнота бывает легкой и кратковременной. Как правило, все побочные эффекты перечисляются в одной строке через запятые в произвольном порядке (то есть не в порядке убывающей или нарастающей частоты). Отсутствие конкретной информации о побочных эффектах препарата практически исключают вероятностный надежный прогноз у данного пациента. Врачу приходится ограничиваться воспоминаниями о своем опыте. А если препарат новый, то опыт не может быть значительным.

Угрожающее и отпугивающее воздействие «Инструкций для пациентов» сказывается отказом от препарата еще до его приема. Наиболее частая мотивация отказа – «от греха подальше и как бы не навредить». Пациенты, особенно пожилые, читая Инструкцию, нередко вспоминают, что «кажется, что-то аллергическое у меня когда-то было» или «с почками у меня бывали проблемы». Разъяснения врача бывают тщетными даже при доверии к врачу и удовлетворительном комплаенсе. Таких примеров, судя по записям в истории болезни, очень много. Суммарными количественными данными мы не располагаем. Но если бы они и были, это ограниченный опыт всего нескольких пациентов и нескольких врачей. Без большого объема информации, без статистики нельзя ничего доказать, но думать можно о многом. Доказательная медицина не исключает «Индивидуальный подход к больному» и ценность наблюдений из практики. Сказанное выше о воздействии «Инструкций» вновь поддерживает предложение, обсуждавшееся в ВОЗ, о необходимости **двух форм** «Инструкции по медицинскому применению препарата», одной для пациентов, другой для врачей. Разный объем информации, разный язык, разные цели. Не вызывает сомнений (в нашем исследовании опрошено около ста врачей и пациентов), что современная форма Инструкций перегружена информацией. Поэтому такая избыточная информация, как доказано информатикой, превращается в шумы, мешающие восприятию. Профессиональный язык, плохо понятный большинству пациентов, еще больше уменьшает полезность Инструкций, делает их потенциально опасными. Таким образом, именно отношение к побоч-

ным эффектам определяет отказ пациентов от лекарств.

Ожидаемая эффективность

Причиной отказа может быть как более низкая эффективность, чем ожидаемая, так и более высокая. Более низкая порождает у пациента фрустрацию, так как у него было позитивное отношение к результату приема препарата, основанное на вере во врача, в полученную информацию, и ожидание улучшения состояния. Так происходит в тех случаях, когда пациент не подготовлен к тому, какое именно улучшение можно ожидать от препарата и через какой срок. Одним из самых ярких примеров служит отношение больного с депрессивным состоянием к результатам профилактического приема лития. Как известно, начальные признаки успешной профилактики могут наблюдаться через несколько месяцев и даже через год от начала систематического приема. Последующий прием приводил к исчезновению фаз в течение 9-10 лет (наблюдения Ю.Л.Нуллера и И.Н.Михаленко). Если пациент и его родные не были предупреждены, что исчезновения депрессивных эпизодов нельзя ожидать раньше, чем через несколько месяцев и даже год, что такова природа заболевания и механизм действия лития, естественной реакцией на продолжающиеся эпизоды, нередко и обычной тяжести, может стать заключение пациента и родных, что либо неправильно выбран в данном случае препарат, либо пациент оказался резистентным к нему. Происходит отказ от дальнейшего приема лития.

Более высокая и более быстрая, чем ожидаемая, эффективность препарата может привести пациента к заключению,

что лечение успешно, и он не нуждается больше в приеме препарата. В происхождении такой «ложно-позитивной» реакции немалую роль играет, по нашим наблюдениям, хвалебная реклама вроде «Один удар, и боли нет». Такое отношение особенно вероятно у пациентов с анозогнозией – отрицанием своего заболевания, как бывает у больных алкоголизмом, и с недостаточно серьезным пониманием сути своего заболевания.

Доказано, что лучшим путем предупреждения отказа от лекарств является обращение к личности пациента с обстоятельным разъяснением важности препарата в данном конкретном случае, динамики лечебного действия и улучшения качества жизни в результате лечения, природы побочных эффектов и способов их

предупреждения или ослабления. Такая работа, как известно, требует увеличения времени, уделяемого пациенту. Поэтому именно это требование, как доказано, является необходимым для улучшения сотрудничества пациента и врача, иными словами для повышения комплайенса.

Список литературы

1. *Лапин И.П.* Плацебо и терапия. СПб: Лань, 2000, 223 с.
2. *Лапин И.П.* Личность и лекарства. Введение в психологию фармакотерапии. СПб: Деан, 2001, 414 с.
3. *Лапин И.П.* Психологические помехи фармакотерапии. Н-Л, СПб, 2010, 60 с.

Изучение системы глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом типа 2 при лечении фенотропилом

Е.Х.Лемешко*, Л.С.Колесниченко*, Н.В.Верлан, Л.П.Губина*,
Г.А.Пенсионерова*, М.П.Сергеева*, Л.М.Станевич*

* *Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск*
Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск

Цереброваскулярные заболевания являются одной из актуальных проблем современной медицины. В России на 2009 год зарегистрировано 3 млн. больных цереброваскулярными заболеваниями, в течение последних 10 лет распространенность данной патологии увеличилась в 2 раза. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – наиболее частая форма цереброваскулярных заболеваний. С учетом прогрессирующего старения населения планеты эта проблема обещает оставаться актуальной и в будущем. В последние годы в патогенезе ишемии мозга большое значение стали придавать окислительному стрессу. При сочетании ХИГМ и сахарного диабета (СД), нарушается равновесие между активностью перекисного окисления липидов и антиоксидантной защитой организма. В связи с этим к одним из перспективных методов лечения ишемии головного мозга является применение препаратов из группы антиоксидантов, оказывающих нейротропное и нейропротективное действие.

Цель работы. Изучить систему глутатиона до, и после лечения фенотропилом у больных старшей возрастной группы, страдающих хронической ишемией головного мозга и сахарным диабетом типа 2 легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

Обследовано 22 пациента с ХИГМ СД типа 2, в стадии компенсации (уровень HbA1c – до 6,5%), из которых у 15 пациентов (I группа) имелся СД легкой степени тяжести, а у 7 (II группа) – средней степени тяжести. Среди больных, включенных в исследование, было 10 мужчин (45%) и 12 женщин (55%), средний возраст которых составил 76,2±1,3 лет. Группу сравнения составили 37 лиц (20 женщин и 17 мужчин) без признаков церебральной ишемии и нарушений углеводного обмена.

Фенотропил назначался всем больным в суточной дозе 100 мг, в течение 21 дня. В ходе исследования на фоне проводимой фармакотерапии фенотропилом оценивалась динамика уровня восстановленного глутатиона (GSH) и активности ферментов его метаболизма – глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ) в плазме крови и эритроцитах. Концентрация GSH определялась по методу M.E.Anderson [1989] с использованием реактива Элмана. Активность ГПО, ГТ, ГР измеряли стандартными спектрофотометрическими методами. Концентрацию GSH выражали в мкмоль/л в плазме

и в ммоль/л в эритроцитах, активность ферментов – в нмоль/мин на 1 мг белка.

Сравнение результатов проводили по формулам математической статистики. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 22 пациентов, включенных в исследование, все завершили курс лечения. Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

У больных I группы уровни восстановленного глутатиона в плазме крови и эритроцитах как до, так и после лечения фенотропилом значимо не отличались от показателей группы сравнения. Из глутатионзависимых ферментов выявлено значимое снижение исходной активности ГПО в эритроцитах (на 53%), и повышение исходной активности ГР плазмы крови (на 39%). После трехнедельного курса фенотропила отмечено следующее: активности ГПО в эритроцитах нормализовалась, а активность ГР в плазме крови еще более возросла (на 31% относительно исходной величины и на 52% относительно показателя группы сравнения).

У пациентов II группы выявлена исходно сниженная величина уровня глутатиона в эритроцитах (на 55%) и повышенная – в плазме крови (на 41%). За время лечения фенотропилом произошла ее нормализация как в плазме крови, так и в эритроцитах. Также были вы-

явлены исходные изменения активности глутатионзависимых ферментов, что выразилось в меньшей, чем в группе сравнения активности ГПО в эритроцитах (на 34%) и активности ГТ как в плазме крови (на 59%), так и в эритроцитах (также на 59%). После лечения фенотропилом отмечена нормализация активности ГПО в эритроцитах. Активность ГТ и ГР не изменилась

Выводы

На фоне лечения фенотропилом пациентов хронической ишемией головного мозга в сочетании с сахарным диабетом типа 2 происходит стабилизация глутатионового статуса. У пациентов с СД средней степени тяжести это выражается в нормализации уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах и активности ГПО в эритроцитах и плазме крови. При СД легкого течения нормализуется активность ГПО в эритроцитах.

В условиях окислительного стресса, когда эндогенные адаптивные возможности не способны осуществлять полноценную защиту от свободнорадикальной атаки, становится очевидной необходимость усиления антиоксидантной защиты. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение фенотропила в комплекс лечения больных с сочетанием сосудистых заболеваний головного мозга и сахарного диабета типа 2, как препарат с антиоксидантным и нейромодуляторным действием.

Индивидуальный подбор фармакотерапии пациентам с послеоперационными бактериально-воспалительными осложнениями

П.М.Лукьянова, А.С.Федоренко

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

Микробная контаминация операционной раны практически неизбежна даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. Частота развития послеоперационной раневой инфекции при абдоминальных операциях составляет 40% случаев от всех инфекционно-воспалительных осложнений. Причинами этого является не только микробная обсеменённость раны, прогрессирующий рост и размножение микроорганизмов, но и подавление защитных механизмов иммунной системы организма. Неадекватная антибактериальная терапия приводит к увеличению сроков госпитализации, стоимости стационарного лечения и показателей летальности. В выборе рациональной антибактериальной терапии имеет значение ранняя идентификация возбудителя. При выполнении стандартных бактериологических исследований идентификация возбудителя происходит только на 5-7 сутки.

Цель. Индивидуальный подбор фармакотерапии пациентам с послеоперационными бактериально-воспалительными осложнениями с учётом выявленного возбудителя и состояния иммунной системы.

Материалы и методы

1 – Ретроспективный анализ 800 медицинских карт пациентов, которые оценивали по частоте применения антибиотиков с целью антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии.

2 – Проспективный набор пациентов с послеоперационными бактериально-воспалительными осложнениями включал 64 человека: 35 с нагноением послеоперационной раны, 15 с вторичным перитонитом, 10 с внутрибольничной пневмонией, 4 с панкреонекрозом.

Всем пациентам проводилось бактериологическое (стандартный посев крови, микроскопия и посев лейкоцеллюлярной крови) и иммунологическое исследования крови. В иммунологическое исследование входило изучение клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета.

При выявлении сниженного иммунного статуса пациента был назначен иммуномодулятор.

Результаты и их обсуждение

Данные ретроспективного анализа показали, что антибиотикопрофилактика

была проведена в 43,7% случаев, из них в 17,4% случаев отсутствовали показания к её назначению, в 71% случаев выполнена препаратами групп резерва (цефалоспорины 3,4 поколений, фторхинолоны), а в 23% случаев в середине или по окончании операции.

В 56,3% антибиотикопрофилактики проведено не было. Из них в 10,2% случаев она была необходима, у пациентов развились послеоперационные бактериально-воспалительные осложнения.

При антибиотикотерапии в 21,8% случаев выбор антибиотика, а в 31,2% случаев доза и кратность введения были неадекватны.

По данным проспективного набора при микроскопии лейкоцелля крови возбудитель был обнаружен в 100% случаев, при посеве лейкоцелля крови в 37%, а при прямом посеве крови лишь в 13%. Микроскопия лейкоцелля крови позволяла идентифицировать группу возбудителей.

У данных больных наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*,

Enterococcus faecalis. В зависимости от развившегося осложнения и вида возбудителя пациенту были подобраны антибактериальные препараты.

При исследовании иммунного статуса у пациентов выявлено снижение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови, Т-хелперов, Т-цитотоксичных, натуральных киллеров, индекса иммунологической реактивности, ЦИК, Ig М и G, фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофилов.

У пациентов после назначения иммуномодулятора отмечались нормализация параметров иммунограммы и более быстрое заживление послеоперационной раны.

Вывод

Применение микроскопии и посева лейкоцелля крови позволяет ускорить идентификацию возбудителей (Гр+, Гр-, кокки, палочки) и начать адекватную антибактериальную терапию в более ранние сроки.

Клинический случай применения прямого ингибитора ренина в комбинированной терапии больного с артериальной гипертонией и ожирением

М.Л.Максимов, О.В.Дралова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Артериальная гипертония (АГ) – в настоящее время является наиболее значимой медико-социальной проблемой. АГ имеет широкую распространенность и является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ведущая роль в развитии и прогрессировании АГ отводится прессорным системам организма – ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой системам.

В современной кардиологии появился новый класс препаратов для модуляции активности РААС – прямые ингибиторы ренина (ПИР). Прошел клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в РФ, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры – алискирен (торговое название Расилез, Новартис Фарма). Расилез – первый ПИР, эффективность и безопасность которого подтверждена контролируруемыми клиническими исследованиями, препарат рекомендован как для комбинированной, так и для монотерапии.

Расилез является единственным блокатором РААС, способным снизить АРП, как исходно высокую, так и повышенную по принципу обратной связи, вследствие терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ан-

гиотензина (БРА), блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) или диуретиками.

Повышение активности РААС является ключевым звеном в развитии АГ у пациентов с ожирением. Таким образом, АГ, сочетающаяся с ожирением, может рассматриваться в качестве одного из ключевых показаний к назначению Расилеза. Хотя активность РААС возможно контролировать с помощью иАПФ и БРА, применение Расилеза, действуя на начальном этапе активации системы, может обеспечить более совершенный контроль РААС.

Применение Расилеза является инновационным подходом к лечению АГ, поэтому интересен первый опыт его применения в клинической практике.

Мы предлагаем Вашему вниманию пример успешного применения прямого ингибитора ренина Расилеза в комбинации с иАПФ периндоприлом у пациента с АГ и ожирением II степени.

Пациент С., мужчина 47 лет, наблюдается амбулаторно. На момент обращения предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, сонливость, эпизоды головных болей, чаще по утрам, раздражительность, головокружений, нечеткость зрения. В анамнезе около 5 лет отмечает повышение артериального давления до мак-

симальных цифр систолического АД 170 мм рт. ст. и диастолического АД 100 мм рт. ст. Работает в сфере торговли, ведет малоподвижный образ жизни, диету не соблюдает, курит до 20 сигарет в сутки, употребление алкоголя - редкое умеренное. Амбулаторно принимал периндоприл в дозе 8 мг 1 раз в сутки. До недавнего времени удавалось контролировать АД на цифрах 130-145/85-95 мм рт.ст. на дозе периндоприла 8 мг в монотерапии. Однако, в течение последних 6 месяцев набрал в весе более 8 кг, в последние 2 месяца отметил эпизоды головных болей, головокружений на фоне подъема АД до 160/100 мм рт.ст., что и стало поводом для обращения.

При осмотре обнаружено избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки, распределение по мужскому типу, рост 174 см, вес 113 кг, окружность талии 121 см, индекс массы тела (ИМТ) – 37,3 кг/м². АД на правой руке 150/95 мм рт. ст., на левой - 145/90 мм рт. ст. В результате обследования отмечены: уровень глюкозы натощак ближе к верхней границе нормы (5,1 ммоль/л), повышенный уровень триглицеридов (ТГ) 1,8 ммоль/л, уровень липопротеидов в пределах нормы (липопротеиды высокой плотности (ЛВП) 1,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) 2,8 ммоль/л), белок в моче не обнаружен, креатинин сыворотки в пределах нормы 95 мкмоль/л, повышенный уровень активности ренина плазмы (АРП) 3,1 нг/мл/ч, на ЭКГ – отклонение ЭОС влево, без патологических изменений, на ЭхоКГ – умеренная гипертрофия миокарда: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 141 г/м², толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 13,4 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) 12,4 мм, конечный диастолический размер ле-

вого желудочка (КДРЛЖ) 54 мм, фракция выброса (ФВ) 67%. По данным суточного мониторирования АД (СМАД): максимальное САД – 168 мм рт.ст., минимальное САД – 127 мм рт.ст., максимальное ДАД – 106 мм рт.ст., минимальное ДАД – 80 мм рт.ст., среднее ДАД – 97 мм рт.ст., среднее САД – 151 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) – 54 мм рт.ст.

Наличие у пациента абдоминального ожирения и АГ, а также повышенный уровень триглицеридов свидетельствует о наличии метаболического синдрома (МС) с высоким риском развития ССО. Фармакологическая коррекция АГ должна обеспечивать надежный контроль АД, защиту органов мишеней и, по-возможности, оказывать положительное влияние на нарушенный метаболический статус пациентов. Целевыми уровнями АД у больных с МС являются цифры, не превышающие значений 130/80 мм рт.ст.

Мы рекомендовали пациенту снизить калорийность пищи до 2200 ккал в сутки, потребление соли до 5 г/сут, добавить к терапии периндоприлом в дозе 8 мг прием препарата Расилез 150 мг один раз в сутки.

Препарат Расилез больной принимал в течение 3 недель, побочных эффектов не отмечено, стали реже беспокоить жалобы на головную боль, головокружение, пациент отметил улучшение работоспособности, отсутствует раздражительность. Снизить вес не удалось в связи с тем, что пациент не смог соблюдать рекомендации по изменению питания. За истекшее время было лишь два эпизода плохого самочувствия, головных болей, подъем АД до 155/100 мм рт.ст. на фоне психо-эмоциональных нагрузок (2-й и 5-й день от начала приема препарата Ра-

силез). На момент визита АД на правой руке 140/90 мм рт. ст., на левой 135/85 мм рт. ст. Уровень глюкозы натощак 4,6 ммоль/л, ТГ 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП 1,2 ммоль/л, ХС ЛНП 2,9 ммоль/л, уровень АРП (2,5 нг/мл/ч).

Пациенту было повторно рекомендовано снизить калорийность пищи до 2000 ккал в сутки, потребление соли до 5 г/сут, умеренные физические нагрузки, продолжить прием периндоприла в прежней дозе, а дозу препарата Расилез увеличить до 300 мг один раз в сутки.

Через 5 недель (8 недель от начала терапии) назначенного лечения пациент отметил улучшение самочувствия – повышение настроения и работоспособности, появилось ощущение бодрости, улучшилась четкость зрения. За прошедший период не отмечалось эпизодов головных болей, головокружений и подъемов АД, хотя эмоциональные нагрузки присутствовали, рекомендации по диете и изменению физической активности пациент не соблюдал. При осмотре АД на правой руке 125/70 мм рт. ст., на левой 125/75 мм рт. ст. Лабораторные показатели: уровень глюкозы натощак (4,4 ммоль/л), уровень ТГ 1,6 ммоль/л, уровень липопротеидов в пределах нормы ХС ЛВП

1,4 ммоль/л, ХС ЛНП 2,8 ммоль/л, белок в моче не обнаружен, креатинин 6,8 ммоль/сут, повышенный уровень АРП (1,9 нг/мл/ч). Существенно снизилось АД по данным СМАД: максимальное САД – 138 мм рт.ст., минимальное САД – 110 мм рт.ст., максимальное ДАД – 88 мм рт.ст., минимальное ДАД – 69 мм рт.ст., среднее ДАД – 77 мм рт.ст., среднее САД – 128 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) – 50 мм рт.ст.

Подбор гипотензивной терапии больным с ожирением должен осуществляться индивидуально. Необходимо выбрать комбинацию метаболически нейтральных препаратов, которые, в то же время, будут эффективно воздействовать на звенья патогенеза АГ при МС. Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются БРА или иАПФ, с доказанной метаболической нейтральностью и органопротективным действием. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять ПИР, учитывая увеличение его гипотензивного эффекта при повышении массы тела больного, а также органопротективные эффекты препарата.

Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний

Г.В.Масликова, М.Н.Ивашев

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

До сих пор недостаточная обеспеченность организма необходимыми витаминами и микроэлементами является весьма важной проблемой. Одним из биологически важных микроэлементов, присутствующих в организме человека и участвующих в метаболических, биофизических и энергетических реакциях организма, обеспечивающих жизнеспособность и функции клеток, тканей, органов и организма в целом, является селен. Основным источником селена для животных являются растения, которые потребляют селен из почвы. Неравномерное распределение этого элемента по поверхности земли приводит к существованию регионов с естественно повышенной и пониженной концентрацией селена в окружающей среде. До 1957 года селен рассматривался лишь как токсичный компонент пищи, описывались многочисленные случаи отравлений селеном и его соединениями. И только в 1957 году К. Шварц и С. Фольц продемонстрировали эссенциальность селена. Было доказано, что недостаток селена в пище у животных приводит к развитию миодистрофии, кардиомиопатии и циррозу печени. Выраженный алиментарный недостаток селена у людей встречается в эндемичных районах и протекает в виде болезни Кешана (поражение сердца, печени, скелетных мышц) и болезни Кашина-Бека (остеопатия, пре-

имущественно детского возраста) [1].

С 60 годов прошлого века свойства селена стали активно изучаться. Было установлено, что данный элемент необходим для активации одного из ключевых ферментов антиоксидантной системы организма - глутатионпероксидазы, который предотвращает активацию перекисного окисления липидов клеточных мембран, нарушение структурной и функциональной целостности мембран клеток и последующее снижение устойчивости клеточных структур к повреждающим воздействиям. Глутатионпероксидаза – первый селеносодержащий фермент, найденный в организме млекопитающих. В условиях дефицита селена наблюдается активация свободнорадикальных и развитие дистрофических процессов, что способствует развитию миокардиодистрофии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, возникновению инфаркта миокарда и др. Для фармакологической коррекции дефицита селена Всемирная организация здравоохранения рекомендует принимать селен ежедневно в количестве от 50 до 200 мкг. Селен является антиоксидантом, функционирующим совместно с витамином Е.

Анализ литературных данных, посвященный селеносодержащим соединениям, демонстрирует их разностороннее фармакологическое влияние на организм.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что соединения селена, в частности, в виде селенитов благоприятно влияют на антиоксидантный статус организма, обладают кардиопротекторной, гепатопротекторной, радиопротекторной активностью, предотвращают или тормозят развитие опухолевых процессов, а также целого ряда заболеваний связанных с дефицитом селена. Нами было установлено, что натрия селенит и в большей степени его комбинация с токоферола ацетатом оказывает выраженное нейропротекторное действие в условиях тотальной ишемии мозга, повышает двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных [2, 3]. Поскольку в современном обществе наблюдается резкое возрастание ишемических заболеваний мозга весьма актуальным как с теоретической, так и с практической точки зрения является изучение влияния селеносодержащих соединений на показатели церебральной гемодинамики.

Цель. Изучить влияние натрия селенита, токоферола ацетата и их комбинации на мозговой кровоток.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 44 белых крысах, выращенных в стандартных условиях вивария, массой 200-230г, наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно). Исследуемые соединения вводили внутривенно, однократно, в дозах: натрия селенит («Люминофор», Россия) – 50 мкг/кг, токоферол ацетат (витамин Е, «ICN», Россия) – 50 мг/кг. Комбинированное одновременное введение исследуемых веществ осуществляли в тех же дозах. Контрольной группе животных вводи-

ли эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса (в области стока синусов). Системное артериальное давление (САД) измеряли ртутным манометром в области правой сонной артерии. Полученные результаты обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При введении физиологического раствора в контрольных опытах (n=8) достоверных изменений объемной скорости мозгового кровотока и уровня АД в течение исследуемого периода не наблюдали. Внутривенное введение натрия селенита в дозе 50 мкг/кг (n=6) вызывало плавное снижение скорости мозгового кровотока с первых минут эксперимента. Так, на 5 минуте наблюдения степень снижения мозгового кровотока составила $28,1 \pm 13,1\%$, а на 45 минуте – $32,0 \pm 8,1\%$ по отношению к исходному уровню. В дальнейшем МК продолжал снижаться, и на 60 минуте был достоверно ниже исходного уровня на $41,3 \pm 10,5\%$. Внутривенное введение токоферола ацетата в дозе 50 мг/кг (n=6) не вызывало достоверных изменений объемной скорости мозгового кровотока, однако отмечалась тенденция к его снижению. При совместном введении двух изучаемых соединений (n=6) в тех же дозах мозговой кровоток достоверно уменьшался с 15 по 45 мин наблюдения в среднем на 12-15%. В более поздние сроки наблюдения показатель мозгового кровотока имел тенденцию к восстановлению, однако данные недостоверны

Известно, что снижение уровня артериального давления, а, следовательно, и перфузионного давления у больных с ишемическим инсультом, вызывает дальнейшее ухудшение ишемизированных областей мозга. Поэтому нейропротекторы не должны обладать выраженным гипотензивным эффектом. В связи с этим следующим этапом нашей работы было изучение влияния исследуемых веществ на системное артериальное давление у экспериментальных животных (n=18). Внутривенное введение натрия селенита или токоферола ацетата не вызывало достоверного изменения АД по сравнению с исходным уровнем в течение всего срока наблюдения. Комбинированное введение натрия селенита и токоферола ацетата в дозах 50мкг/кг и 50 мг/кг, соответственно, вызывало умеренно выраженную гипертензивную реакцию: артериальное давление достоверно повышалось на 20, 35 и 40 мин эксперимента на 7-13%, а к концу наблюдения имело тенденцию к восстановлению.

Выводы

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что исследуемые антиоксиданты по-разному влияют на объемную скорость мозгового кровотока: натрия селенит значительно умень-

шает, токоферола ацетат практически не влияет на этот показатель. Комбинация исследуемых соединений вызывает умеренную констрикторную реакцию со стороны мозговых сосудов и незначительное повышение АД. На фоне отдельного введения натрия селенита и токоферола ацетата не наблюдалось достоверного изменения уровня артериального давления.

Список литературы

1. **Громова, О.А.** Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О.А. Громова, И.В. Гоголева // Трудный пациент. – 2007. - №14. - С. 25-30.
2. **Масликова, Г.В.** Нейропротекторное действие соединений селена / Г.В. Масликова, Буй Тхи Минь Тху, С.В. Матершов и др. // Бюллетень эксперим биол. и медицины. – 2007. – Приложение 3. – С.146-148.
3. **Масликова, Г.В.** Экспериментальное обоснование комбинированного применения натрия селенита и витамина Е при ишемии мозга, вызванной гравитационными перегрузками / Г.В. Масликова, Буй Тхи Минь Тху, А.В. Арльт // Достижения клинической фармакологии в России: материалы науч. – практ. конф. с междунар. участием // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №6. – С.279-281.

Изучение фармакокинетических особенностей взаимодействия диклофенака и нагрузочных доз витаминов группы В

А.А.Махова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Клиническая практика совместного назначения НПВС с комплексом витаминов группы В в последние годы получила научное обоснование. В экспериментальных работах было показано замедление биотрансформации диклофенака под действием тиамин, что усиливало обезболивающий эффект. В ряде исследований было установлено, что витамины группы В дозозависимо усиливают антицицептивную активность НПВС.

Цель исследования. Изучить влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику диклофенака при однократном разовом применении у добровольцев и на фоне курсового применения у пациентов с дорсопатией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 добровольцев (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст $38,5 \pm 4,5$ лет) и 40 пациентов (15 мужчин и 25 женщин, средний возраст $40,5 \pm 2,5$ лет) с дорсопатией (L1-L5), сопровождающейся болевым и мышечно-тоническим синдромом, без тяжелой сопутствующей патологии. В группе добровольцев сначала были изучены фармакокинетические параметры диклофенака при приеме в дозе 100 мг однократно. Далее добровольцы были разделены на две равные подгруппы (по

15 человек), которые на протяжении 7 дней ежедневно принимали перорально витаминный комплекс «Гитагамп»: 1-я подгруппа в дозе 2 таблетки, 2-я подгруппа – 4 таблетки. На 8-й день в обеих подгруппах добровольцев было поведение повторное фармакокинетическое исследование при приеме 100 мг диклофенака однократно. Среди пациентов также были сформированы 2 подгруппы: 1-я подгруппа (20 пациентов) в виде монотерапии принимала диклофенак в дозе 100 мг в сутки в течение 7 дней; 2-я подгруппа (18 пациентов) принимала в течение 7 дней диклофенак в дозе 100 мг на фоне недельного приема препарата «Гитагамп» в дозе 4 таблетки в сутки. У всех пациентов на 8-й день были изучены фармакокинетические параметры диклофенака после перорального приема в дозе 100 мг.

Статистический анализ проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики (критерий Стьюдента; критерий Уилкоксона). Статистически значимыми считались такие изменения и различия, при которых $p < 0,05$.

Результаты исследования

Максимальное значение концентрации диклофенака в крови добровольцев

во всех трех схемах приема диклофенака (моноприем, на фоне 2 таблеток «Гитагампа», на фоне 4 таблеток «Гитагампа») было достигнуто в среднем через 1 час после приема (рис.1). При этом величина значения максимальной концентрации диклофенака при однократном разовом приеме ($1137,2 \pm 82,4$ нг/мл) статистически достоверно ниже максимальной концентрации при приеме диклофенака на фоне курсового применения как 2 таблеток ($1326,7 \pm 122,5$ нг/мл), так и

4 таблеток ($2200,4 \pm 111,3$ нг/мл) «Гитагампа» ($t=4,07$; $t=14,46$ соответственно; $p < 0,001$). При курсовом приеме диклофенака на фоне нагрузочных доз витаминов группы В «Гитагампа» у пациентов отмечается статистически достоверное ($p < 0,001$) более длительное удержание концентрации диклофенака в районе субмаксимальных значений – до шести часов после приема препарата против двух часов в случае курсовой монотерапии.

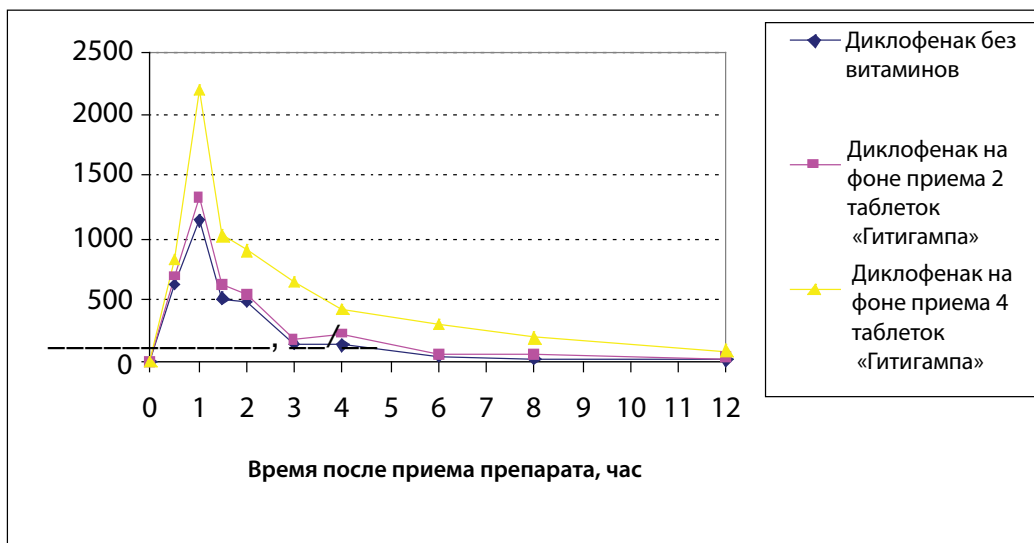


Рис. 1. Динамика концентрации диклофенака в крови добровольцев при однократном разовом приеме

Выводы

Нагрузочные дозы витаминов группы В оказывают статистически значи-

мое влияние на значение максимальной концентрации Диклофенака в сторону увеличения.

Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: электроанализ каталитических свойств

А.А.Махова¹, В.В.Шумянцева^{2*}, Е.В.Ших¹, Т.В.Булко², В.Г.Кукес¹,
О.С.Сизова¹, Г.В.Раменская¹, А.И.Арчаков²

¹ *Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

² *НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, Москва*

Цитохромы P450 являются наиболее активными участниками процесса метаболизма ксенобиотиков: лекарственных препаратов, пищевых добавок, химических соединений окружающей среды; участвуют в метаболизме эндогенных соединений: насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, эйкозаноидов, стероидных гормонов, витамина D, ретиноидов, желчных кислот. В связи с этими свойствами цитохромов P450 высока их клиническая значимость. Электрохимические подходы позволяют миниатюризовать сенсорное устройство и в перспективе, иметь прототип «laboratory-on-a-chip» устройства, пригодного для использования в персонализированной медицине. Цель данной работы - разработать методы анализа вольтамперных характеристик электрохимических цитохром P450-содержащих систем с целью выявления субстратов и влияния витаминов группы В на каталитическую активность цитохрома P450 3A4.

Материалы и методы

Электрохимические исследования проводили с помощью потенциостата AUTOLAB («Eco Chemie» Нидерланды), снабженного программным обеспечением GPES. В работе использовали трехконтактные электроды, полученные ме-

тодом трафаретной печати (ООО НПП «ЭЛКОМ», Россия); с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами (графит фирмы Achison), и хлорсеребряным электродом сравнения.

Результаты и их обсуждение

С целью валидации влияния исследованных лекарственных препаратов на активность цитохрома P450 3A4 были проведены эксперименты в системах электрод/цитохром P450 3A4. Цитохром P450 3A4 является наиболее функционально значимым среди цитохромов P450, т.к. метаболизирует 225 субстратов, из которых 191 вещество является лекарствами, а из 97 ингибиторов этой формы - 87 соединений являются лекарствами. Цитохром P450 3A4 участвует в метаболизме 74% применяемых лекарственных препаратов.

Каталитический ток, регистрируемый в присутствии этого лекарственного препарата, свидетельствует о протекании электрокаталитической реакции: диклофенак (ДК) проявляет субстратные свойства по отношению к цитохрому P450 3A4. Максимальные амплитуды токов КВВА, скорректированные по базовой линии, для ферментативных электродов в без субстрата и в присутствии субстрата диклофенака. Необходимо от-

метить, что субстратные свойства проявляли и фармакологические препараты диклофенак в таблетках (100 мг/таблетка), так и субстанция диклофенак. Электрохимическая константа Михаэлиса, рассчитанная по данным КВВА, составила 40 ± 10 мкМ.

Выводы

По результатам электрохимического анализа можно сделать вывод о влиянии витаминов группы В на метаболизм нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака, катализируемого цитохромом P450 3A4. При сравнении витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6) в одинаковой концентрации (300 мкМ) по данным электрохимического анализа, рибофлавин (витамин B_2) наиболее эф-

фективно подавляет взаимодействие диклофенака с цитохромом P450 3A4. Полученные данные подтверждают возможность регуляции фармакокинетических параметров и выраженности фармакодинамического эффекта с помощью влияния нагрузочных витаминов на активность метаболизирующих ферментов системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). В эксперименте подтверждена возможность изменения активности P450 3A4 при взаимодействии с витаминами группы В.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального Агентства по науке и инновациям Министерства образования и науки РФ (государственный контракт № 02.740.11.0306) и Межведомственной Программы «Протеомика в медицине и биотехнологии».

Полиморфный маркер С3435Т гена MDR1 не ассоциирован с подобранной дозой варфарина у российских больных мерцательной аритмией

В.В.Милованова, И.В.Игнатьев, А.В.Косовская, Ю.В.Наумова,
Д.А.Сычев, А.И.Ташенова, В.Г.Кукес

*Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

Цель работы. Оценить взаимосвязь генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с уровнем подобранной дозы варфарина у российских пациентов с мерцательной аритмией.

Материалы и методы

67 российским пациентам с мерцательной аритмией, длительно получавшим варфарин, проводилось генотипирование с помощью метода ПЦР-ПДРФ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1. Образцы ДНК предварительно выделялись из венозной крови стандартным фенольным методом с протеиназой К. Затем проводилось сравнение уровней подобранных доз между подгруппами пациентов с различными генотипами с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты и их обсуждение

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 в изученной группе пациентов подчи-

нялись закону Харди-Вайнберга. Средние подобранные дозы варфарина: 6,023 мг/сут [2,500-10,000] для подгруппы пациентов с генотипом 3435СС (11 человек), 4,920 мг/сут [0,625-10,000] для подгруппы пациентов с генотипом 3435СТ (39 человек) и 4,890 мг/сут [1,875-8,125] для подгруппы пациентов с генотипом 3435ТТ (17 человек). Уровень значимости Р составил 0,320, наблюдаемые различия признаны недостоверными.

Выводы

Полиморфный маркер С3435Т гена MDR1 не ассоциирован с подобранной дозой варфарина у Российских больных мерцательной аритмией.

Влияние алкоголя и психоактивных веществ на приверженность и результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией

А.Е.Мирошников, А.Л.Хохлов, Н.П.Антипова

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ярославль

Как известно, алкоголь и психоактивные вещества обладают токсическим действием на организм. Также при употреблении этих веществ снижается эффективность антиретровирусной терапии, ввиду развития депрессивных состояний снижается приверженность к лечению, а также развиваются различные побочные эффекты (в первую очередь связанные с токсическим действием на печень сочетания алкоголь/антиретровирусные препараты), требующие дополнительного обследования и назначения дополнительных препаратов. Особенно явление гепатотоксичности актуально при лечении лиц с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Установлено, что риск развития тяжелой гепатотоксичности составляет от 2 до 18% и зависит от частоты приема алкоголя и психоактивных веществ, а также от активности вируса гепатита С [1,2,3,4,5].

Целью данного исследования являлось изучение результатов лечения больных ВИЧ-инфекцией на фоне приема алкоголя и психоактивных веществ.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 16 пациентов, из них 10 (62,5%) лиц, ре-

гулярно употребляющих алкоголь, и 6 (37,5%) лиц, регулярно употребляющих психоактивные вещества. В качестве контрольной группы было взято 20 человек, не употребляющих психоактивные вещества и алкоголь. Соотношение мужчин и женщин во всех группах было 2:1. У всех пациентов была диагностирована ВИЧ-инфекция, и каждый из них получал специфическую антиретровирусную терапию. Результаты оценивались через 12 месяцев от начала лечения антиретровирусными препаратами.

Обследование больных включало в себя изучение результатов иммунограммы и определения вирусной нагрузки, а также опрос больных анкетами, разработанными на кафедре клинической фармакологии ЯГМА, для определения комплаенса. Все препараты, назначаемые врачом, пациенты получали бесплатно, по национальному проекту, в аптеке ГУЗ ЯО Центр СПИД.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты приведены в таблице.

Результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией на фоне приема алкоголя и психоактивных веществ

Показатель Категория больных	Приверженность, %			Число CD4 клеток/мл	Вирусная нагрузка, %	
	Низкая	Средняя	Высокая		Более 150 копий/мл	Менее 150 копий/мл
ЛРУА	30	20	50	184	60	40
ПИН	66	34	-	147	84	16
КГ	30	40	30	248	60	40

Примечание: ЛРУА – лица, регулярно употребляющие алкоголь.
ПИН – потребители инъекционных наркотиков
КГ – контрольная группа

Алкоголь в меньшей степени влияет на приверженность, чем употребление психоактивных веществ. Число CD4 клеток при употреблении алкоголя в 1,34 раза, а при употреблении психоактивных веществ в 1,68 раза ниже, чем в контрольной группе. Вирусная нагрузка у лиц, употребляющих алкоголь, находится в тех же пределах, что и в контрольной группе, а при употреблении психоактивных веществ – в 1,4 раза выше.

Выводы

1. Употребление алкоголя незначительно снижает приверженность пациентов к лечению; употребление психоактивных веществ значительно снижает приверженность, значительно затрудняя процесс лечения.

2. При употреблении алкоголя число CD4 клеток меньше по сравнению с контрольной группой; употребление психоактивных веществ еще более снижает число CD4 клеток.

3. Вирусная нагрузка у лиц при употреблении алкоголя практически не

отличается от показателей в контрольной группе, а у лиц, употребляющих психоактивные вещества, она выше.

4. В данное исследование не вошло изучение побочных эффектов, связанных с токсическим действием алкоголя и психоактивных веществ на организм человека (активация хронического вирусного гепатита, повышение уровня биохимических показателей, угнетение красного костного мозга и др.), что также требует проведения дополнительного обследования и назначения дополнительных препаратов.

Список литературы

1. AIDS. 2008. – № 2: 109-128.
2. *Nuñez MJ, Martín-Carbonero I, Moreno V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Gonzales-Castillo J, et al.* Impact of antiretroviral treatment-related toxicities on hospital admissions in HIV infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 825-829.
3. *Patella F, Baker R, Moorman A, Chmiel J, Wood K, Brooks J, et al.*

Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43:27-43.

4. **Tuldra A et al.** Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term

adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2000, 25(3):221–228.

5. **Walsh JC et al.** Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care,* 2001, 13(6):709–720.

Использование экспертного подхода с целью персонализации терапии в наркологическом стационаре

Д.С.Молоковский, Д.П.Константинов

СПб ГУЗ Городская наркологическая больница, Санкт-Петербург

Персонализация фармакотерапии в наркологической практике представляет собой крайне сложную задачу. Так в главу «Психиатрия и наркология» X выпуска Федерального Руководства по использованию лекарственных средств (ЛС) включены 95 ЛС.

Целью работы было определение ЛС, которые могли бы составить основу персонализированной терапии при двух основных диагнозах пациентов наркологического стационара (НС): Психические и поведенческие расстройства (ППР), вызванные употреблением алко-

голя (МКБ-10 F10) и ППР, вызванные употреблением опиоидов (МКБ-10 F11) с помощью VEN-анализа, проведенного методом экспертных оценок (МЭО)

В качестве МЭО был использован метод Дельфи. Критериями отнесения лекарственного средства к одной из VEN-категорий были согласованы: наличие убедительной доказательной базы, влияние данного ЛС на этиологические факторы, патогенез, осложнения и основные симптомы основного заболевания или же на второстепенные симптомы и сопутствующие заболевания), удельный вес пациентов, нуждающихся в данном ЛС.

Таблица

Экспертная оценка VEN распределения ЛС

Лекарственные средства (МНН)	VEN распределение		Лекарственные средства (МНН)	VEN распределение	
	Диагноз F10	Диагноз F11		Диагноз F10	Диагноз F11
Традиционные антипсихотики			Трициклические (ТЦА) и гетероциклические антидепрессанты		
Хлопромазин	N	E	Амитриптилин	E	E
Галоперидол	E	V	Имипрамин	N	N
Дроперидол	V	V	Кломипрамин	N	E
Зуклопентиксол	E	V	Мапротилин	E	E

Левомепро-мазинн	N	E	Миансерин	E	V
Перициазин	N	V	Пипофезин	N	E
Перфеназин	N	N	Тразодон	N	N
Сульпирид	V	E	Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)		
Тиаприд	E	V	Пирлиндол	E	E
Тиопропе-разин	N	N	Моклобемид	N	N
Тиоридазин	V	V	Селективные ингибиторы обратного захва-та серотонина (СИОЗС)		
Трифлуопе-разин	E	E	Пароксетин	E	E
Флупен-тиксол	E	E	Сертралин	E	E
Хлорпро-тиксен	V	V	Флувоксамин	E	E
Атипичные антипсихотики			Флуоксетин	E	V
Амилсуль-прид	N	N	Циталопрам	N	E
Зипрасидон	N	N	Эсцитало-прам	N	N
Кветиапин	N	N	Селективные ингибиторы обратного захва-та серотонина и норадреналина (СИОЗСН)		
Клозапин	N	E	Венла-факсин	N	N
Рisperидон	E	E	Дулоксетин	N	N
Сертиндол	N	N	Милна-ципран	N	N
Антипсихотики пролонгированного действия			Другие антидепрессанты		
Галоперидо-ла деканоат	N	N	Адеметионин	E	V
Зуклопентик-сола деканоат	E	E	Миртазапин	E	V
Флупентик-сола деканоат	N	N	Тианептин	E	N
Флуфенази-на деканоат	N	E	5.1.6. Нейрометаболические стимуляторы		
Рisperидон конста	N	N	Пирацетам	E	V

Анксиолитики (транквилизаторы)			Гамма-аминомасляная кислота	E	E
Диазепам	V	V	Гопантеновая кислота	E	E
Альпразолам	N	N	Меклофенксат	N	N
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	V	V	Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	E	V
Клоназепам	N	E	Фенилоксопирролидинилацетамид	V	V
Медазепам	E	E	Средства для лечения алкогольной зависимости		
Лоразепам	E	E	Дисульфирам	E	N
Оксазепам	E	E	Лидевин	V	N
Тофизопам	E	E	Средства для лечения опиоидной зависимости		
Гидроксизин	N	N	Налоксон	N	V
Бензоклидин	N	N	Налтрексон	E	V
Снотворные средства (гипнотики)			Лекарственные средства других групп		
Нитразепам	V	V	Тиопентал	N	N
Мидазолам	N	N	Флумазенил	N	N
Золпидем	E	E	Глицин	N	E
Зопиклон	E	E	Метадоксин	N	N
Фенобарбитал	V	E	Реамберин	N	N
Нормотимические средства			Цитафлавин	N	N
Ламотриджин	N	N	Фенибут	N	N
Карбамазепин	E	V	Актовегин	N	N

Выводы

В результате проведенной экспертной оценки удалось выявить ряд «лидирующих» ЛС (отнесенных экспертами к категориям VV, VE, EV, VN, NV по двум нозологиям), которые могли бы составить основу персонализированной терапии в условиях НС: Галопери-

дол, Дроперидол, Зуклопентиксол, Перициазин, Сульпирид, Тиоприд, Тиоридазин, Хлорпрогиксен, Диазепам, Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), Нитразепам, Фенобарбитал, Карбамазепин, Миансерин, Флуоксетин, Адеметионин, Миртазапин, Пирацетам, Фенилоксопирролидинилацетамид, Лидевин, Налоксон, Налтрексон.

Методологические аспекты клинического исследования терапевтического действия новых анксиолитиков

Г.Г.Незнамов, С.А.Сюняков, Д.В.Чумаков, О.А.Дорофеева, Л.Э.Маметова

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

При планировании клинико-фармакологических исследований новых психотропных средств одной из важных проблем при определении целей и задач исследования, разработке нормативной документации является аналитическое прогнозирование на основе результатов экспериментальных исследований потенциальных спектральных характеристик действия препаратов в клинических условиях и определение оптимальных психопатологических «мишеней» для проведения качественного анализа их терапевтических возможностей. При этом разработка стратегии клинических исследований каждого конкретного препарата должна проводиться в рамках оптимальной для него маркетинговой политики. Учитывая, что фармакологические эффекты психотропных препаратов являются не этиотропными, а ориентированными, главным образом, на проявление клинической картины и патогенетические механизмы формирования психических нарушений, важным аспектом являются формализованные представления об адресации эффектов препаратов к определенным психопатологическим расстройствам. Особенно актуальна эта проблема при исследовании новых анксиолитиков, механизмы действия которых существенно отличаются от бензодиазепинов – классических анксиолитиков, обладающих характерным спектром

фармакологической активности и получивших наибольшее распространение в предшествующие десятилетия. При этом следует учитывать современные представления о терапевтической адресации действия анксиолитиков, которое реализуется, прежде всего, в их позитивном влиянии на тревогу, а у наиболее мощных анксиолитиков и на коморбидные тревожным нарушениям психопатологические расстройства более глубоких регистров. Данная методология использована при планировании и проведении клинико-фармакологических исследований принципиально нового, оригинального по механизмам и спектру действия селективного анксиолитика афобазола (производного бензимидазола), устраняющего возникающее при анксиогенезе мембрано-зависимое снижение рецепторной способности бензодиазепинового участка ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса. На доклиническом этапе у препарата в широком диапазоне доз установлено наличие анксиолитического действия, реализующегося у имбредных животных с реакцией замирания в эмоционально-стрессовых ситуациях (мышей линии Valb/c, крыс линии MR) при отсутствии, в отличие от бензодиазепинов, седативного эффекта у животных с активным фенотипом поведения в эмоционально-стрессовых условиях (мышей линии C57BL/6, крыс линии

MNRA). У афобазола установлено отсутствие гипнотического, седативного, миорелаксантного и антиамнестического действия, характерных для типичных анксиолитиков.

Все вышеуказанное явилось основанием для определения алгоритма клинического исследования афобазола, включающего изучение особенностей его анксиолитического действия при простых по структуре тревожных состояниях у лиц склонных к развитию эмоционально-стрессовых реакций; его оценку у лиц с различными индивидуально-типологическими чертами; определение терапевтических возможностей препарата при различных по структуре и тяжести тревожных расстройствах. Оценка особенностей анксиолитического эффекта афобазола у больных с простыми по структуре тревожными и тревожно-астеническими расстройствами и преморбидной личностно-типологической предрасположенностью к развитию эмоционально-стрессовых реакций и повышенной чувствительностью к стрессу, соответствующими данным экспериментальных исследований, выявила наряду с противотревожным действием наличие активирующего компонента. При изучении действия препарата у больных с полярными личностно-типологическими особенностями астенического и стенического полюса установлено, что его анксиолитическое действие в клинических условиях реализуется вне зависимости от преморбидных особенностей при наличии тревожных расстройств. При этом показано преобладание у больных с астеническими личностными чертами анксиолитического эффекта, а с чертами личности стенического типа - психостимулирующего компонента. Для определения

перспективной терапевтической «ниши» препарата в рамках II-III фаз клинических исследований его действие было изучено при тревожных расстройствах различной структуры. Наряду с оценкой его эффективности при простых тревожных и тревожно-астенических нарушениях, она изучена при сложных состояниях - тревожно-фобических и тревожно-ипохондрических с нозофобиями расстройствах. Исследование указанного контингента больных подтвердило наличие у препарата терапевтически значимого анксиолитического действия с мягким активирующим компонентом, реализующегося вне зависимости от психопатологической картины тревожных нарушений и отсутствие нежелательных при терапии тревожных расстройств, присущих бензодиазепинам гипно-седативных и других проявлений. При этом установлена наибольшая эффективность афобазола при простых по структуре тревожных и тревожно-астенических нарушениях, со структурой которых в наибольшей мере соотносятся спектральные характеристики препарата. При структурно сложных тревожных нарушениях эффективность применения афобазола зависит от того, насколько тесно клинические проявления более глубоких регистров ассоциированы с тревожным аффектом. У больных с острыми чувственными тревожно-фобическими нарушениями, в структуре которых на высоте генерализации тревоги наблюдается формирование овладевающих образных представлений, неконкретных фобий, выраженных сомато-вегетативных расстройств, достигаются высокие результаты лечения. При инертных психопатологических расстройствах, в структуре которых тревога носит когнитивный харак-

тер и сочетается с агорафобией, избегающим поведением, патологическими телесными сенсациями и ипохондрической активностью, в большей мере реализуется активирующее действие афобазола, а эффективность существенно снижается.

Полученные результаты подтверждают общие представления о недостаточности при таких сложных по структуре тревожных расстройствах действия анксиолитиков и необходимости включения в терапевтический комплекс антидепрессантов и антипсихотиков. Проведенное алгоритмизированное клиническое исследование афобазола позволило получить верифицированные данные о его спектральных характеристиках,

терапевтических возможностях и месте в ряду препаратов с анксиолитическим действием при терапии тревожных расстройств. Поэтапные исследования афобазола, завершившиеся успешным внедрением препарата в клиническую практику, позволяют полагать, что разработка тактики и стратегии клинического изучения каждого нового психотропного препарата представляет собой творческую задачу с точным определением его основных направлений и целей, оценкой спектральных характеристик и терапевтических возможностей, имеющих важное значение для последующего его практического применения.

Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности CYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС

В.И.Петров, Л.А.Смирнова, О.В.Магницкая, А.Ф.Рябуха,
К.А.Кузнецов, Е.А.Сучков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Согласно современным принципам терапии ИБС назначение статинов улучшает прогноз этого заболевания. Аторвастатин – один из наиболее эффективных и часто назначаемых препаратов этой группы. Для достижения целевого уровня ЛПНП < 2,5 ммоль/л может потребоваться от 10 до 80 мг аторвастатина. Несмотря на благоприятный профиль безопасности, при назначении статинов возможно развитие такого фатального осложнения как рабдомиолиз, связанного с высокой плазменной концентрацией препарата в крови. Возможной причиной увеличения концентрации статинов с повышением их миотоксических свойств является межлекарственное взаимодействие на уровне CYP450, т.к. многие препараты для лечения ИБС являются ингибиторами этой ферментной системы [1].

В связи с тем, что больным ИБС одновременно назначается большое количество лекарственных средств, необходимо решить аналитическую задачу определения аторвастатина в многокомпонентной системе.

Целью данного исследования является разработка методики количественного определения аторвастатина в биологи-

ческих жидкостях (плазме крови и моче) больных для построения средних популяционных фармакокинетических кривых, определения активности CYP450 и установления межлекарственного взаимодействия с применением терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы

Количественное определение аторвастатина проводили методом ВЭЖХ на хроматографе с диодно-матричным детектором (Shimadzu, Япония), на колонке Supelcosil LC-18 (5 мкм; 150 мм×4,6 мм). Мобильная фаза содержала 52% ацетонитрила для ВЭЖХ (УФ 210 нм) (Россия) и 48% буферной системы, состоящей из однозамещенного фосфата натрия 50 мМ, рН 4,0. Хроматографирование проводили при скорости потока элюента 1 мл/мин. В результате исследований была подобрана оптимальная температура анализа 300С. В качестве стандарта использовали аторвастатин кальций (LGC, Германия), в качестве внутреннего стандарта использовали диклофенак натриевую соль (SIGMA, США).

Результаты и их обсуждение

Для повышения чувствительности методики извлечение аторвастатина из биологических проб проводили следующим образом: к 1 мл биопробы добавляли 5 мл этилацетата, после экстракции и центрифугирования, слой этилацета-

та количественно отбирали и упаривали под вакуумом при подогреве пробы до 500С. Далее сухой остаток пробы растворяли в 0,1 мл метанола. Таким образом, проба подвергалась очистке и концентрированию.

Калибровочные графики для данной методики представлены на рисунке 1.

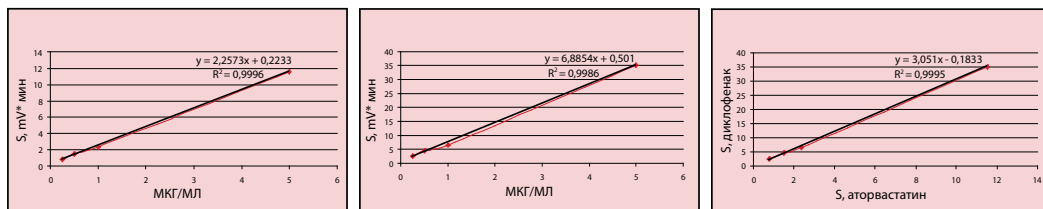


Рис. 1. Зависимость площади под хроматографическим пиком от концентрации аторвастатина (А), диклофенака (Б) и зависимость площади под хроматографическим пиком аторвастатина от площади под хроматографическим пиком диклофенака (В).

Ошибку измерения при многостадийной пробоподготовке нивелировали использованием внутреннего стандарта – диклофенака, так как показана прямая зависимость между аналитическими параметрами аторвастатина и диклофенака.

С помощью данной методики количественного определения были измерены концентрации аторвастатина в плазме крови больных после первого назначения данного лекарственного средства в дозе 10 или 20 мг, построены средние популяционные фармакокинетические кривые с учетом клиренса креатинина пациентов, что стало основой для расчета D-оптимальных точек отбора проб при проведении терапевтического лекарственного мониторинга [2].

Также для корректного обсчета результатов фармакокинетических исследований нами с помощью разработанной методики определялось количество неизмененного аторвастатина, выводимого с мочой больных. На основании данных измерений проводилась оценка активно-

сти СУР450 на фоне стандартной терапии больных ИБС.

Выводы

Разработанная методика количественного определения может быть использована для исследования концентрации аторвастатина в биологических пробах больных и позволяет индивидуализировать фармакотерапию при назначении комбинации лекарственных средств.

Список литературы

1. «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», Российские рекомендации, IV пересмотр (Москва, 2009) – с.47-56.

2. **Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.** «Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение». М.: Изд-во РАМН, 2003.

Фармакокинетическое типирование активности СУР2С9 у больных сахарным диабетом типа 2 – один из путей снижения риска нежелательных лекарственных реакций

В.И.Петров, Н.В.Рогова, Я.М.Ледяев, А.А.Озеров, Д.М.Сердюкова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Одной из проблем современного здравоохранения является развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В США около ста тысяч человек ежегодно погибают от развития НЛР [1]. У больных, страдающих сахарным диабетом на фоне проводимой фармакотерапии, нежелательные лекарственные реакции развиваются примерно в 30% случаев. Емкость ферментов биотрансформации лекарственных средств (ЛС) в печени является одним из важных лимитирующих факторов, воздействующих на кинетику назначаемых препаратов. Длительное течение сахарного диабета типа 2 (СД2) сопровождается развитием жирового гепатоза, который, возможно, влияет на активность ферментов цитохрома Р450 [2]. Кроме того, длительный прием препаратов, являющихся субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома Р450 также может вносить вклад в изменение кинетики ЛС и повышать риск развития НЛР. Пероральные сахароснижающие средства, производные сульфонилмочевины (ПСМ), находящиеся на первом месте по назначаемости в качестве терапии сахарного диабета типа 2 (СД2)

у жителей г.Волгограда, метаболизируются изоферментом СУР2С9 [3,4]. Изучение влияния приема препаратов ПСМ на активность СУР2С9 позволит снизить риск развития НЛР и повысить эффективность терапии СД2.

Целью нашей работы было изучение влияния длительного приема ПСМ на емкость изофермента СУР2С9 у пациентов страдающих СД2 с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

Исследование проводилось в дизайне открытого простого одномоментного рандомизированного исследования в параллельных группах. В исследование включались коренные жители г. Волгограда, страдающие СД2 среднетяжелого течения с компенсацией или субкомпенсацией углеводного обмена с сопутствующей ГБ III стадии, степенью АГ1, риск 4 без нарушения функции печени, желудочно-кишечного тракта и почек. После подписания информированного согласия и включения в исследование пациенты стратифицировались по предшествующей гипогликемической терапии

на две группы. Группа 1 включала пациентов страдающих СД2 и ГБ (средний возраст $55,7 \pm 8,4$ лет), находящихся на терапии пероральными сахароснижающими средствами из группы меглитинидов (репаглинид, 12 мг/сут, не метаболизируется цитохромом CYP2C9). Группа 2 включала пациентов, страдающих СД2 и ГБ (средний возраст $59,2 \pm 10,2$ лет) находящихся на терапии пероральными сахароснижающими средствами производными сульфонилмочевины (ПСМ) (глибенкламид, 7 мг/сут, метаболизируется цитохромом CYP2C9). Всем больным после включения в исследование определялись следующие лабораторные показатели: гликемия натощак, уровень гликозилированного гемоглобина, печеночные пробы, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий плазмы крови, уровень микроальбуминурии, фенотипирование активности CYP2C9. Фенотипирование изофермента CYP2C9 у пациентов обеих групп проводилось по методу, предложенному Vabaoglu M. (2004) [5]. Статистический анализ проводился при помощи пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 189 пациентов, коренных жителей г.Волгограда (78 мужчин, 111 женщин). Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. При сравнении средних концентраций лозартана в моче пациентов была выявлена достоверно большая концентрация лозартана (на 51%) у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 ($506,7 \pm 132,9$ нг/мл и $765,3 \pm 112,8$ нг/мл, $p < 0,05$). При сравнении средних концентраций метаболита лозартана EXP3174 в моче была

выявлена достоверно меньшая концентрация EXP3174 (на 50,8%) у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 ($541,4 \pm 113,4$ нг/мл и $266,1 \pm 146,2$ нг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, длительное применение глибенкламида сопровождается значимым снижением емкости CYP2C9, что может резко повышать риск развития НЛР.

Далее мы оценили распределение фенотипов CYP2C9 в этих группах. При анализе встречаемости «быстрого» фенотипа CYP2C9*1/*1-CYP2C9*1/*2-CYP2C9*2/*2 выявлено, что среди больных СД2 и ГБ, принимающих глибенкламид (группа 2) таких пациентов на 35,1% меньше чем в среди пациентов СД2 и ГБ, принимающих репаглинид (группа 1) (42% и 64,8% соответственно, $p < 0,05$). Встречаемость «медленного» мутантного фенотипа CYP2C9*1/*3 среди пациентов группы 2 была в 1,4 раза чаще, чем среди пациентов группы 1 (33,3% и 23,2% соответственно, $p < 0,05$). Также, «медленный» мутантный фенотип CYP2C9*2/*3 встречался в 2,2 раза чаще среди пациентов группы 2, чем среди пациентов группы 1 (18,5% и 8,3% соответственно, $p < 0,05$). «Медленный» мутантный фенотип CYP2C9*3/*3 встречался в 1,6 раза чаще среди пациентов группы 2, чем среди пациентов группы 1 (6,2% и 3,7% соответственно). Зарегистрированные различия в распределении фенотипов связаны с тем, что на фоне выраженного снижения емкости CYP2C9, вызванного длительным приемом глибенкламида, пациенты с «быстрым» генотипом по результатам фенотипирования попадают в группы пациентов с «медленными» фенотипами. То есть наблюдается несоответствие регистрируемых фенотипов реальным генотипам больных. Поэтому, у пациентов страдающих СД2

и длительно принимающих ПСМ целесообразно определять генотип CYP2C9 с помощью генотипирования, а не фенотипирования.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что длительный прием ПСМ сопровождается снижением емкости ферментной системы биотрансформации ЛС средств в печени CYP2C9, что возможно является основной причиной высокой встречаемости НЛР. С целью индивидуализации фармакотерапии СД2 и уменьшения числа развития НЛР следует рекомендовать определение активности ферментов биотрансформации ЛС.

Список литературы

1. *Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В.* Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008.

2. *Рогова Н.В.* Оптимизация и коррекция терапии нарушений углеводного обмена с помощью воздействия на эндорфинергические и серотонинергические структуры мозга / Автореф. дисс. ...уч. степ. докт. мед. наук. Волгоград. 2009.

3. *Бутранова О.И.* Оптимизация фармакоэкономических показателей лечения сахарного диабета типа 2 с помощью ТЭС-терапии // Автореф. дисс. ... уч. степ. канд. мед. наук. Волгоград. 2009.

4. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств под ред. акад. РАН и РАМН, проф. *Пальцева М.А.*, акад. РАМН, проф. *Кукеса В.Г.*, член-корр. РАМН, проф. *Хабриева Р.У.*, академика РАМН, проф. *Фисенко В.П.*, проф. *Герасимова В.Б.* Монография. М.: Издательский дом «Русский врач». 2005.

5. *Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kayaalp SO, Bozkurt A.* CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population // Eur J Clin Pharmacol. – 2004. – Vol. 60(5). – P.337-342.

Особенности психоэмоционального статуса пациентов с ишемической болезнью сердца как одна из основ персонализации лечения

О.В.Ромашенко, Ю.Г.Приймак, М.А.Масловская, М.М.Киселевич

Белгородский государственный университет, Белгород

Лидирующую позицию среди всех причин смерти в большинстве стран мира занимают болезни системы кровообращения (Чучалин А.Г., 2007; Васюк Ю.А. и др., 2008; Коломоец Н.М. и др., 2008; Pool-Wilson P.A. et al., 2004). Эпидемиологическая ситуация в России характеризуется термином «сверхсмертность» от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с экономически развитыми странами (Харченко В.И. и др., 2005). Среди всех болезней системы кровообращения наиболее распространённой является ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Мазур Н.А., 2007; Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2000; Szwed H., Sadowski Z., Elicowski W. Et al., 2001). В нашей стране общее количество больных стенокардией составляет 30-40 тыс. на 1 млн. населения (Мазур Н.А., 2007).

Одной из возможных причин низкой эффективности лечения ИБС, несмотря на принятые стандарты лечения, можно предположить отсутствие учета генетического полиморфизма пациентов и их психологического профиля, т.е. личности больного.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей психоэмоцио-

нального статуса больных ИБС, в связи с их объективным состоянием, для обоснования необходимости развития персонализированного подхода к лечению данной группы пациентов.

Материалы и методы

Нами было проведено обследование 17 больных, поступивших в городскую клиническую больницу №1 города Белгорода с диагнозом: ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК), сочетанная с гипертонической болезнью II стадии, 2-3 степени, осложнившихся сердечной недостаточностью I-IIА стадий, II-III ФК по NYHA. Средний возраст больных составил 56,8±3,2 лет. Дополнительно к общепринятым методам исследования всем больным было проведено исследование психоэмоционального статуса с помощью разработанной методики смысложизненных ориентаций (СЖО) в модификации О.В. Ромашенко, И.Н.Кущ. Группу сравнения составили 18 практически здоровых студента медицинского факультета возрастом 21,1±0,5 год, которым проводили анало-

гичное исследование психоэмоционального статуса. Полученные данные были обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение

По результатам теста смысложизненных ориентаций у пациентов с ИБС были обнаружены достоверно более низкие показатели целеустремленности, результативности, религиозности в сравнении с практически здоровыми студентами (табл.). Больным людям значительно меньше нравится сам процесс жизни, они считают, что сами плохо умеют контролировать ситуацию и им кажется, что

жизнь сложилась не совсем так, как им хотелось бы. Практически здоровые студенты существенно более оптимистичны, им нравится их жизнь, они нацелены на результат, они считают, что хорошо владеют ситуацией и всё складывается именно так, как им хочется.

Описанная удручающая картина психоэмоционального статуса пациентов с ИБС может быть объяснима как наличием кардиальной патологии, так и значительно более старшим возрастом (в среднем, на 25 лет), поскольку группы сравнения отличались не только по состоянию здоровья, их представители фактически принадлежали к разным поколениям.

Таблица

Показатели теста смысложизненных ориентаций у пациентов с ИБС в сравнении с практически здоровыми студентами (в баллах, $M \pm m$)

Показатель \ Группа	Пациенты с ИБС	Практически здоровые	Критерий достоверности
Цели	24,9 ± 1,3	36,2 ± 0,7	p < 0,01
Процесс	20,7 ± 1,2	31,9 ± 0,4	p < 0,01
Результат	20,5 ± 1,2	25,4 ± 0,1	p < 0,01
Локус «я»	15,3 ± 0,9	23,2 ± 0,9	p < 0,01
Локус «жизнь»	23,4 ± 0,8	33,2 ± 0,7	p < 0,01
Религиозность	17,0 ± 1,0	21,1 ± 0,1	p < 0,01

Нами была обнаружена корреляционная связь показателей психоэмоционального статуса пациентов с их субъективными ощущениями и объективными данными. Чем более целеустремленный человек, тем выше у него частота сердечных сокращений (коэффициент корреляции $r=0,50$; $p < 0,05$), ниже уровень систолического артериального давления (САД) ($r=-0,57$; $p < 0,05$) и меньшее количество лимфоцитов в крови ($r=-0,60$; $p < 0,05$). Чем больше человеку нравится сам

жизненный процесс, тем ниже у него уровень диастолического артериального давления (ДАД) ($r=-0,42$; $p < 0,05$), тем меньше у него беспокойства ($r=-0,39$; $p < 0,05$) и перебоев в работе сердца ($r=-0,39$; $p < 0,05$). Чем больше человек нацелен на результат, тем ниже у него уровень ДАД ($r=-0,45$; $p < 0,05$), меньше ощущения слабости ($r=-0,58$; $p < 0,05$) и беспокойства ($r=-0,48$; $p < 0,05$). Отмечаются более тесные корреляционные связи между локусом контроля «жизнь» и объективными

показателями в сравнении с локусом контроля «я» и теми же показателями. Чем больше человек полагается на внешние обстоятельства, а не на себя, тем ниже у него уровень САД ($r=-0,43$; $p < 0,05$), меньше беспокойства ($r=-0,33$; $p < 0,05$), меньше депрессии ($r=-0,36$; $p < 0,05$) и боли в области сердца ($r=-0,47$; $p < 0,05$).

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца $56,8 \pm 3,2$ лет в сравнении с практически здоровыми студентами $21,1 \pm 0,5$ года обнаружены существенно сниженные показатели теста смысложизненных ориентаций, что свидетельствует не только о снижении качества жизни па-

циентов на фоне болезни сердца, но и об утрате смысла жизни пациентами.

2. У больных с ишемической болезнью сердца обнаружены корреляционные взаимосвязи между показателями теста смысложизненных ориентаций, субъективными ощущениями пациентов и их объективными данными, которые свидетельствуют о существенной значимости фактора осознания себя как личности и своего места в жизни в саногенезе ишемической болезни сердца.

Полученные результаты исследования и выводы обосновывают необходимость разработки персонализированного подхода к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца, учитывая их личностный психоэмоциональный статус.

Изменения индивидуальной чувствительности к изадрину у бодрствующих и наркотизированных животных

К.Х.Саркисян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность клинически выраженной ХСН увеличивается, особенно среди лиц пожилого возраста, и составляет в развитых странах мира около 1-2% среди населения в целом и от 10 до 25% среди лиц старше 65 лет [1, 2, 3].

Цель. Изучить влияние изадрина на работоспособность миокарда у бодрствующих и наркотизированных животных.

Материалы и методы

ХСН моделировали на бодрствующих и наркотизированных крысах (хлоралгидрат, 350 мг/кг внутривенно). Для моделирования ХСН всем крысам подкожно вводился изадрин (изопротеренола гидрохлорид, «Sigma-Aldrich», США)

в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом 24 часа [4, 5].

Исследования проведены на 24 крысах линии Wistar: 4 серии по 6 крыс в каждой: 1 серия – бодрствующие интактные крысы - контроль - физиологический раствор, 2 серия – бодрствующие животные, которым дважды подкожно вводился изадрин, 3 серия – наркотизированные интактные крысы – контроль – физиологический раствор, 4 серия – наркотизированные животные, которым дважды подкожно вводился изадрин. Время регистрации параметров составляло 105 минут: 15 минут исхода и 90 минут эксперимента.

Результаты и их обсуждение

При исследовании уровня максимального левожелудочкового давления (МЛЖД) было установлено, что уровень МЛЖД у бодрствующих крыс, которым вводили изадрин достоверно выше (в среднем на 23%), чем у интактных животных. Кроме того, уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) у бодрствующих интактных животных практически не отличается от уровня ЧСС крыс, которым вводили изадрин. У жи-

вотных опытной группы показатель скорости сокращения миокарды (+dP/dt) достоверно выше, чем у контрольной группы. Примененная методика исследования показателей работы сердца позволяет определять и показатель скорости расслабления миокардиоцитов в сердечном цикле (-dP/dt). Так, уровень -dP/dt у бодрствующих нормотензивных крыс достоверно не отличается от данного показателя у крыс, которым вводили изадрин. При изучении индексов сердца, было установлено, что немодифицированный индекс Верагута (dP/dt/PI) у бодрствующих крыс, которым вводили изадрин достоверно выше (в среднем на 11 – 17%) уровня данного показателя у животных контрольной группы. Изучение показателя модифицированного индекса сердца (dP/dt/PD) у бодрствующих нормотензивных крыс и крыс, которым вводили изадрин показало, что уровень dP/dt/PD у животных опытной группы достоверно выше уровня данного показателя у интактных животных.

При исследовании показателей работы сердца в условиях экспериментальной ХСН у бодрствующих животных был изучен уровень конечно-диастолического давления (КДД). Достоверных отличий показателя КДД у животных контрольной и опытной групп нет.

При исследовании уровня индекса энергетических затрат (ИЭЗС) у бодрствующих нормотензивных крыс и крыс, которым вводили изадрин было установлено, что ИЭЗС у крыс, которым вводили изадрин достоверно выше уровня этого показателя у бодрствующих нормотензивных крыс в среднем на 23%.

При исследовании показателей работы сердца в условиях экспериментальной ХСН у наркотизированных животных были получены следующие результаты.

Уровень МЛЖД у наркотизированных крыс, которым дважды подкожно вводили изадрин достоверно ниже уровня данного показателя, чем у крыс контрольной группы (в среднем на 17%).

При изучении уровня ЧСС было установлено, что данный показатель работы сердца у наркотизированных крыс, которым дважды подкожно вводили изадрин достоверно выше, чем у интактных животных (в среднем на 19%).

Уровень +dP/dt и -dP/dt у наркотизированных нормотензивных крыс достоверно не отличается от данных показателей у крыс, которым вводили изадрин.

При изучении уровня показателя dP/dt/PI было установлено, что у крыс, которым вводили изадрин, показатель немодифицированный индекс Верагута достоверно ниже данного показателя у наркотизированных нормотензивных крыс в среднем на 53 - 57%.

При исследовании уровня dP/dt/PD у наркотизированных нормотензивных крыс и крыс, которым вводили изадрин, было установлено, что у крыс, которым вводили изадрин модифицированный индекс Верагута достоверно ниже (на 42%), чем у животных контрольной группы. Кроме того, у наркотизированных крыс, которым вводили изадрин уровень КДД достоверно выше (на 85 - 89%) по сравнению с интактной группой.

Уровень ИЭЗС у наркотизированных крыс, которым вводили изадрин достоверно не отличается от данного показателя у нормотензивных крыс.

Таким образом, как видно из представленных данных, у бодрствующих крыс через 7 дней после введения 2-ой дозы изадрина не отмечается достоверного повышения ЧСС по сравнению с интактными животными, МЛЖД и индексы сердца значительно повышены, достоверно

повышен показатель $+dP/dt$. Таким образом, можно предположить, что у бодрствующих крыс через 7 дней после введения 2-ой дозы изадрина наблюдается компенсированная форма ХСН.

Напротив, у наркотизированных крыс через 7 дней после введения 2-ой дозы изадрина наблюдается достоверное снижение МЛЖД, повышение ЧСС, достоверное снижение индексов сердца по сравнению с интактными животными, что является одним из критериев эффективности моделирования хронической сердечной недостаточности.

Выводы

Изадрин вызывал декомпенсированную сердечную недостаточность у белых крыс в наркозе и достоверно не влиял на показатели сердечной деятельности у бодрствующих животных.

Список литературы

1. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации: данные ЭПОХА-ХСН / *И.В. Фомин [и др.]* // Сердеч. недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 112 - 115.

2. *Мареев, В.Ю.* От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Сердеч. недостаточность. – 2007. – № 4. – С. 164-171.

3. Эффекты длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом, антагонистом рецепторов к ангиотензину II и комбинацией квинаприла и валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточности. Основные результаты исследования САДКО-ХСН / *А.А. Скворцов [и др.]* // Кардиология. – 2006. – № 46. – С. 33-51.

4. Функциональные изменения β -адренорецепторов миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью / *А.К. Стародубцев [и др.]* // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 6. – С. 59-67.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. *Р.У. Хабриева*. – 2-изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. – С. 418-420.

Влияние полиморфизмов гена NAT2 на синтез витамина D у больных артериальной гипертензией

А.А.Свистунов*, О.В.Шевченко**, Е.Н.Бычков**, В.Б.Бородулин***

* *Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

** *Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского*

*** *ООО «Геночип», Саратов*

Витамин D представлен кальциферолами – группой жирорастворимых гормонов секо-стероидной природы. К кальциферолам относятся витамины D₂, D₃, D₄, D₅ и их производные. Наиболее важен из них витамин D₃ (холекальциферол), синтезируемый в коже путем фотолиза дегидрохолестерола. Витамин D₃ биологически инертен, однако подвергается биоактивации в результате двойного гидроксирования (вначале в печени, с образованием прогормона кальцитриола, а затем в почках, с образованием кальцитриола). Накоплены данные о роли витамина D во многих паракринных и аутокринных процессах, важных для функционирования нервной системы. Важным эффектом витамина D является повышение проницаемости эпителия кишечника для Ca⁺⁺. Ионы Ca⁺⁺, в свою очередь, за счет накопления в цитозоле гладкомышечных волокон способствуют спазму артериол. Существуют работы, показывающие связь низкого уровня витамина D с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [4], однако доказательств этой взаимосвязи недостаточно.

Известно, что реакция ацетилирования (замещение атомов водорода в ор-

ганических соединениях остатком уксусной кислоты СН₃СО), осуществляется N-ацетилтрансферазой, которая представлена двумя изоферментами: N-ацетилтрансферазой 1 (NAT1) и N-ацетилтрансферазой 2 (NAT2). Наибольший интерес для исследователей представляет полиморфизм NAT2. Реакция ацетилирования является ключевой в превращении ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) в ацетоацетил-КоА и необходима для синтеза холестерина, а в дальнейшем и образования витамина D.

Целью исследования явилось изучение полиморфизмов «медленного» ацетилирования у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и проведение корреляционного анализа между выраженностью аллельных вариантов гена NAT2 и концентрацией витамина D в крови.

Материалы и методы

Обследованы 40 больных эссенциальной АГ в возрасте от 25 до 55 лет, проходящих лечение в кардиологическом стационаре г. Саратова. Проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование больных, а также ряд допол-

нительных генетических и биохимических анализов. Изучались аллельные варианты гена NAT2 (NAT2*5A, NAT2*5B, NAT2*6B, NAT2*7B), приводящие к «медленному» ацетилированию. В работе использовался один из самых эффективных на сегодняшний день методов генетического тестирования – исследование на биочипах (методика ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН), включающий обратную транскрипцию РНК пациента с последующей мультиплексной амплификацией продуктов химерных генов и гибридизацию амплифицированных фрагментов на биочипе. (Возможность изучения полиморфизмов на чипах в ходе исследования предоставлена ООО «Геночип» г.Саратов). Уровень витамина D определяли с помощью тест-системы для иммунохемилюминесцентного анализатора «IMMULITE» фирмы «DPC» США. Следует заметить, что определение активного витамина D 1,25-дигидроксихолекальциферола (1,25(OH)2D3) является не слишком пригодным показателем для оценки общего содержания витамина D. Поэтому в данной работе оценивалась другая форма витамина D, обладающая меньшей биологической активностью – 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D3). Эта форма представляет собой основную циркулирующую форму витамина D и отражает содержание в организме витамина D2 – эргокальциферола и витамина D3 – холекальциферола.

Результаты и их обсуждение

У больных, участвующих в исследовании, концентрация 25-гидроксихолекальциферола находилась в пределах от 0,472 до 4,254 нмоль/л. Синтез холестерина в основном (до 90%) происходит в печени. Этот процесс включает

35 стадий, основными из которых являются: 1. Превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту. 2. Образование изопентенилдифосфата. 3. Образование сквалена. 4. Циклизация сквалена в холестерин. Ацетил-КоА – макроэргический продукт конденсации коэнзима А с уксусной кислотой. Именно в форме ацетил-КоА уксусная кислота участвует в синтезе холестерина. Кофермент А (КоА) – кофермент ацетилирования (один из важнейших коферментов); принимает участие в реакциях переноса ацильных групп. КоА действует в качестве промежуточного звена, связывающего и переносящего кислотные остатки на другие вещества. Процесс превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА обеспечивается ферментом ацетил-КоА-ацетилтрансферазой и может быть зависим от аллельных вариантов гена NAT2. Среди больных, участвующих в исследовании, «медленными» ацетиляторами явились: по аллельному варианту NAT2*5A (341 T→C) – 4 человека, по аллельному варианту NAT2*5B (481 T→C) – 3 человека, по аллельному варианту NAT2*6B (590 G→A) – 6 человек, по аллельному варианту NAT2*7B (857 G→A) – не было. Изучение взаимосвязи и взаимовлияния между изучаемыми показателями (аллели NAT2 и уровень витамина D) выполнялось с помощью корреляционного анализа Кендалла. Получены следующие зависимости: между частотой аллеля NAT2*5A (341 T→C) и уровнем витамина D3 ($p < 0,05$), коэффициент корреляции 0,258; между частотой аллеля NAT2*5B (481 T→C) и уровнем витамина D3 ($p < 0,05$), коэффициент корреляции 0,231; между частотой аллеля NAT2*6B (590 G→A) и уровнем витамина D3 ($p < 0,05$), коэффициент корреляции 0,25.

Таким образом, можно предположить, что «медленные» аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента ацетил-КоА-ацетилтрансферазы, замедляя тем самым реакцию превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и нарушая всю многоэтапную цепь синтеза холестерина. В исследовании показано, что пациенты, являющиеся «медленными» ацетиляторами, имеют достоверно более низкий уровень витамина Д. Очевидно, что при мутации гена, кодирующего фермент ацетил-КоА-ацетилтрансферазу, страдает синтез холестерина, что может существенно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Выводы

В настоящее время представляет интерес дальнейшее изучение молекулярно-генетических связей между выраженностью «медленных» аллельных вариантов гена NAT2 (с использованием методики гидрогелевых биочипов) и концентрацией ионов Ca⁺⁺ и холестерина у больных АГ, влияющих на прогноз течения заболевания. Вопрос о назначении витамина Д пациентам, имеющим «медленные» ал-

лельные варианты гена NAT2, с целью профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. **Голденкова-Павлова И.В.** Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека. / Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. и др. // Генетика: журнал Российской академии наук. – 2006. – Т. 42. – №8. – С. 1143-1150.
2. **Hein D.W.** Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / Hein D.W., Doll M.A, Fretland A J. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2000. – №9 (1). – P.29-42.
3. **Vatsis K.P.** Nomenclature for N-acetyltransferases. / Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. // Pharmacogenetics. – 1995 – № 5 (1). – С. 1-17.
4. **Jared P.** Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. / Jared P., Reis et al. // Pediatrics. – 2009. –№124. – С.371-379.

Молекулярно-генетические маркеры в патогенезе и лечении эссенциальной артериальной гипертензии

А.А.Свистунов*, О.В.Шевченко**, В.Б.Бородулин***, А.Н.Леванов**

* *Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

** *Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Саратов*

*** *ООО «Геночип», Саратов*

На сегодняшний день доказано, что генетический фактор можно считать основным в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Важная роль в этом процессе принадлежит генам, продукты которых участвуют в регуляции артериального давления – адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и брадикининовой систем. Эти системы тесно сопряжены последовательными и параллельными химическими реакциями, что позволяет с помощью генетического тестирования определить состояние всей системы в целом. Исследования ренин-ангиотензинового каскада не малочисленны, но в основном касаются единичных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Анализ полиморфных маркеров разных групп генов, кодирующих элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также генов, ответственных за метаболизм ЛС, дает важную информацию о генетически обусловленной индивидуальной реакции организма на фармакологический препарат. Использование биологических микрочипов, как метода анализа генома, очень удобно для изучения генети-

ческой предрасположенности к данному заболеванию, а также дает важную информацию о способности организма пациента метаболизировать антигипертензивные препараты разных фармакологических групп.

Цель. Разработать принципы эффективной персонализированной антигипертензивной терапии на основе комплексного изучения молекулярно-генетических и биохимических маркеров эссенциальной артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В настоящее время проводится анализ ДНК 70 больных эссенциальной АГ, в возрасте от 20 до 60 лет. Полиморфизмы генов изучаются посредством реакции гибридизации на гидрогелевых биочипах (взаимодействие флуоресцентно-меченых продуктов ПЦР с зондами на биочипе и анализ флуоресценции элементов биочипа с использованием универсального аппаратно-программного комплекса – методика ИМБ им.В.А.Энгельгардта РАН). ДНК-биочипы высоко экономичны, информативны и удобны в работе. Исследование

биохимических показателей сыворотки и плазмы крови проводится на иммунохемилюминесцентном биохимическом анализаторе «Immulite» с использованием реактивов фирмы «Siemens».

Многофакторный молекулярно-генетический анализ сложного патогенетического механизма развития эссенциальной АГ и реакций ответа на фармакотерапию возможен при изучении максимального количества генов, продукты которых участвуют в различных патогенетических цепях, биохимических показателей, отражающих напряжение соответствующих патогенетических цепей, а также генов ферментов биотрансформации лекарственных препаратов. В ряде случаев дисбаланс происходит внутри симпатической нервной системы, что изучено и убедительно доказано в большом количестве многоцентровых исследований с применением β -адреноблокаторов. Данные по полиморфизмам генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику β -адреноблокаторов, противоречивы. Активно изучаются полиморфизмы генов, которые влияют на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), гены рецепторов I-II типов ангиотензина II (AGTR1, AGTR2), ген ангиотензиногена (AGT), ген ренина (REN), ген альдостерона. Функциональная значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессе развития АГ с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции ангиотензина II, который зависит от генов ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также плотностью и функциональной активностью ангиотензиновых рецепторов. Под действием

АПФ увеличивается выработка альдостерона, который приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. АПФ также участвует в инактивации брадикинина, который опосредует свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена BKR2). Брадикинин в свою очередь стимулирует выделение эндотелием NO (основного эндотелиального фактора релаксации). К увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови ведет мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, которая обуславливает дефект витамин-B12-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин. Возможно оценить влияние гипергомоцистеинемии на вазодилатирующую активность NO и продукцию чрезвычайно реакционноспособного метаболита пероксинитрила ONOO°. Изучая полиморфные варианты генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), NO-синтазы 3-го типа (NOS3), появляется возможность сопоставлять эти данные с уровнем гомоцистеина плазмы крови.

Из биохимических показателей оцениваются уровень альдостерона, гомоцистеина, триглицеридов, ангиотензинпревращающего фермента, кортизола, продуктов ПОЛ, активность ренина плазмы и т.д. Очевидно, что биохимические показатели отражают напряжение соответствующих патогенетических цепей заболевания и могут быть сопоставимы с полиморфными вариантами генов, участвующими в продукции соответствующих метаболитов.

Изучаются полиморфные варианты генов системы биотрансформации цитохрома P450 – CYP2D6, CYP2C9 у больных эссенциальной АГ до лечения и на фоне терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецеп-

торов соответственно. Для этих генов характерен высокий уровень полиморфизма, что может приводить к изменению скорости биотрансформации ряда антигипертензивных препаратов. Становится возможным разрабатывать новые молекулярно-генетически и биохимически обоснованные способы подбора доз антигипертензивных препаратов с помощью анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации цитохрома P450 в ассоциации с генами, кодирующими элементы различных патогенетических цепей АГ.

Выводы

Подобный комплексный анализ патогенеза эссенциальной АГ дает толчок для развития персонализированной антигипертензивной терапии, так как многофакторный молекулярно-генетический анализ позволяет определить, с одной стороны, роль каждого из патогенетических факторов АГ в развитии заболевания, а, с другой стороны, наметить выбор фармакологического препарата в зависимости от патогенетического дизайна АГ.

Список литературы

1. **Пузырев В.П.** Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / Пузырев В.П. // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С.12-18.
2. **Глотов А.С.** Разработка и апробация тест-систем на основе гелевых биочипов для изучения генетического полиморфизма человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2006. – 18с.
3. **Lifton, R.P.** Molecular mechanisms of human hypertension / Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. // Cell. – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 545-556.
4. **Naber, C.K.** Genetics of human arterial hypertension / Naber C.K., Siffert W // Minerva. Med. – 2004. – Vol. 95, № 5. – P. 347-356.
5. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians / **Heux S., Morin F., Lea R.A.** // Hypertens. Res. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 663-667.

Сравнительная оценка использования лекарственных средств в ФГУЗ МСЧ госпиталя УВД по ПК

Т.Н.Седых, Е.В.Елисеева, Е.В.Дикусар, К.А.Шрейберг

*Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток
ФГУЗ МСЧ госпиталь УВД по ПК России, Владивосток*

Проблема рационального использования лекарственных средств (ЛС) является одной из актуальных для практического здравоохранения. Регулярное проведение ABC/VEN – анализа в стационаре способствует более рациональному использованию ЛС. Это имеет большое значение в условиях дефицита бюджетных средств.

Цель. Провести сравнительную оценку использования лекарственных средств (ОИЛС) в ФГУЗ МСЧ госпиталя УВД по ПК для определения структуры и приоритетных направлений расходов стационара на ЛС.

Материалы и методы

ABC/VEN-анализ за 2005-2008 гг.

Результаты и их обсуждение

Объем финансовых средств на приобретение ЛС за анализируемый период уменьшился на 45019,60. Доля средств на приобретение ЛС в общем годовом бюджете уменьшилась на 5,78%. Общее количество ЛС, использованных за год, уменьшилось в 2,2 раза. Препараты с истекшим сроком годности отсутство-

вали. Количество неиспользованных препаратов уменьшилось в 7 раз, среди них в 2005 г. второстепенных ЛС было 87 (19,6%). В 2008 г. среди неиспользованных ЛС второстепенные ЛС отсутствовали. В список 10 наиболее дорогих ЛС в 2005 г. вошли следующие препараты: имипенем/циластатин, альбумин, апротинин, левофлоксацин, сандостатин, пропифан, иммуноглобулин, амидотризойная кислота, адеметионин, ронколейкин. В 2008 г. лидером из числа наиболее дорогих препаратов стали ленограстим, эпоэтин, меропенем, эноксапарин, имипинеп/циластатин, альбумин, клопидогрель, этиловый эфир омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, валсартан, левофлоксацин. Препараты, запрещенные в стране-производителе, не использовались. В 2008 г. в 6 раз уменьшилась полипрагмазия в сравнении с 2005 г. В результате ABC – анализа ЛС с международными непатентованными названиями были распределены в порядке убывания расходов с определением накопительного процента. В группу «А» вошли ЛС суммарно составляющие до 80% финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение госпиталя. В группу «В» вошли ЛС, на которые рас-

ходуется до 15% финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение. Группу «С» составили препараты, на которые расходуется не более 5% финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение. АВС-анализ показал, что в группу «А» вошло в 2005 г. 124 ЛС, в 2008 г. – 59 ЛС, из них количество жизненно важных ЛС увеличилось с 61% до 85%. Число необходимых ЛС сократилось в 2008 г. с 28,8% до 15%. Второстепенных ЛС в 2005 г. оказалось 9,6%. Лидером по закупкам ЛС в этой группе в 2005 г. являлся церебролизин. В группе «А» из 124 ЛС – 112 являются жизненно важными и необходимыми и расход финансов здесь обоснован и оправдан. В данную группу затратных ЛС вошел церебролизин, эссенциале форте, эссенциале в ампулах, солкосерил и др. ЛС (всего 12 ЛС). В группу «А» попали препараты, фармакологический эффект которых не доказан: инозин, милдронат, солкосерил, церебролизин эссенциале и др. В 2008 г. лидером по закупкам ЛС в этой же группе является эналаприл, эноксапарин, кларитромицин – жизненно важные препараты. В группе «А» из 59 ЛС – 59 являются жизненно важными и необходимыми и расход финансов здесь обоснован и оправдан.

В группу «В» в 2005 г. вошли 159 ЛС, из них жизненно важных ЛС – 42,4%, необходимых ЛС – 37,5%, второстепенных ЛС – 20,1%. В этой группе оказались препараты с недоказанной фармакологической эффективностью (вобензим, гинкор форте и др.). Сюда же вошли высокотоксичные аминогликозидные антибиотики (канамицин, гентамицин). В 2008 г. в группу «В» вошли 62 ЛС, из них жизненно важных ЛС 80%, необходимых ЛС – 38%, второстепенных ЛС – (1%), что в 20 раз меньше, чем в 2005 г.

В группу «С» в 2005 г. вошли 278 ЛС, из них жизненно важных ЛС – 25,5%, необходимых ЛС – 49,6%, второстепенных ЛС – 24,9%. Среди второстепенных ЛС оказались валидол, нитрофунгин, нитроксалин и др. препараты с низкой клинической эффективностью, нистатин – препарат с низкой биодоступностью и малой эффективностью. В 2008 г. число препаратов в группе «С» уменьшилось вдвое, из них жизненно важных ЛС – 58%, необходимых ЛС – 38%, количество второстепенных ЛС уменьшилось с 24,9% до 4%.

Было проведено распределение ЛС по VEN-анализу на жизненно важные, необходимые и второстепенные. В процентном отношении распределение препаратов методом VEN-анализа в 2005 г. выглядело следующим образом: жизненно важных – 60,3%, необходимых – 23,7%, второстепенных – 16%. В 2008 г. ситуация изменилась так: жизненно важных – 67%, необходимых – 30,7%, второстепенных – 2,3%.

Выводы

Из полученных данных видно, что жизненно важные и необходимые ЛС занимают наибольший процент бюджета – 97,7%. Число второстепенных ЛС уменьшилось в 7 раз, количество финансовых средств на приобретение второстепенных ЛС уменьшилось в 21 раз в сравнении с 2005 г. Процент второстепенных препаратов уменьшился до 2,3%. Более рациональное использование ЛС стало возможным благодаря совместной работе службы клинической фармакологии и администрации госпиталя.

Вероятные причины рефрактерности к первым дозам ингибиторов протонной помпы при язвенной болезни

С.Ю.Сереброва, А.К.Стародубцев, С.Н.Кондратенко, Г.А.Белякова, О.В.Добровольский, А.Д.Дамбаева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Цель. Изучение фармакокинетики, фармакодинамики омепразола и оценка вероятности влияния на них хеморецепции и высокоамплитудных колебаний рН желудочного содержимого у здоровых лиц и пациентов с непродолжительной ремиссией (до 2 месяцев) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы

В исследовании динамики изменений рН в желудке и тонком кишечнике (телерадио-рН-метрия) участвовали по 20 пациентов с нормальным желудком, обострением и ремиссией < 2 мес. язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Концентрация серотонина в плазме измерялась до и через 1,5 после приема 20 мг омепразола (ИФА). Влияние гранисетрона на продолжительность антисекреторного эффекта омепразола изучено у 8 здоровых лиц и 10 пациентов с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки продолжительностью не более 2 месяцев. Влияние гранисетрона на фармакокинетику омепразола изучено у 10 здоровых лиц и 10 пациентов с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки продолжительностью не более 2 месяцев.

Результаты

При обострении и ранней ремиссии язвенной болезни есть предпосылки для

частичного растворения в желудке омепразола (наблюдаются высокоамплитудные колебания рН с достижением значений рН, близких к рКа сайтов протонирования его молекулы препарата: $4,7 \pm 1,0$ и $1,9 \pm 0,7$). У здоровых лиц концентрация серотонина была равна $9,26 \pm 2,14$, после приема омепразола - $12,78 \pm 2,86$ нг/мл. При обострении язвенной болезни концентрация серотонина до и после омепразола была $\geq 152,27$ и $\geq 200,75$ нг/мл соответственно. Применение гранисетрона у пациентов с язвенной болезнью снижало биодоступность омепразола и устраняло эффект ранней, независимой от фармакокинетики фазы антисекреторного эффекта омепразола. У здоровых лиц при применении гранисетрона биодоступность омепразола повышалась.

Выводы

При язвенной болезни биодоступность омепразола снижается, вероятно, из-за его частичного растворения и активации в просвете желудка, вследствие секреторных и моторных нарушений, что приводит к снижению продолжительности эффекта первых доз препарата; наблюдается ранняя, независимая от фармакокинетики, фаза антисекреторного эффекта омепразола, вероятно, связанная с влиянием частично растворенного препарата на хеморецепторы, и исчезающая при применении гранисетрона.

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

С.Ю. Сереброва, А.К. Стародубцев, Г.А.Белякова, С.П. Федоров, О.В. Добровольский, А.Д. Дамбаева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Для лечения заболеланий, 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 рН, 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.

Материалы и методы

Клиническая эффективность рабепразола, назначаемого в стандартной дозе 20 мг в сутки и омепразола, назначаемого по 20 и 40 мг изучалась у паци-

ентов 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 эпигастриальной области) и по результатам гастроскопии, проведенной через 2 недели и, при необходимости, через 4 недели после начала лечения.

Результаты и их обсуждение

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 при-

чиной 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.

Оценка действия на систему биотрансформации и оценка клинической эффективности и безопасности клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом

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

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

В настоящее время клопидогрел является дезагрегантным препаратом выбора для лечения острого коронарного синдрома.

Цель. Провести оценку действия на систему биотрансформации и оценку клинической эффективности и безопасности клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

Изучение фармакодинамики и клинической эффективности проводилось у 30 больных в возрасте от 41 до 71 лет с острым коронарным синдромом (ОКС), протекающим по типу нестабильной стенокардия I-III класса по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения гиполипидемическими препаратами и клопидогрелом. Из них у 26 больных имела место артериальная гипертензия I-II степени, которым проводилось традиционная гипотензивная терапия: ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (конкор, эгилок, атенолол), антагонисты кальция (кордафлекс, амловас), мочегонные (индапамид). У всех больных имела место не-

стабильная стенокардия. У этих больных не было, нарушения ритма и проводимости, требующей постоянной антиаритмической терапии, а также проявлений сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA. Часть больных постоянно принимали пролонгированные нитраты. Выше указанным больным проводилась терапия клопидогрелом 300 мг в первые сутки, далее по 75 мг в течение месяца без липидснижающей терапии, продолжительностью наблюдения в течение месяца. Проводилось определение липидного спектра крови; индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) (нормальные значения 4,46-9,92%); лидокаинового теста (MEGX – теста) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов (определение активности изофермента цитохрома P-450 – CYP3A4 в крови (норма 40-80 нг/мл).

Результаты и их обсуждение

В группе наблюдения до начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Так, например Общ. Хс в среднем составил $7,08 \pm 0,13$ ммоль/л, концентрация Хс ЛПНП соста-

вила в среднем $4,92 \pm 0,13$ ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем $2,16 \pm 0,12$ ммоль/л. Отмечалось также повышение Хс ЛПОНП и КА, которые в среднем составили, соответственно $0,98 \pm 0,07$ и $5,0 \pm 0,09$ ммоль/л. Отмечено также снижение антиатерогенных Хс ЛПВП, в среднем составивших $1,18 \pm 0,14$ ммоль/л. На фоне терапии клопидогрелом (Зилтом, KRKA) через 1 месяц выше указанные показатели практически остались без существенных изменений. Как видно из представленных данных динамика средних величин каждого из показателей липидного спектра была статистически недостоверна ($p > 0,5$). В группе больных, получавших клопидогрел в начале исследования концентрация MEGX находилась в пределах нормы, составляя в среднем $46,2 \pm 1,86$ нг/мл, в дальнейшем на фоне лечения, отмечалось тенденция к увеличению концентрации MEGX в целом, хотя колебания отдельных концентраций продолжали находиться в пределах нормы. В конце исследования концентрация MEGX составила в среднем $75,0 \pm 1,68$ нг/мл. Изменение концентрации MEGX было статисти-

стически достоверно. Полученные данные говорят о хорошей активности изофермента 3A4, который метаболизирует клопидогрел с образованием активного метаболита, чем объясняется положительный антиагрегантный эффект. На фоне лечения клопидогрелом отмечена значительная положительная динамика ИАТ, которая была в начале исследования повышена у всех больных данной группы ($19,5 \pm 0,07$). Уже на 15 день, агрегация тромбоцитов снизилась на 43,8 %. В дальнейшем сохранялась заметная тенденция к снижению, достигнув максимальной величины $5,42 \pm 0,12$ (-72,2%) на 30 день терапии клопидогрелом.

Выводы

Таким образом, клопидогрел практически не оказывал никакого влияния на состояние липидного спектра крови у больных с ГЛП II А и II Б типов. При проведении MEGX теста у больных на фоне терапии клопидогрелом, концентрация MEGX колебалась в пределах нормы, что указывает на достаточное количество активного метаболита препарата и высокую его эффективность.

Оценка взаимодействия на уровне системы биотрансформации и оценка клинической эффективности и безопасности клопидогреля и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом

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

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

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

Цель. Провести анализ фармакокинетического взаимодействия аторвастатина (Аториса) и клопидогреля (Зилта) на уровне системы биотрансформации печени.

Материалы и методы

Изучение фармакодинамики и клинической эффективности проводилось у 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с острым коронарным синдромом (ОКС), протекающим по типу нестабильной стенокардия I-III класса по Braunwald и ГЛП II А и II Б типов, не получавших предшествующего лечения гиполипидемическими препаратами и клопидогрелом. Из них

у 53 больных имела место артериальная гипертензия I- II степени, которым проводилось традиционная гипотензивная терапия: ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (конкор, эгилок, атенолол), антагонисты кальция (кордафлекс, амловаз), мочегонные (индапамид). У всех больных имела место нестабильная стенокардия. У этих больных не было, нарушения ритма и проводимости, требующей постоянной антиаритмической терапии, а также проявлений сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA. Часть больных постоянно принимали пролонгированные нитраты. Выше указанные больные составили 2 группы, по 30 человек в каждой. I группа – терапия клопидогрелом 300мг в первые сутки, далее 75 мг в сочетании с аторвастатином, с подбором дозы 10-80 мг на основании целевого уровня Хс ЛПНП с продолжительностью наблюдения 4 месяца. II группа – терапия аторвастатином с подбором дозы 10-80 мг на основании целевого уровня Хс ЛПНП с продолжительностью наблюдения 4 месяца. Проводилось определение липидного спектра крови; индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) (нормальные значения 4,46-9,92%); лидокаиново-

го теста (MEGX–теста) для анализа биотрансформации исследуемых препаратов (определение активности изофермента цитохрома Р-450 – 3А4 в крови (норма 40-80 нг/мл).

Результаты и их обсуждение

В I группе наблюдения данные липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX – тест у больных II группы осуществлялись до начала лечения и через 1,2,3,4 месяца терапии. Как видно из представленных данных, до начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические изменения. Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, Хс ЛПОНП составили соответственно: $7,1 \pm 0,13$ ммоль/л; $2,08 \pm 0,11$ ммоль/л; $4,94 \pm 0,14$ ммоль/л; $0,94 \pm 0,05$ ммоль/л. КА составил $4,82 \pm 0,12$ ммоль/л. Концентрация ХСЛПВП была снижена и составила $1,22 \pm 0,12$ ммоль/л. На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного спектра. Так уже через 1 и 2 месяца отмечены заметные позитивные изменения, которые заключались в уменьшении Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПНП, КА. Через 3 и 4 месяца терапии, динамика выше указанных показателей, нося статистически достоверный характер, стала гораздо более выраженной, что также сопровождалось достоверным снижением Хс ЛПОНП. Что касается концентрации ХС ЛПВП, то существенной динамики не отмечалось, и последняя была статистически не достоверна. В группе больных, где проводилась сочетанная терапия аторвастатином и клопидогрелом отмечалось колебание концентрации MEGX от 20 до 40 нг/мл, что указывало о небольшом снижении активности изофермента 3А4.

Поэтому, по всей вероятности, в отдельных случаях наблюдается недостаточное образование метаболита клопидогрела, но при этом сохранялся выраженный антиагрегантный эффект. Через 4 месяца от начала лечения, в среднем, отмечается, в целом по всей группе, уменьшение концентрации MEGX (до $26,8 \pm 1,36$ нг/мл) по отношению к исходным данным ($31,5 \pm 0,73$ нг/мл). При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне сочетанной терапии клопидогрелом и аторвастатином отмечена достоверная динамика, (ИАТ % – $16,5 \pm 0,09\%$ до начала лечения; $11,53 \pm 0,06$ через 4 месяца). В группе больных, где проводилась терапия аторвастатином без клопидогрела (II группа) определялись данные липидного спектра, биохимическое исследование крови, агрегация тромбоцитов и MEGX–тест осуществлялись до начала лечения и через 1,2,3,4 месяца терапии. До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Так, например Общ. Хс в среднем составил $7,12 \pm 0,12$ ммоль/л, концентрация Хс ЛПНП составила в среднем $4,96 \pm 0,12$ ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена и составила в среднем $2,13 \pm 0,11$ ммоль/л. Отмечалось также повышение Хс ЛПОНП и КА, которые в среднем составили, соответственно $0,97 \pm 0,07$ ммоль/л и $4,98 \pm 0,10$. На фоне лечения отмечено также снижение антиатерогенных Хс ЛПВП, в среднем составивших $1,19 \pm 0,13$ ммоль/л. На фоне терапии аторвастатином, уже через 1 и 2 месяца отмечалась заметная динамика и, сохраняющаяся на протяжении всего лечения, характеризующаяся изме-

нением ряда показателей: уменьшением Общ. Хс, ТГ, Хс ЛПВП, КА. Что касается данных ХС ЛПВП – отмечалась статистически недостоверная динамика на протяжении всего лечения. При проведении МEGX – у пациентов получающих дозу atorvastatina до 40 мг отмечались нормальные показатели от 50 до 76 нг/мл. У больных же получающих дозу 40-80 мг отмечалось некоторое снижение концентрации МEGX – теста от 48 до 40 нг/мл к 4 месяцу лечения, что может указывать на риск возникновения у отдельных исследуемых побочных эффектов, которые в данной группе также не отмечались. При оценке ИАТ, которая была повышена в начале исследования, на фоне atorvastatina отмечена достоверная динамика снижения агрегации тромбоцитов только на 3, 4 месяц лечения, которая носила слабо достоверный характер (ИАТ % – $16,5 \pm 0,12\%$ до начала лечения; $16,0 \pm 0,14$ через 4 месяца). Оба препарата хорошо переносились больными, побочных эффектов не отмечалось.

Выводы

Таким образом, при сочетанной терапии клопидогрелом и atorvastатином отмечается подавление активности изофермента CYP3A4, особенно в случаях, когда суточная доза atorvastatina находится в пределах от 40 до 80 мг. По всей вероятности это связано с уменьшением образования активного метаболита клопидогреля, но при этом его антиагрегантный эффект оставался достаточно выраженным. При монотерапии atorvastатином отмечено снижение активности CYP3A4, которое было незначительным в случае применения дозы от 40 до 80 мг. Наблюдался высокий гиполипидемический и слабоагрегантный плеiotропный эффект свойственный статинам, что указывает на высокую эффективность atorvastatina как гиполипидемического препарата.

Изучение некоторых генетических полиморфизмов у пациентов европеоидной расы с артериальной гипертонией

Н.Б.Сидоренкова¹, Н.В.Терентьева¹, Г.И.Костюченко², А.В.Гридчина²,
А.В.Манукян¹, М.А.Пляшешников¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

² Алтайская краевая клиническая больница», Барнаул

Неуклонно растущая заинтересованность современных исследователей проблемой генетических полиморфизмов, открывает широкие перспективы в переосмыслении и более глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования большинства известных болезней. Не является исключением и эссенциальная артериальная гипертония – многофакторное заболевание, при котором полиморфизмы в различных генах рассматривают в комплексе с экзогенными факторами. По разным оценкам генетический компонент составляет от 20 до 40 % общей суммы участия других факторов в развитии артериальной гипертонии [1]. В настоящее время дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, гемореологические нарушения, дислипидемия и другие нарушения в системе гомеостаза являются важными маркерами риска развития наиболее значимого осложнения артериальной гипертонии - атеротромбоза [1]. Вероятно, большое значение в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний могут оказывать полиморфизмы генов си-

стемы гемостаза. В исследовании Bertina R.M. et al. показано, что полиморфизмы G1691A (FV Leiden) в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, а также полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) принимают участие в развитии тромботических состояний. Кроме того, резистентность к активированному протеину С вследствие мутации FV Leiden является в настоящее время наиболее частой причиной наследственных тромбопатий [2]. У носителей мутации G20210A гена FII, концентрация протромбина может быть на 30% больше, чем у лиц с нормальным генотипом [3, 4]. Полиморфизм C677T в гене MTHFR приводит к термолабильности фермента и, вследствие этого, к снижению его удельной активности. У гомозиготных и гетерозиготных лиц по T аллелю может наблюдаться повышение уровня гоомцистеина плазмы крови, что способствует повреждающему воздействию на эндотелий сосудов и влияние на ряд показателей системы гемостаза [5].

Целью исследования является изучение распространенности полиморфиз-

ма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизма G20210A гена протромбина FII и G1691A гена V фактора свертываемости крови у больных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 пациентов, мужского пола, европеоидной расы, с артериальной гипертензией. Средний возраст исследуемых составил $50,6 \pm 5,9$ лет. В исследование не включались пациенты с обострением ишемической болезни сердца, требующие назначения антиишемической терапии, с инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев, имеющие мозговые сосудистые события давностью менее 12 месяцев, а также пациенты с документированным сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью, фракция выброса левого желудочка которых, составила менее 30 %. Диагноз артериальной гипертензии, ее стадии и степени, расчет риска развития осложнений определялись на основании классификации ЕОАГ и ЕОК (2007). Определяли уровень общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови, креатинина. Эхокардиокардиографическое исследование проводили на ультразвуковой системе «Sonos 2500» (Hewlett Packard) в одномерном, двумерном, импульсно-волновом и постоянно-волновом доплеровских режимах. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий, оценивали толщину индекса интима-медиа, а также наличие атеросклеротической бляшки.

Для определения носительства мутации С677Т гена МТНFR, характеризующей нарушение активности данного фермента, мутаций G20210A гена протромбина FII и G1691A гена V фактора свертываемости крови использовалась полимеразная цепная реакция с последующей рестрикцией амплификатов и оценкой продуктов рестрикции с помощью электрофореза.

Результаты и их обсуждение

Выявлена большая распространенность факторов риска: курение – у 22 пациентов, избыточная масса тела – у 25 пациентов, дислипидемия – у 17 пациентов. Диагностированы следующие признаки: сужение артерий глазного дна – у 26 обследованных, гипертрофия левого желудочка – у 14 пациентов, ультразвуковое подтверждение атеросклероза сонных артерий – у 29 пациентов. У всех пациентов с артериальной гипертензией не было выявлено полиморфизмов G20210A гена протромбина F II и G1691A гена V фактора свертываемости крови, что свидетельствует об отсутствии предрасположенности к наследственным тромбопатиям.

Распределение генотипов по полиморфизму С677Т гена МТНFR представлен в таблице. Генотипы распределились следующим образом: гомозиготное носительство С аллеля (СС генотип) присутствовало у 18 пациентов (в 58,1 % случаев); гетерозиготное носительство (СТ генотип) – у 9 пациентов (в 29,0% случаев); гомозиготное носительство Т аллеля (ТТ генотип) – у 4 пациентов (в 12,9% случаев).

**Полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы
у пациентов с артериальной гипертензией**

Генотип МТНFR	Пациенты с артериальной гипертензией	
	Абсолютное число	%
СС	18	58,1
СТ	9	29,0
ТТ	4	12,9

Примечание: СС – гомозиготное носительство С аллеля полиморфизма С677Т гена МТНFR, СТ – гетерозиготное носительство Т аллеля, ТТ – гомозиготное носительство Т аллеля

Выводы

У пациентов с артериальной гипертензией мужского пола, европеоидной расы, полиморфизмы генов протромбина FII и V фактора свертываемости крови не выявлены, что свидетельствует об отсутствии предрасположенности к наследственным тромбопатиям. Распространенность полиморфизма С677Т гена МТНFR, детерминирующего сниженную энзиматическую активность данного фермента, у больных с артериальной гипертензией оказалось высокой, что свидетельствует о нарушении обмена метионина у данной категории пациентов.

Список литературы

1. *Латифуллин И.А.* Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертензии с точки зрения генетической предрасположенности к развитию заболевания // И.А.Латифуллин М.Г.Андреева, А.Н.Аскарова. Р.Г. Мухаммадиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2003. – №2. – С. 28-32.
2. *Bertina R.M.* Mutation in blood

coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / BP Koeleman, T Koster, FR Rosendaal // Nature – 1994. № 4 – С. 64-7.

3. *Kyrle P.A.* Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene/ PA Kyrle Mannhalter C, Beguin S, St_mpflen A, Hirschl M, Weltermann A, Stain M, Brenner B, Speiser W, Pabinger I, Lechner K, Eichinger S. // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 1998. – №12: – С. 87-91.

4. *Poort S.R.* A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / SR Poort, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM // Blood – 1996. – С. 25-31.

5. *Frosst P.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase/ PA Frosst, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van der Heuvel LP, Rosen R // Nat Genet – 1995 – №10. – С 98-111.

К вопросу значения исследования полиморфного маркера ARG16GLY гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецепторы при проведении токолитической терапии бета2-адреностимуляторами у беременных

Е.А.Сокова, А.В.Прилуцкий, О.И.Макулова¹

Институт клинической фармакологии, Москва

¹ *Женская консультация № 15, Москва*

Угроза прерывания беременности (УПБ) до настоящего времени остается одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современном акушерстве. Самопроизвольными абортми заканчивается 10-15% беременностей. Преждевременные роды осложняют 6-10% всех беременностей и составляют 75% в структуре перинатальной смертности.

В медикаментозной терапии пациенток с угрозой преждевременных родов значимое место занимают бета2-адреностимуляторы. Они назначаются главным образом при преждевременной родовой деятельности, при угрозе самопроизвольного аборта (с 16 недель) и при гипертонусе матки, парентерально. В практической деятельности приходится сталкиваться с назначением беременным пероральных бета2-адреностимуляторов длительным курсом. В случае, если угроза прерывания беременности возникает после двадцатой недели и сохраняется до тридцать шестой, такая беременная мо-

жет получать бета2-адреностимуляторы все это время.

Оценка эффективности такой терапии вызывает затруднения, ввиду субъективности оценки наличия угрозы прерывания – «тонус матки при осмотре», служащей основой для продления курса или снижения дозировок с постепенной отменой бета2-адреномиметика.

С использованием β 2-адреномиметиков ассоциируется высокая частота развития серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР) [1]. Однако, несмотря на то, что бета2-адреностимуляторы пользуются репутацией не самых безопасных препаратов и для матери, и для плода, они все-таки применяются широко, в том числе и в России [2].

В последнее время обнаружено, что на эффективность и безопасность применения бета2-адреностимуляторов, в том числе у беременных, могут влиять генетические факторы, а именно полиморфизмы гена ADRB2, кодирующего β 2-АР.

Материалы и методы

Поиск выполнялся в базе данных MEDLINE. Ключевые слова: preterm birth, preterm delivery; β 2-agonists efficacy, safety; β 2AR, Arg16; genetic polymorphism.

Результаты и их обсуждение

К настоящему моменту уже получено достаточно данных о том, что полиморфизмы гена β 2-адренорецепторов (β 2-АР) способны ограничивать терапевтическое действие бета2-адреностимуляторов у пациентов с бронхиальной астмой. Так, ответ на ингаляцию салбутамола у гетерозигот Arg/Gly и гомозигот Gly/Gly в положении 16 значимо ниже, чем у гомозигот Arg/Arg. Вместе с тем, большинство исследователей отмечают более выраженную десенситизацию β 2-АР по отношению к салбутамолу у гомозигот Arg/Arg в положении 16 и соответственно быстрое угасание ответа на ингаляции. Также было показано, что молодые пациенты с бронхиальной астмой с генотипом 16 Arg/Arg имеют по сравнению с пациентами с генотипом 16 Gly/Gly, в два раза более высокий риск обострений – относительный риск 2,05 (95% при доверительном интервале 1,19-3,53; $p=0,01$) [3]. Большой риск обострений у гомозигот Arg/Arg в положении 16 наблюдали при любом лечении, но у больных, получавших салметерол, он был особенно значителен – относительный риск 3,40 (95% при доверительном интервале 1,19-9,40; $p=0,022$).

К сожалению, работы по изучению фармакогенетики β 2-АР при токолитической терапии β 2-агонистами малочисленны [4, 5]. Так, в единственной работе по изучению ассоциации полиморфного

маркера Arg16Gly гена ADRB2 с эффективностью и безопасностью гексопренилином у беременных с преждевременной родовой деятельностью было показано, что у женщин с генотипом Arg/Arg в положении 16, наблюдается пролонгирование беременности по сравнению с гомо- или гетерозиготными носительницами Gly в этом кодоне. В этой же группе были лучше и перинатальные исходы. При этом сами авторы считают, что эти результаты нельзя считать окончательными, в связи малым количеством беременных с генотипом Arg16Arg, необходимо проведение дальнейших исследований на больших выборках, а будущее токолитической терапии β 2-агонистами исследователи связывают с определением генотипа β 2-АР [5].

Выводы

Таким образом, в настоящее время существует мнение, что полиморфизм гена ADRB2, кодирующего β 2-АР, может быть фактором предрасположенности к ряду заболеваний и оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии β 2-агонистами. Считается, что на функцию β 2-АР определенное влияние может оказывать присутствие глицина в 16 и глутамина в 27 аминокислотных позициях. На сегодняшний день существует мнение, что генотип Arg/Arg кодона 16 может выявлять пациентов с риском побочных реакций регулярной терапии бета2-агонистами, а сами пациенты могут быть кандидатами для альтернативной терапии. Выявление этой категории пациентов крайне важно, особенно это касается беременных, которым проводится длительная терапия β 2-агонистами, учитывая, что с использованием β 2-адреномиметиков ассоциирует-

ся высокая частота развития НПР. Для повышения эффективности и безопасности применения β 2-адреномиметиков у женщин с УПБ необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфизма генов β 2-адренорецепторов с целью разработки индивидуализированных подходов их применения с учетом генетических особенностей пациента.

Список литературы

1. **De Heus R, Mol BW, Erwich J-JH, et al.** Adverse drug reactions tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study // *BMJ*. – 2009;338:b744.
2. **Серов В.Н., Тютюнник В.Л.** Тактика лечения угрожающих преждевременных родов // *PMЖ*. – 2008. – Том 16. – № 19.
3. **Palmer C.N.A., Lipworth B.J., Lee et al.** Arginine-16 β 2 adrenergic receptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol // *Thorax*. – 2006. – Vol.61. – p. 940-944.
4. **Landau R, Xie HG, Dishy V, Stein CM, et al.** Beta2-Adrenergic receptor genotype and preterm delivery // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol.187. – P.1294-1298.
5. **Landau R, Michel M.A, Stylianos A.E., Jean-Louis B., et al.** Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor // *Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol.78 (6). – P. 656-663.

Фармакогенетические аспекты антибиотикотерапии внебольничной пневмонии

С.Ш.Сулейманов, О.В.Молчанова, Н.В.Кирпичникова

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск

Несмотря на значительное число антибактериальных средств, увеличение затрат на лечение внебольничной пневмонии (ВП)- отмечается ухудшение её исходов. Кроме этиологии заболевания, уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей эффективность антибиотикотерапии могут определять особенности ацетилирования ксенобиотиков у пациентов.

Цель. Оценить влияние скорости ацетилирования ксенобиотиков у больных на эффективность антибиотикотерапии (АБТ) внебольничной пневмонии.

Материалы и методы

В ходе исследования были определены фенотипы ацетилирования и проанализированы истории болезни 52 взрослых пациентов с ВП. Тип ацетилирования определялся методом Wollenberga в модификации Гребенникова по экскреции изониазида в моче. Все больные были быстрыми ацетиляторами. В зависимости от объема (%) выделения в активном виде принятой дозы изониазида пациенты были разделены на группы: в 1-й показатель составлял $\leq 1\%$ (максимальная скорость ацетилирования), во

2-й – $\leq 2\%$ и в 3-й – $> 2\%$. Максимальная скорость ацетилирования была у пациентов первой группы. Удельный вес пациентов с тяжелым вариантом течения внебольничной пневмонии был сопоставим в группах. Проводилась оценка данных характеризующих эффективность АБТ ВП в группах с различной скоростью ацетилирования ксенобиотиков. Все больные получали амоксициллин/клавулановую кислоту («Амоксиклав»), при тяжелом течении заболевания в сочетании с макролидом («Ровамицин»).

Результаты и их обсуждение

Продолжительность лихорадки в 1-й группе была 3,6 суток, во 2-й – 3,3, в 3-й – 2,5 суток ($p > 0,05$). Продолжительность АБТ у пациентов в 1-й группе составила 13,3 суток, во 2-й – 11,8 суток, в третьей – 9,8 суток. Найдены статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) при сравнении данных 3-й и 1-й групп. Длительность госпитализации у пациентов в 1-й группе составила – 19,3 суток, во 2-й – 17,2 суток, в 3-й – 15,6 суток. Выявлены статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) при сравнении параметров в 1-й и 3-й группах сравнения. За-

тяжелой/осложненный вариант течения ВП в 1-й группе был 33,3% в 3-й группе – 18,8% случаев ($p < 0,05$). Продолжительность антибиотикотерапии у пациентов в 1 группе составила – 13,3 сут., во второй – 11,8 сут, в третьей – 9,8 сут.

Выявлены статистически достоверные отличия ($P < 0,05$) при сравнении указанных данных при «высоком» (3 группа) и «ультра высоким» фенотипе ацетилирования (1 группа больных).

Таблица

**Динамика данных у больных ВП
соответственно особенностям фенотипа ацетилирования**

Группа	N	Длительность лихорадки, сут	Длительность АБТ, сут	Длительность госпитализации, сут
1	12	3,6±0,6	13,3±1,0	19,3±1,5
2	24	3,3±0,4	11,8±0,9	17,1±1,4
3	16	2,5±0,1	9,7±0,7	15,6±0,7

Длительность антибиотикотерапии и госпитализации за рубежом расценивают как один из критериев эффективности лечения.

Выводы

При увеличении скорости ацетилирования ксенобиотиков у больных происходит снижение эффективности АБТ. Требуется дальнейшее рандомизированное исследование с использованием многофакторного анализа.

Сравнительный клинико-экономический анализ применения генерических антигистаминных препаратов II поколения при лечении поллиноза у пациентов Хабаровского края

С.Ш.Сулейманов, В.В.Сулима, Н.В.Кирпичникова

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

Антигистаминные (АГ) препараты занимают одну из ключевых позиций в лечении сезонного аллергического ринита (поллиноза). В последние годы произошло значительное расширение ассортимента данной группы ЛС, за счет воспроизведенных (генерических) АГ препаратов II поколения, что привело к снижению курсовой стоимости лечения и более широкому использованию данной группы лекарств. Вместе с тем появились данные о неоднородности генериков, что в свою очередь поставило вопрос о клинической эквивалентности, взаимозаменяемости и критериях выбора воспроизведенных препаратов. Очевидно, что предпочтение будут иметь лекарственные средства, обладающие наилучшими фармакоэкономическими характеристиками.

Цель. Фармакоэкономический анализ применения генерических антигистаминных препаратов II поколения, для оптимизации лечения сезонного аллергического ринита (поллиноза) у больных Хабаровского края.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 270 человек обоего пола, в возрасте от 18 до

55 лет, (149 женщин (55,2%) и 125 мужчин (44,8%), средний возраст $30,6 \pm 2,7$ года), страдающих (не менее 2-х лет подряд) сезонным аллергическим ринитом, с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены, соответствующие критериям включения в исследование, подписавшие информированное согласие. Все пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на 3 группы и 9 подгрупп по 30 человек в каждой подгруппе, соответственно назначаемым оригинальным и воспроизведенными H1-гистаминоблокаторам: кларитин «Шеринг Плау», зиртек «UCB», телфаст «Aventis», ломилан «Lek», эролин «Egis», кларидол «Шрея», летизен «KRKA», цетрин «Dr.Reddy's lab.», фексадин «Ranbaxy».

При оценке исходных показателей, характеризующих тяжесть течения поллиноза (заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в носу, в глазах, слезотечение, раздражение глаз, а также частоту указанных симптомов), значимых различий между группами выявлено не было.

Заключительная оценка результативности терапии выносилась на основании динамики показателей оценочной анкеты эффективности лечения АГ препара-

тами на 14-й день лечения. Преимуществами анкеты является то, что с ее помощью можно учитывать как выраженность, так и частоту основных симптомов риноконъюнктивита, а также необходимость и частоту применения дополнительной базисной и симптоматической терапии. Кроме того, анкета учитывает наличие и выраженность побочных эффектов лечения АГ препаратами.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа эффективности лечения различными препаратами лоратадина по данным анкетирования оказалось, что достоверного отличия по показателю эффективности АГ препарата (ЭАГП) между кларитином ($67,11 \pm 3,4\%$) и генериком ломиланом ($63,72 \pm 2,56\%$) не выявлено ($p < 0,05$), эффективность воспроизведенных препаратов «Эролин» ($42,32 \pm 3,62\%$) и «Кларидол» ($45,72 \pm 3,51\%$) достоверно ниже ЭАГП «Кларитин» ($p < 0,05$). По коэффициенту побочных эффектов (КПЭ) в группе лоратадина между оригинальным и воспроизведенными препаратами достоверных отличий не выявлено, КПЭ кларитина $2,1 \pm 0,78\%$, ломилана $2,2 \pm 0,88\%$, эролина $2,9 \pm 1,02\%$, кларидола $2,5 \pm 0,67\%$ $p < 0,05$.

При оценке эффективности терапии в группе цетиризина установлено, что на итоговый показатель ЭАГП препарата «Летизен» оказал влияние показатель побочных эффектов. В подгруппе летизена КПЭ ($7,07 \pm 0,68\%$) достоверно превысил аналогичные показатели в подгруппах зиртека ($3,10 \pm 0,76\%$) и цетрина ($3,6 \pm 0,98\%$) ($p < 0,05$). Между показателями побочных эффектов и показателями итоговой эффективности ЭАГП зиртека ($69,74 \pm 2,04\%$) и цетри-

на ($64,45 \pm 2,61\%$) достоверного различия нет ($p < 0,05$), показатель итоговой эффективности препарата «Летизен» ($50,24 \pm 2,29\%$) достоверно ниже эффективности оригинального препарата «Зиртек» ($69,74 \pm 2,04\%$), $p < 0,05$.

По коэффициенту побочных эффектов в группе фексофенадина между оригинальным и воспроизведенными препаратами достоверных отличий не выявлено, КПЭ телфаста $1,97 \pm 0,78\%$, КПЭ фексадина $2,40 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$. В результате анализа коэффициентов эффективности лечения препаратами фексофенадина оказалось, что достоверного отличия по показателю ЭАГП между телфастом ($71,15 \pm 2,71\%$) и генериком фексадином ($64,78 \pm 2,09\%$) не выявлено ($p < 0,05$).

Сравнение затрат на единицу эффективности проводилось после обработки анкет. С точки зрения фармакоэкономики, оптимальным является терапевтический режим с наименьшим показателем «затраты/эффективность».

В группе лоратадина получены следующие коэффициенты затрат на единицу эффективности: для кларитина 13,6 руб., для ломилана 10,9 руб., для эролина 18,7 руб., для кларидола 17,2 руб. Таким образом, при сопоставлении стоимости лечения с полученной эффективностью конкретного препарата наиболее затратными оказались воспроизведенные АГ ЛС с наименьшими показателями клинической эффективности в своей группе. Стоимость лечения САР низкоэффективными генериками в группе лоратадина по сравнению с оригинальным препаратом возрастает при использовании эролина в 1,4 раза (на 27%) и в 1,3 раза (на 21%) при использовании кларидола. Воспроизведенный препарат «Ломилан» показал эффективность, эквивалентную оригиналь-

ному препарату, при этом лечение сезонного аллергического ринита данным лекарственным средством обходится в 1,25 раза (на 20%) дешевле, чем лечение оригинальным препаратом с учетом всех затрат на терапию.

Анализ «затраты/полезность». В качестве критерия полезности учитывалась разница между оценкой КЖ до и после лечения, отражающая величину улучшения КЖ. Оценка проводилась с помощью краткого международного опросника RQLQ.

При анализе «затраты/полезность» в группе лоратадина наиболее выгодным оказалось лечение препаратом «Ломилан», а наиболее затратным – лечение воспроизведенным препаратом «Эролин». В группе цетиризина наименьший индекс улучшения КЖ показан у препарата «Летизен» ($1,36 \pm 0,68$) соответственно самый высокий индекс затрат на единицу полезности (1127,9 руб.). Наиболее благоприятное соотношение затрат для улучшения КЖ пациента с сезонным аллергическим ринитом в группе цетиризина, показал препарат «Цетрин» (492,4 руб.). Стоимость лечения оригинальным

препаратом «Зиртек», с учетом прямых и непрямых медицинских затрат из расчета 2-х недельного курса выше в 1,5 раза по сравнению со стоимостью лечения воспроизведенным препаратом «Цетрин». В группе фексофенадина достоверных отличий индекса улучшения КЖ, а также затратных коэффициентов полезности оригинального и воспроизведенного препаратов не выявлено.

Выводы

Комплексный клиничко-экономический анализ выявил равнозначность зиртека и цетрина, кларитина и ломилана, телфаста и фексадина по эффективности и безопасности. Кроме того, генерические антигистаминные препараты II поколения «Цетрин», «Ломилан» и «Фексадин», имеют более низкие индексы затрат на единицу эффективности и единицу полезности, по отношению к оригинальным препаратам, что создает возможность более широкого применения данных лекарственных средств в практике лечения поллиноза.

Комплексная программа по безопасности комбинированной фармакотерапии

Р.Д.Сюбаев, Т.А.Гуськова, М.В.Журавлева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Одной из важнейших проблем персонализированной медицины является безопасность комбинированной фармакотерапии и снижение риска токсикологического взаимодействия лекарственных средств (ЛС) при практически неограниченном разнообразии возможных сочетаний препаратов у отдельных больных, страдающих несколькими заболеваниями. Актуальность проблемы обусловлена значительной долей осложненных фармакотерапии, которая принадлежит комбинациями ЛС, широким распространением лечебных схем комбинированной терапии индивидуальных нозологий и большим количеством препаратов на основе фиксированных комбинаций ЛС [1]. Отсутствие адекватного научного подхода к оценке безопасности лекарственного взаимодействия привело к фактическому дефициту доказательной информации не только для спонтанных комбинаций полипрагмазии, но даже и для специально создаваемых фиксированных или нефиксированных комбинаций.

Цель. Разработка комплексной мультидисциплинарной программы по обеспечению безопасности комбинированной фармакотерапии.

Материалы и методы

Анализ теории, современной экспериментальной и клинической практики исследования лекарственного взаимодействия; отечественных и зарубежных методических документов, опыта экспертизы материалов по безопасности ЛС; математическое моделирование многокомпонентных комбинаций, применение аналитических алгоритмов прогнозирования риска взаимодействия с использованием результатов собственных исследований и литературных данных для разработки универсальной научной концепции оценки риска и профилактики опасных эффектов лекарственного взаимодействия (фрагмент диссертационной работы Р.Д.Сюбаева).

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования позволили сформулировать универсальный методологический подход к оценке безопасности комбинированного применения ЛС на основе гомеостатической теории с принципиальным выводом об уникальности свойств конкретной комбинации ЛС, предопределенности непрогнозиру-

емых «истинных» эффектов взаимодействия, зависящих как от состава, так и от дозового соотношения ЛС в комбинации. Определены наиболее важные механизмы лекарственного взаимодействия и факторы риска, имеющие принципиальное значение для концепции в целом и предлагаемых алгоритмов анализа. Подчеркнуто принципиальное значение собственно токсикодинамического взаимодействия на уровне гомеостатической системы органа-мишени, отличного от фармакокинетического механизма. Получено математическое подтверждение прогрессирующей фармакодинамической и токсикодинамической аморфности комбинаций, содержащих более 3-х компонентов [2]. Разработана инструкция по доклинической оценке безопасности комбинаций ЛС, включающей два взаимосвязанных сегмента: прогнозирование и экспериментальное изучение комбинации сравнительного дизайна, позволяющего определить эффекты лекарственного взаимодействия. Прогнозирование основано на анализе имеющихся сведений о безопасности аналогичных комбинаций и всей доступной информации о свойствах одновременно применяемых ЛС, имеющих прямое или косвенное отношение к возможному токсикологическому взаимодействию. Результатом прогнозирования является предварительная оценка риска токсикологического взаимодействия и определение «ожидаемого профиля токсичности комбинации». Предлагаемое прогнозирование не заменяет экспериментальной и клинической оценки безопасности комбинаций ЛС, а лишь служит обоснованием оптимизации программы доклинического токсикологического изучения или возможности клинического применения комбинации ЛС при допустимом уров-

не риска токсикологического взаимодействия. Принципиальное отличие разработанной методологии от зарубежных рекомендаций заключается в ограничении роли прогнозирования для характеристики безопасности комбинированных препаратов или комбинаций отдельных ЛС [3,4,5]. Эти ограничения распространяются, в первую очередь, на безрецептурные препараты и препараты, предназначенные для широкого медицинского применения для лечения и профилактики, включая безрецептурные препараты, препараты для применения в педиатрии, при беременности. Полноценное экспериментальное и клиническое исследование в настоящее время является действительной доказательной базой безопасности комбинаций ЛС. Экспериментальные доклинические исследования включают стандартные методы изучения общетоксического действия и специфических видов токсичности (мутагенности, репротоксичности, иммунотоксичности, канцерогенности). Особое значение на доклиническом этапе имеют исследования токсических эффектов, мониторингирование которых затруднено в клинике. Оценка возможного фармакокинетического взаимодействия играет ключевую роль, как при прогнозировании безопасности, так и на этапах доклинического и клинического изучения сочетанного использования ЛС. Разработанная комплексная программа по обеспечению безопасности комбинированной фармакотерапии включает следующие основные направления: 1) Методические рекомендации по доклиническим и клиническим исследованиям, обеспечивающим создание новых рациональных комбинаций ЛС. 2) Использование алгоритмов и прикладных компьютерных программ по прогнозированию взаимодействия (фар-

макокинетического, токсического, фармакологического). 3) Создание единой базы данных по эффектам взаимодействия актуальных и случайных взаимодействий не только для 2-компонентных, но и для многокомпонентных комбинаций. 4) Применение системы скрининговых экспериментальных и специальных клинических исследований для оценки безопасности лекарственного взаимодействия комбинированных препаратов и/или актуальных комбинации, в т.ч. для ревизии номенклатуры ЛС и сравнительной оценки безопасности применяемых стандартов лечения. 5) Внесение изменений и/или дополнений в информационные стандарты ЛС (информация в инструкции о взаимодействии с другими ЛС и т.п.). 6) Мониторинг актуальных взаимодействий на постмаркетинговом этапе с разработкой планов управления рисками при медицинском применении комбинаций ЛС (Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств). 7) Фармакоэкономические исследования комбинированной фармакотерапии. 8) Включение специальных циклов в программы обучения и повышения квалификации. 9) Иные теоретические и прикладные аспекты.

Выводы

Разработанная комплексная программа направлена на решение разносторонних аспектов безопасности комбинированной фармакотерапии, имеющей актуальное медицинское и социальное значение.

Список литературы

1. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств (под ред. *М.А.Пальцева, В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко*). М.: АстраФармСервис. 2004.
2. *Гуськова Т.А., Слюбаев Р.Д.* Влияние комбинаторного фактора на достоверность теоретического прогноза эффектов многокомпонентного токсикологического взаимодействия // Токсикологический вестник. – 2003. – № 4. – С.2-11.
3. *Слюбаев Р.Д.* Гармонизация подходов к доклинической оценке безопасности лекарственного взаимодействия // III съезд токсикологов России 2-5 декабря 2008 г., тезисы докладов. – С.528-529.
4. Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations. FDA, CDER, March 2006.
5. Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products London, 24 January 2008 (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/258498/2005).

Вынужденная постоянная полипрагмазия и риск побочных реакций у больных сахарным диабетом типа 2

И.В.Терещенко, Ю.А.Грачёва, П.Е.Каюшев

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А.Вагнера, Пермь

Как правило, сахарный диабет 2-го типа (СД2) возникает на фоне метаболического синдрома (МС) и сочетается с гипертонической болезнью, атеросклерозом, ИБС, ожирением, подагрой, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и т.д. Требуется постоянная медикаментозная терапия каждой патологии, больным СД2 приходится лечиться у разных специалистов, и возникает вынужденная постоянная полипрагмазия.

Цель. Проанализировать влияние длительной полипрагмазии на организм больных СД2, оценить состояние печени и почек, выявить риск побочных реакций.

Материалы и методы

Проведено углублённое общеклиническое обследование 109 больных в возрасте 50-78 лет с СД2 и МС, проявляющимся, абдоминальным ожирением II степени, гипертонической болезнью, нарушением липидного, а во многих случаях и пуринового обмена. Оценивали в динамике гликемию натощак и постпрандиальную, уровень в крови С-пептида, гликированный гемоглобин (глиНВА1с), показатель инсулинорезистентности

НОМА IR, липидограмму, уровень билирубина, ферментов АЛТ, АСТ, ГТП, щелочную фосфатазу, креатинина, мочевины, белка крови, клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию. Контролировали в динамике протеинурию и микроальбуминурию, мочевой осадок. Проводили кардиологическое обследование, УЗИ печени, желчного пузыря, панкреас, почек. Все наблюдаемые больные постоянно получали ≥ 5 лекарственных препаратов в день (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, иАПФ, тиазидные мочегонные, статины, ацетилсалициловую кислоту, антиангинальные, а также курсами – β -адреноблокаторы (38 чел. получали постоянно), антиаритмические, антибиотики и др.). У 52 чел. (1-я группа) длительность полипрагмазии ≥ 10 лет (наибольшая – 16 лет), у 57 чел. давность СД2 и полипрагмазии ≤ 2 лет (2-я группа). Инсулинопотребность возникла у 24 больных 1-й группы.

Результаты и их обсуждение

У всех больных СД2 был в состоянии субкомпенсации с периодами декомпенсации и непродолжительной компенсации (выяснено из амбулаторных карт): глиН-

вA1c у больных 1-й группы $8,9 \pm 1,1$ %, у больных 2-й группы $8,5 \pm 1,2$ %. Уровень C-пептида и показатель НОМА IR достоверно повышены у больных 2-й группы. По степени ожирения группы не отличались: соответственно ИМТ $34,8 \pm 4,6$ кг/м² и $33,9 \pm 3,9$ кг/м². Индивидуальная непереносимость медикаментов встречалась в анамнезе у наблюдаемых больных обеих групп в одинаковой частоте случаев (чаще всего не переносили бигуаниды из-за диспепсических нарушений, причём не удавалось добиться адаптации к лечению метформин). Такие препараты сразу же отменялись. Поскольку печень является основным органом, осуществляющим метаболизм лекарственных препаратов, мы сравнили её состояние у больных с большой давностью полипрагмазии и при небольшой давности СД2 и полипрагмазии. Вирусный гепатит был исключён. Токсический лекарственный гепатит не обнаружен ни в одном случае, но жировая болезнь печени (ЖБП) была у 100% наблюдаемых больных, т.е. не зависела от полипрагмазии, а обусловлена нарушением углеводного обмена. Течение ЖБП было волнообразное: ухудшение в периоды декомпенсации СД2. Тогда же у некоторых больных возникал цитолитический синдром: повышался уровень АЛТ, АСТ, ГГТ в крови. Уровень билирубина был в норме у всех больных. Течение ЖБП у больных СД2 доброкачественное, процесс обратим, если удавалось компенсировать углеводный обмен, несмотря на продолжающуюся полипрагмазию. Холестатический синдром выявлен в $\approx 1/3$ случаев. Размеры печени были увеличены без существенных отличий у больных обеих групп. По данным УЗИ печени, превалировало увеличение левой доли. Желчно-каменная болезнь и холецистэктомия в анамне-

зе встречались не чаще, чем в популяции (16 больным во время оперативного вмешательства проводили морфологическую оценку печени; ЖБП подтверждена). Гиперхолестеринемия до лечения статинами зарегистрирована в 100% случаев. На фоне лечения статинами уровень холестерина становился нормальным; при прекращении лечения у всех наблюдался феномен «отмены» с резким подъёмом уровня холестерина в крови; переносимость статинов была хорошей. Следует обратить внимание, почки – основной орган экскреции тех лекарственных средств, которые назначались наблюдаемым больным СД2, а также метаболитов этих препаратов: активная секреция канальцами сульфаниламочевины, метформина, гипотиозида, ацетилсалициловой кислоты, иАПФ, нитратов, β -адреноблокаторов. Случаев острого лекарственного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) в процессе лечения у наблюдаемых больных не наблюдали ни в одном случае. Проведённое обследование почек не позволило выявить хронический ТИН (не было классической симптоматики). Достоверно чаще нефропатии были у больных 1-й группы: микроальбуминурия у $1/3$ больных этой группы, протеинурическая стадия диабетической нефропатии выявлена у 4 больных. Повышение уровня креатинина и мочевины в крови, снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции наблюдали также у 4 больных 1-й группы с инсулинопотребностью. У больных 2-й группы ХПН зарегистрировано не было. Хронический пиелонефрит и бессимптомная бактериурия встречались у $\approx 1/2$ больных обеих групп. Возможно, диабетическое и/или инфекционное поражение почек маскировало токсическую лекарственную нефропатию.

Нередко специалисты, планируя лечение смежной патологии у больного СД2, недостаточно уделяли внимания на то, как выбранный препарат повлияет на углеводный обмен, течение СД2, его осложнения. Так, из гипотензивных препаратов почти всем пациентам назначался гипотиазид, который, как известно, токсичен для инсулярного аппарата (В.Г. Кукес, 2008), а также из-за гипокалиемии ухудшает течение СД2, усугубляет нарушение пуринового обмена. По данным амбулаторных карт наблюдаемых больных, в процессе лечения гипотиазидом контроля уровня калия и мочевой кислоты у больных не проводили. Кроме того, отдельным наблюдаемым пациентам при высокой артериальной гипертензии гипотиазид назначался в больших дозах (до 100 мг/сут.). Это может спровоцировать развитие гиперосмолярной комы. В своей практике мы имели 2 таких случая. Нередко (n=55) для снижения артериального давления необоснованно применялись β -адреноблокаторы, хотя у больных СД2 даже селективные β -адреноблокаторы могут вызывать скрытые гипогликемии, увеличение массы тела, усугублять гиперхолестеринемию. Во многих случаях гипотензивные препараты с нефропротективным действием (и-АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов) нерационально заменялись β -адреноблокаторами. Таким образом, обсуждая полученные результаты, важно отметить, что больные СД2 переносят длительную полипрагмазию

вполне удовлетворительно. Объяснить это явление пока не удалось. Очевидно, у больных СД2 имеются протективные факторы. Так, доказано нефропротективное действие С-пептида (J. Wahren, 1998; E. Haupt, 2001, и др.). Известно, при СД2 гиперС-пептидемия выражена длительно, вплоть до момента развития инсулинопотребности.

Выводы

1. Переносимость постоянной (пожизненной) полипрагмазии у больных СД2 в сочетании с МС, сердечно-сосудистой патологией оказалась удовлетворительной.
2. Основные органы метаболизма и элиминации лекарственных ксенобиотиков – печень и почки – страдают у больных СД2 главным образом не из-за полипрагмазии, а из-за нарушений углеводного обмена.
3. Поскольку невозможно избежать полипрагмазии при лечении больных СД2 с кардиальной и другой патологией, необходим рациональный выбор лекарственных препаратов, не нарушающих углеводный обмен и не ухудшающих течение СД2.
4. Если имеется возможность замены тиазидных мочегонных и β -адреноблокаторов другими препаратами, целесообразно у больных СД2 их не применять из-за неблагоприятного влияния на углеводный.

Индивидуальный подход к диагностике и лечению хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации

А.С.Федоренко, Л.Б.Гайковая, П.М.Лукьянова,
А.Т.Бурбелло, А.В.Елисеев

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

Хронические инфекционно-воспалительные заболевания (ХИВЗ) различной локализации определяются в популяции в 60-70% случаев, при этом количество обострений варьирует достаточно широко – от 2 до 12 раз в год в зависимости от природы этиологического фактора (вида микроорганизма) и от иммунологического статуса пациента.

Диагностика хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в амбулаторных условиях ограничивается данными клинического анализа крови, температурной реакцией. При проведении бактериологических исследований биологического материала (посев крови, посев гнойного отделяемого, посев мочи и т.д.) процент выявления возбудителя достаточно низкий. В зависимости от частоты обострений пациенты с ХИВЗ получают от 3 до 10 курсов антибактериальной терапии. В этих условиях особо остро встает проблема идентификации возбудителя, т.к. полностью опираться на данные литературы об определении «возможного возбудителя» при подборе антибактериальных средств не всегда целесообразно. Назначение эмпирической антибактериальной терапии без определения возбудителя не всегда эффективно

и не приводит к полной эрадикации микроорганизма.

Известно, что одним из проявлений вторичных иммунодефицитов является развитие хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов. По данным литературы для полной эрадикации возбудителя важен не только индивидуальный подбор антибактериальных средств, но и оценка состояния иммунной системы организма.

Таким образом, для индивидуально-го подбора лекарственной терапии пациентов с ХИВЗ различной локализации важными диагностическими факторами являются выявление возбудителя и определение иммунного статуса.

Цель. Разработать индивидуальный подход к диагностике и лечению хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации.

Материалы и методы

Амбулаторные пациенты с ХИВЗ различной локализации, контрольная группа. При обследовании использованы стандартные клинико-лабораторные методы, микробиологические методы (традиционные бактериологические мето-

ды; экспресс микроскопия и посев лейкоцитарного слоя крови по методу Каргальцевой Н.М.), иммунологические методы [параметры гуморального иммунитета: уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); неспецифического иммунитета (РТМЛ с ФГА, спонтанная (СМ) и индекс миграции (ИМ), фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), НСТ-тест); и клеточного иммунитета (определение субпопуляций лимфоцитов на проточном цитометре «Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США»), исследование интерферонового статуса (содержание общего интерферона, продукция α/β и γ интерферона)].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета описательной статистики Microsoft Excel 2007. Статистические данные представлены в виде $M \pm \delta$ - для параметрических данных, Me [25,75 процентиля] – для непараметрических.

Результаты и их обсуждение

В исследование включено 66 человек, из них 36 пациентов с ХИВЗ различной локализации, 30 – здоровые лица (10 – бактериологический контроль, 20 – иммунологический контроль). Средний возраст пациентов 39,7±14,8 лет. Преобладают женщины - 26 человек (72%). По длительности заболевания: менее 1 года – 9 пациентов (25%), от 1 до 5 лет – 16 человек (44,5%) и от 5 до 10 лет – 11 (30,5%). По нозологии: заболевания ЛОР органов и дыхательных путей – у 22 человек (61%), заболевания кожи и мягких тканей – 9 пациентов (25%), заболеваний сердца и сосудов – 2 (5,6%), лихорадка неясной этиологии – 3 (8,4%). При традиционном бактериологическом исследо-

вании в большинстве случаев был получен отрицательный результат (флора не выявлена/посев стерилен). При микроскопии лейкоцитарного слоя крови нами в 88% случаев выявлена бактериемия, в 12% случаев кандидемия. Микроскопия лейкоцитарного слоя крови позволила обнаружить Грам «+» и Грам «-» флору (кокки и палочки); грибы рода *Candida*, а при исследовании лейкоцитарного слоя крови люминисцентным и флюоресцентным методами выявить бактериоиды. Нами установлено, что при увеличении частоты обострений и длительности заболевания возрастал процент выявления у пациентов с ХИВЗ микст-инфекции (Грам «+», Грам «-» флора, бактериоиды, грибы). На основании выявленных возбудителей каждому пациенту индивидуально подбирали антибактериальные препараты, режим их дозирования и длительность применения. После проведенного курса лечения при повторной контрольной микроскопии лейкоцитарного слоя крови у большинства пациентов была достигнута эрадикация возбудителя, лишь в некоторых случаях потребовался повторный курс антибактериальной терапии.

При анализе иммунологических показателей обнаружено, что, у большинства пациентов с ХИВЗ (64%) имелись изменения в неспецифическом звене иммунитета (изменение миграционной активности лейкоцитов (СМ 1,75±0,74; ИМ 50,7±23,8), фагоцитарной способности нейтрофилов (ФЧ 53,6±17,7; ФИ 3,1±1,4); микробицидной активности НСТ-тест 15,6±9,8). При оценке клеточного иммунитета у 47% пациентов выявлены изменения: В cells отн. 11,8±4,4, абс. 0,2±0,1; Т-cells отн. 73,0±7,0, абс. 1,5±0,4; Т-helpers отн. 46,2±6,1, абс. 0,96±0,24; Т-cytotox отн. 25,7±7,1, абс. 0,54±0,21; NK-cells отн. 12,7±4,4, абс.

$0,3 \pm 0,1$; T-NK cells отн. 4,5 [2,2;6,4], абс. 0,09 [0,04;0,13]; T active. late отн. 2,5 [1,0;4,5], абс. 0,05 [0,02;0,07]; IR $1,9 \pm 0,6$; HLA-DR+CD3- отн. $12,1 \pm 3,8$, абс. $0,3 \pm 0,1$. При этом установлена зависимость выраженности изменений клеточного иммунитета и длительности заболевания.

В гуморальном звене иммунитета у 50% пациентов выявлены изменения: ЦИК $60,8 \pm 25,8$; IgA $2,17 \pm 0,99$; IgM $1,6 \pm 0,7$; IgG $11,6 \pm 4,1$. У 4 пациентов обнаружено снижение продукции интерферона α/β и γ при нормальном содержании уровня общего интерферона. Такие изменения свидетельствуют о хроническом вялотекущем процессе. Всем пациентам в зависимости от изменений иммунного статуса была подобрана иммуномодулирующая терапия, кроме того им были назначены витамины. В качестве противовоспалительных средств пациенты с ХИВЗ получали омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. При контрольном исследова-

нии иммунного статуса, в некоторых случаях, проводимая иммунокорригирующая терапия не привела к полной нормализации параметров иммунограммы. Вероятно, таким пациентам необходима дополнительная более длительная иммуномодулирующая терапия.

Выводы

1. У пациентов с ХИВЗ различной локализации при микроскопии лейкоцита крови выявлена Грам «+», Грам «-» микроорганизмы, бактериоиды и грибы и в некоторых случаях микст инфекции
2. При оценке иммунного статуса обнаружены нарушения в неспецифическом, гуморальном и клеточном звеньях иммунитета
3. Индивидуальный подбор антибактериальной и иммунокорригирующей терапии значительно уменьшает количество рецидивов ХИВЗ различной локализации и увеличивает продолжительность ремиссии.

От прикладных фармакокинетических исследований – к внедернию персонализированной фармакотерапии в реальную клиническую практику

Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, Т.М.Григорьева, Ю.В.Лунева, А.А.Степченко, А.А.Корнилов, В.Н.Валюкевич

Курский государственный медицинский университет, Курск

Назначая тот или иной препарат конкретному пациенту, клиницист всегда стоит перед двумя вопросами: какой эффект от проводимого лечения следует ожидать, и какова вероятность развития у пациента нежелательных лекарственных реакций. Особенно это касается медикаментозного вмешательства у больных с социально-значимыми заболеваниями, поскольку в большинстве случаев лечение у них осуществляется неопределенно долго. Представляется очевидным, что заблаговременное определение индивидуальных различий действия лекарственных средств у пациентов является одним из эффективных направлений оптимизации проводимой фармакотерапии. Применение относительно дешевого, необременительного для врача и пациента метода определения фенотипа окислительного метаболизма по показателям фармакокинетики препарата-маркера может позволить оптимизировать терапию многих заболеваний лекарственными средствами, имеющими сходные фармакометаболические пути в организме. С целью повышения качества лекарственной терапии в лечебно-профилактических учреж-

дениях первичного звена в течение последних лет нами изучались возможности прогнозирования лечебного эффекта препаратов путем определения фенотипа окислительного метаболизма с использованием фармакокинетических параметров препарата-маркера эуфиллина (аминофиллина). В качестве модельных заболеваний были взяты язвенная болезнь и ишемическая болезнь сердца с гиперлипидемией.

Материалы и методы

Исследование фармакологического эффекта в группах больных проводили простым слепым рандомизированным методом. Период полувыведения тест-препарата устанавливали путем определения его концентрации в слюне методом высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии на аппарате «Милихром» (РФ) в течение суток после его перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров на основании одночастевой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка.

Результаты и их обсуждение

В группах больных с ведущими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (на моделях ишемической болезни сердца с гиперлипидемией и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки)

было получено тримодальное распределение больных по скорости окислительного метаболизма.

У пациентов, страдающих язвенной болезнью (120 больных – 78 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, средний возраст $33 \pm 10,5$ лет), были получены следующие результаты (табл.).

Таблица

Распределение больных язвенной болезнью по скорости окислительного метаболизма в зависимости от клинического эффекта омепразола (* – $< 0,05$)

Синдромы заболеваний	Фенотип окислительного метаболизма		
	«быстрый» n=54	«медленный» n=47	«очень медленный» n=19
	1	2	3
Болевой, дни	$4,8 \pm 1,2$	$2,2 \pm 1,0^{*1}$	$1,8 \pm 1,1^{*1}$
Диспепсический, дни	$5,1 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,4^{*1}$	$2,1 \pm 1,2^{*1}$
Диспепсический, баллы	$5,3 \pm 1,7$	$4,6 \pm 1,5^{*1}$	$4,4 \pm 1,3^{*1}$

Сопоставление сроков купирования основных симптомов с исходными показателями окисления выявил следующие закономерности: в группе больных с быстрым фенотипом окисления прием омепразола в дозе 40 мг/сут приводил к значительно позднему развитию клинического эффекта по сравнению с группой медленного фенотипа окисления. У пациентов с очень медленным фенотипом окисления в первые же дни появились такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение, сонливость.

У больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидемией (121 пациент

в возрасте от 42 до 60 лет ($53,3 \pm 4,8$), среди них мужчин – 47 (55,3%), женщин 38 (44,7%) было получено следующее распределение по фенотипу окислительного метаболизма (рис.).

В обеих группах вмешательства был выявлен меньший гипохолестеринемический эффект ($p < 0,05$) по основным показателям липидного спектра среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей». Так, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг/сут в те-

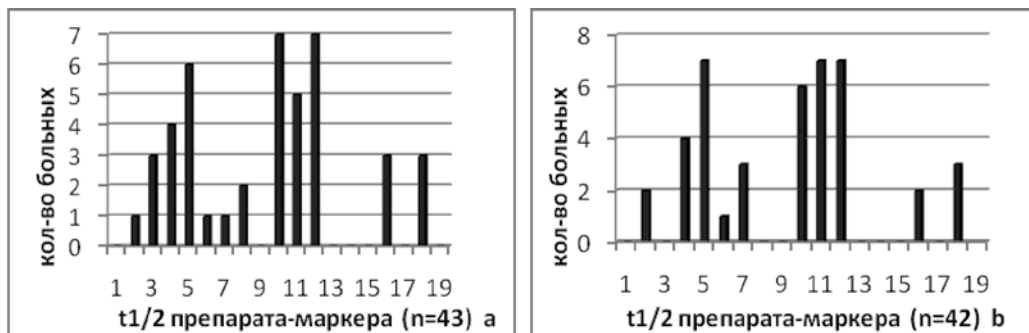


Рис. 1. Гистограмма распределения больных ИБС, находившихся на фармакотерапии симвастатином (а) и аторвастатином (б), по величине периода полувыведения амиофиллина.

чение 8 недель, составило - у быстрых «метаболизаторов» - $19,9 \pm 2,1\%$, у медленных - $33,1 \pm 2,1\%$, у очень медленных - $37,0 \pm 2,3\%$. В группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение 8 недель, эти показатели составили: $24,3 \pm 1,6\%$; $33,1 \pm 2,4\%$ и $39,0 \pm 1,6\%$ соответственно. У 4,7% пациентов с очень медленным фенотипом окисления прием симвастатина в дозе 20 мг/сутки через месяц фармакотерапии сопровождался гепатотоксической реакцией.

Выводы

При быстром фенотипе окисления средние дозы препаратов могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженный клинический эффект. Очень медленный фенотип окислительного метаболизма позволяет предполагать возникновение нежелательных лекарственных реакций при достаточном клиническом эффекте, в связи с чем суточная доза препарата может быть уменьшена. В заключение сле-

дует отметить, что хотя предложенный апробированный подход является менее затратным и более удобным, чем прямые фармакокинетические и фармакогенетические тесты, он все же не столь дешев и требует дополнительных усилий и затрат для внедрения в условиях реальной клинической практики.

Список литературы

1. **Арчаков, А.И.** Цитохромы P450, лекарственная болезнь и персонафицированная медицина. Часть I / А.И.Арчаков, А.В.Лисица, Н.А.Петушкова, И.И.Карузина // Клин. Медицина. – 2008. – №4. – с. 4-8.
2. **Кукес, В.Г.** Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г.Кукес, С.В.Грачев, Д.А.Сычев, Г.В.Раменская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
3. **Мищенко, Е.В.** Фармакоэкономическое обоснование применения омепразола при язвенной болезни / Е.В.Мищенко, Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин / Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье». Курск, 2003. – № 4. – С. 65-68.

Место психотропной терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, проспективное наблюдение

Н.П.Чернущ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Вопрос сохранения психологического здоровья у больных с ХГС, в настоящее время, приобретает особую значимость и социальную направленность. Одной из причин такой настороженности является высокая встречаемость у этих пациентов - депрессии или тревоги, в качестве первичной личностной реакции на заболевание: от 34 до 53% по данным Janke E.A., McGraw S с соавт., 2008. Это значительно превышает аналогичные показатели у пациентов с СРК (Никитина А.О., 2008; Lotakul M, Saipanish R, 2009), у которых облигатным является наличие невротических расстройств, проявляющиеся синдромом соматоформной вегетативной дисфункции. Выявленная депрессия или тревога у пациента с ХГС является противопоказанием к ИФТ. В таких случаях назначаются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), имеющие в своей основе глицирризиновую кислоту (1,3), которые не только повышают вероятность ответа на ИНФ – терапию, но также достоверно уменьшают риск развития ГЦК у этих больных (2). Однако, даже проведенная ИФТ не дает полного спокойствия пациенту с ХГС, т.к. результат лечения не всегда предсказуем.

Так, по данным Shindo M., с соавт., 1992; Saracco G, с соавт., 1993 и Castillo I., с соавт., 1994 ремиссия ХГС по биохимическим и гистологическим маркерам может сохраняться в течение длительного времени, хотя при этом может сопровождаться невысоким уровнем РНК ХГС в крови. И наоборот, несмотря на отрицательные результаты ПЦР после лечения (обычно сохраняющиеся недолго), может развиваться рецидив (5).

Цель. Изучить место и длительность психотропной терапии в формировании психосоматической адаптации и компенсации к заболеванию у больных с ХГС.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находятся 9 пациентов (мужчин – 5, женщин – 4; в возрасте от 38 до 62 лет) с ХГС, в течение 1,6 лет; у которых, при выявлении ХГС, имелись два противопоказания для ИФТ: повышенное содержание Нв: $161 \pm 1,08$ г/л и депрессия, подтвержденная психометрическим исследованием. При ПЦР диагностике: генотип 1-го типа определялся у 4 (44%), второго – у 2 (22%) и третьего – у 3 (36%) человек.

В среднем вирусная нагрузка составила более 2 00 тыс. копий и расценивалась, как высокая; биохимические показатели крови, такие как АсАТ и АлАТ превышали норму в 5,5 и 4,5 раза; ГГТП: в 2,6 раз; трансферритин – в 2 раза; ферритин: – в 2,2раза; у всех пациентов исследовался ген гемохроматоза (С282У/Н63D) были получены отрицательные результаты; ФИБРО МАКС ТЕСТ составил 3,52 (норма = 0). По эластографии: степень фиброза определялась как F3-4 ст.

Психодиагностическое обследование включало в себя тест ММРІ, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, опросник CES-D.

Фоновая терапия проводилась отечественным препаратом фосфоглив (обладающим гепатопротективным эффектом и влияющим на величину вирусной нагрузки, за счет глицирризина, входящего в состав препарата): лечение начинали с в/в введения препарата по 5,0 г × 2 раза/неделю, в течение 12 недель, далее пациент переводился на капсульную форму препарата – 2 капсулы 3 раза в день, в целом курс лечения составил 36±4 недели, который проводился два раза без перерыва. В настоящее время лечение не закончено, ведется динамическое наблюдение за пациентами. Психосоматическая адаптация на первом этапе создавалась психотропными препаратами: пиразидолом (в дозе 25 мг три раза в день) – для коррекции депрессии; афобазолом (в дозе 10 мг три раза в день) – тревоги. Длительность приема препарата обуславливалась психоэмоциональным состоянием пациента и проводилась под контролем психометрического тестирования; на втором этапе – проводилась реконструктивно – личностная психотерапия. Маркерами контроля

токсичности психотропных препаратов являлась динамика биохимических показатели (γГТП, АлАТ и АсАТ) с и без приема психотропных препаратов.

Результаты и их обсуждение

По данным теста ММРІ у пациентов с ХГС определялась тревожная депрессия: имелось повышение профиля на второй шкале ($T_2 = 64,2 \pm 1,5$), с умеренным снижением на девятой ($T_9 = 31 \pm 4,3$) и повышением на нулевой шкалах ($T_0 = 70,0 \pm 5,2$); такая форма профиля указывала о высоком уровне тревоги, сочетающиеся с явлениями депрессии. В жалобах больных превалировала тревога за состояние своего здоровья, страх, повышенная раздражительность и в то же время не было желаний, перестали испытывали удовольствие от жизни, отмечали снижение активности, легко возникало чувство вины. На фоне лечения пиразидолом отмечалось достоверное снижение профиля по основным шкалам 2 [до $T_2 = 49,5 \pm 2,5$ балла; против $T_2 = 64,2 \pm 1,5$; $p < 0,0001$] и 7 [до $T_7 = 48,0 \pm 3,0$; против $T_7 = 70,0 \pm 5,2$; $p < 0,0001$] и повышение по 9 шкале [до $T_9 = 52,3 \pm 3,3$, против $T_9 = 31 \pm 4,3$, $p < 0,0001$] по тесту ММРІ, что отражало снижение уровня депрессивных расстройств и уменьшение тревоги, свидетельствуя о достижении психологической адаптации пациентов. Положительная динамика подтверждалась тестом CES-D: $9,6 \pm 2,5$ балла (при норме <5 баллов) против $29 \pm 3,2$ баллов; у 6 больных (67%) через 2,5 месяца на фоне приема пиразидола, у 3-х – к 4 месяцу. Психотропная терапия не ухудшила биохимические маркеры гепатита, а, наоборот, отмечалась медленная положительная динамика и к концу первого этапа лечения (к 9-му месяцу) на фоне те-

рации фосфоглимом: показатели АсАТ и АлАТ улучшились до 3,5-х норм против исходного превышения нормы в 5,5 и 4,5 раз, $p < 0,001$; ГГТП: превышали норму в 1,6 против 2,6 раз, $p < 0,001$; показатели трансферритина и ферритина – нормализовались.

Начало второго курса терапии фосфоглимом характеризовалось переводом наших пациентов на индивидуальную личностно-ориентированную психотерапию. Состояние пациентов постепенно стабилизировалось до значительного улучшения. К концу второго этапа показатели АсАТ и АлАТ продолжали улучшаться и превышали норму только в 2,3 раза против 3,5 раза, $p < 0,001$; и ГГТП до 1,4 раз против 1,6 раз, $p < 0,05$, по сравнению с аналогичными результатами полученными после первого курса лечения. Показатели трансферритина и ферритина оставались в пределах нормы. Средний показатель вирусемии РНК ХГС в Ig уменьшился с $4,8 \pm 1,3$ до $2,8 \pm 0,8$, $p < 0,001$. Однако, данные результаты требуют дальнейшего наблюдения и изучения, т.к. «...у пациентов с ХГС может регистрироваться неустойчивая вирусемия» по данным Lotakul M, Saipanish R, 2009; Bruchfeld A, Lindahl с соавт., 2002. По данным эластографии 1 (11%) пациент прошел из стадии F_{3,4} в стадию F₃. Таким образом, по критериям успешного лечения ХГС у всех наших больных имеется положительная динамика.

Итак, все наши пациенты узнали о своем заболевании случайно. И, заболевание, как выяснилось, у них находилось в активной фазе, т.к. уже имелись биохимические и морфологические изменения в печени. Первичная реакция личности на заболевание была шоковая, проявившиеся депрессивными реакциями в

эмоциональной сфере личности. Фактически, начало заболевания или обострение ХГС можно рассматривать как фазу психосоматической дезадаптации у пациентов. Проводимая психотропная терапия на первом этапе уменьшила выраженность сенситивного (чувственно-го) компонента внутренней картины болезни у личности. Так как в этот период болезни у пациента было суженое мышление, в достаточно выраженной форме, проявляющиеся в негативном мышлении и страхом пред смертью. Психотропная терапия подготовила пациентов к восприятию информации, переосмыслению создавшейся ситуации, к изменению внутренней картины заболевания, и как результат, сформировалась психосоматическая адаптация и компенсация к заболеванию. Однако, адаптация и компенсация сформировалась неполная. Неполнота эта заключается в том, что у этих пациентов, с нарастанием органической дефективности печени, суживается её адаптационный коридор. Клинически это проявляется в том, что минимальные стрессорные воздействия могут вызывать выраженные дезадаптационные процессы в висцеральной системе – печени, проявляющиеся ухудшением биохимических маркеров гепатита. Что мы и наблюдали у наших пациентов (колебания биохимических показателей в сторону их ухудшения при длительном пропуске психотерапевтических сессий или утяжеления психического состояния, обусловленного внешними факторами), поэтому точечные и/или курсовые приемы афобазола или пиразидола, в зависимости от реакции тревоги или депрессии периодически назначались нашим пациентам. Обнаружение данного феномена имеет практическое значение – важность психотропной и адаптационной те-

рапии у больных с ХГС не уменьшается, а напротив, возрастает.

Выводы

Итак, нормализация психоэмоционального состояния способствует формированию психосоматической адаптации и компенсации у пациентов с ХГС к заболеванию и повышает эффективность лечения фосфогливом и в тоже время постоянный прием и проведение схем лечения фосфогливом также снижает тревогу у пациентов.

Список литературы

1. **Никитин И.Г.** Гепатопротектор: мифы и реальные возможности // Фарматека. 2007;13:14-8.
2. **Сторожаков Г.И., Байкова Е.И., Никитин И.Г и др.** Теоритические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспект. гастроэнтерологии и гепатологии. 2003. 1:35-9.
3. **Biour M, Jaillon P** Drug-induced hepatic diseases // Patbol Biol (Paris). 1999. 47: 928-37.
4. **Shindo M., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H.** Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon // Hepatology 1992,15:1013-6.
5. **de Medina M., Schiff E.R.** Hepatitis C: diagnostic assays. Semin Liver Dis 1995;15:33-40.

Антидепрессанты в лечении хронической боли у ревматологических больных

Н.П. Чернусь

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Ревматические заболевания в большинстве случаев можно отнести к «калечащим» воспалительным и невоспалительным заболеваниям суставов и позвоночника, среди которых лидирует остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА) и боли в нижней части спины (БНС). Ведущим клиническим симптом при данных заболеваниях является хроническая (и рецидивирующая) боль. Для купирования, которой используют несколько классов лекарственных средств: «простые» анальгетики – парацетамол (ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), реже центральные анальгетики (трамадол) [3, 4]. Но как отмечает А.Б. Зборовский с соавт. (2002) боль при ревматических заболеваниях может быть одновременно связана с несколькими механизмами, в том числе и с психоэмоциональными нарушениями. К этому можно добавить, что по данным ревматологического центра (Вишневский В.В., 2010), современной особенностью дебютов ревматических заболеваний, является наличие в анамнезе психотравм, которые выступают в роли триггеров, запускающих обострение, или факторов, моделирующих течение заболевания (в среднем от психотравмирующей ситуации – «пускового момента» до дебюта заболевания проходит около 12 месяцев).

Как показали исследования, воздействие сильных, очень сильных и/или хронических стрессорных факторов создаёт дисфункцию в корковых ноцицептивных центрах и в антиноцицептивной

системе мозга, проявляющиеся снижением порога болевого восприятия [5]; развитием депрессии [6]. Общие нейрофизиологические предпосылки ноцицепции и депрессии – снижение уровня серотонина – позволяют «переключать» тяжелые эмоции, обусловленные внешними факторами, на внутренний уровень, что является одним из исходных положений формирования хронической боли.

Цель. Сопоставление эффективности и безопасности низкодозовой монотерапии Флувоксамином у ревматологических больных с хроническим болевым синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены больные с РА, БНС (low back pain) и остеоартрозом (ОА), всего 67 пациентов (средний возраст $59,5 \pm 5,3$; мужчин – 24, женщин – 43). Первый этап включал: отбор больных с хронической болью (использовались критерии хронической боли), степень болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ; интенсивность боли – по Болевому индексу (в баллах); характер боли – по опроснику Мак-Гилла (в баллах). Второй этап включал: тест ММРІ, позволяющий более полно исследовать актуальное психическое состояние личности и дифференцировать преобладание тревоги и депрессии в эмоциональной сфере; для выявления депрессии использовали тест Люшера, CES-D; тревоги – тест Спилбергера; алекситимии – торонтскую шкалу алекситимии (TAS).

По итогам тестирования было отобрано 32 пациента (мужчин – 5, женщин – 27, средний возраст $67,5 \pm 3,3$ года). С РА – 12 пациентов, из них 10 человек были инвалидами II группы; с БНС – 8 пациентов, из них 4 - инв. II группы (2 опериров.); ОА – 12 больных, у всех хронический болевой синдром сочетался с депрессивными проявлениями. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от варианта депрессивного профиля (депрессия или тревожная депрессия) по тесту ММРІ: типичный депрессивный профиль: повышение на \uparrow 2 шкале и снижение его на \downarrow 9 был у 16 пациентов – 1 группа; у пациентов 2 группы – повышение профиля на \uparrow 2 шкале сочетался с высоким пиком по \uparrow 9 шкале (профиль тревожной депрессии) - 16 пациентов.

Фоновая терапия. Больные с РА находились на базовой терапии: метотрексат, азатиоприн, плаквинил + НПВС в основном ЦОГ2: найз, нимесил, нимулид, мовалис. Пациенты с БНС и ОА вынуждены принимать НПВС вместе с хондропротекторами (афлутоп, структум, дона; либо комбинированные: артра, терафлекс.)

Лечение. В качестве антидепрессанта назначали Флувоксамин (Феварин, «Solvay Pharma») из группы СИОЗС в дозе 12,5 мг/сут (1 таб.50мг) однократно вечером, с постепенным увеличением дозы до достижения клинического эффекта. Эффективность действия препарата оценивали по следующим клиническим маркерам: а) купирование болевого синдрома и б) исчезновение клинических признаков депрессии.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования были получены следующие результаты: цвет боли *по те-*

сту Люшера пациенты 1 группы определяли, как черный, 2 группы как серый; показатели опросника CES-D у пациентов 1 группы отвечали признакам выраженной депрессии: 32 балла против 24 баллов -легкая депрессия - у пациентов 2 группы, $p < 0,001$, при $N=9$ баллов. Анализ тестирования уровня личностной тревожности по тесту Спилбергера показал, что для пациентов обеих групп было характерно «обычно» тревожиться; фоновый показатель тревожности был повышен в обеих группах по сравнению с нормой в 1,3 и 2,1 раза, $p < 0,01$ -,001, соответственно в 1 и 2 группе; но тревожность, как черта, была более присуща пациентам 2 группы: ЛТ: $57,4 \pm 6,5$ у пациентов 2 группы против $37,7 \pm 5,4$ балла 1 группы, $p < 0,001$. Но наиболее значимые различия, между группами с точки зрения клинического понимания состояния пациентов явились результаты тестирования алекситимии по опроснику TAS: пациенты 2 группы набрали $90,2 \pm 13,3$ балла против $63,5 \pm 16,6$ балла, что 1,4 раза выше, $p < 0,01$, по сравнению с пациентами 1 группы. Это говорит о том, что личностно-психологические особенности пациентов 2 группы отличаются повышенной тревожностью, алекситимией и напряженностью психологической защиты. Тяжесть хронического болевого синдрома у пациентов 1 группы определялась множественностью болевых точек: $6,1 \pm 2,3$ против $5,4 \pm 2,1$, $p < 0,05$; шкала ВАШ позволила 1) объективизировать субъективную оценку пациентов о своем здоровье: максимальная интенсивность боли у пациентов 1 группы была представлена на отрезке: $8,6 \pm 0,9$ см; 2 группы - $7,5 \pm 1,4$ см; и 2) сравнить по тяжести состояния обе группы : разность между показателями составила - 1,1 единицы, $p < 0,05$, т.е. пациенты 1 группы боль пере-

живали более интенсивнее; хотя по Болевому индексу группы практически не отличались: $3,8 \pm 0,5$ и $3,5 \pm 0,7$ баллов, $p=0,02$, соответственно, в 1 и 2 группе. По опроснику Мак-Гилла пациенты 1 группы набрали $9,6 \pm 1,8$ против $12,0 \pm 2,1$ балла, что в 1,3 меньше, $p < 0,001$, по сравнению со 2 группой.

Итак, хронический болевой синдром у наших пациентов является «маской» депрессии. И, именно, депрессия у пациентов 1 группы обуславливает их выбор цвета по тесту Люшера, как черный; формирует субъективную оценку боли, как максимально возможную (высокий балл по шкале ВАШ); их не очень волнует характер боли, соответственно, по тесту Мак-Гилла и Болевому индексу они набирают не очень высокие параметры. В то время как, у пациентов 2 группы, имеющиеся радикал тревоги в депрессии проявляется: серым цветом в тесте Люшера, не очень высокой субъективной оценкой боли по шкале ВАШ и в Болевом индексе; и только, в тесте Мак-Гилла (грызущая, жгучая, ноющая, утомительная и т.д. боль), обнаруживается сильная тревога за своё здоровье (набирают высокий балл), но которая активно вытесняется (высокий балл по шкале алекситимии); проявляясь тревожной депрессией в эмоциональной сфере. Эмоционально – личностные особенности пациентов сказывались и на результатах лечения.

Как показал анализ, первичная реакции пациентов на прием начальной дозы $\frac{1}{4}$ таб. от 50мг Флувоксамина (феварина) проявилась кратковременной тревогой: у 9 (56%) больных 1 группы и 12 (75%) больных 2 группы, возникшая тревога не расценивались нами как побочная реакция на прием препарата, а была обусловлена эмоционально-личностными особенностями наших пациентов. Помогло

разобраться в этом изучение временного фактора (время начало и окончания «неприятных» ощущений): тревога возникла сразу же после приема препарата, проходила в течение 10-15 мин; этому, как правило, способствовало переключение внимание пациента на что-то другое. Это еще раз подтверждает наличие «соматизированной» тревоги у пациентов с ХБС. Увеличивать дозу Флувоксамина (феварина) позволило постепенное исчезновение у пациентов «неприятных» ощущений на прием препарата, этому способствовал седативный эффект Флувоксамина (феварина), доза титровалась медленно: по $\frac{1}{4}$ от 50мг через 1-2 дня., Увеличение дозы Флувоксамина (феварина) было необходимо потому, что у пациентов сохранялся болевой синдром. Маркером эффективной дозы антидепрессанта является отсутствие болевого синдрома у пациентов с ХБС. Болевой синдром у пациентов 1 и 2 группы в среднем купировался на 4-6 сутки. Подобранная доза Флувоксамина (феварина) для пациентов 1 группы составляла 1 (6%) – $\frac{1}{4}$ таб.; у 8 (50%) – $\frac{1}{2}$ таб. от 50мг; у 7 (44%) – 1 таб. = 50мг. Во 2 группе: 3(19%) – $\frac{1}{4}$ таб.; 9(56%) – $\frac{1}{2}$ таб. от 50мг; 4 (25%) – 1 таб. = 50мг. и оставалась постоянной на протяжении всего курса лечения депрессии, в среднем 10 - 16 недель. Таким образом, тревожный радикал в депрессии вносил свои коррективы в подбор дозы препарата, это проявлялось в том, что подобранная доза препарата у пациентов 2 группы была ниже, чем у пациентов 1 группы. К этому следует добавить, что у пациентов с РА, не зависимо от принадлежности пациента с РА к 1 или 2 группе [всего было 12 (38%) человек], после проведенного лечения антидепрессантом, сохранялся умеренный болевой синдром в утренние часы (по-видимому, обусловлен-

ный течением РА); коэффициент сравнения с пациентами ОА и БСН по шкале ВАШ составил 2,9 раза, $p < 0,001$. Однако, следует отметить, что у больных с РА после проведенного лечения изменилось само восприятие боли и отношение к ней, оно становилось более рациональным, устранялась ее аффективная насыщенность и страх перед болью.

Таким образом, постепенное начало лечения с введения минимальных доз препарата позволяет безопасно ввести психотропный препарат, добиться терапевтического эффекта и избежать побочных явлений. Анальгетическое действие Флувоксамина (феварина) наступало раньше антидепрессивного и усиливалось при продолжении лечения. Вслед за уменьшением боли на 2-3-й неделе лечения появлялось отчетливое психотропное действие препарата – улучшалось настроение, повышалась работоспособность, восстанавливались интересы, исчезала фобическая симптоматика (тревожное ожидание боли). Боль переставала занимать все мысли больного, т.е. происходило постепенное дистанцирование личности от болевых ощущений.

Выводы

1. Критериями назначения антидепрессантов у ревматологических больных являются:

а. Наличие хронического болевого синдрома.

б. Наличие депрессивного синдрома.

2. На фоне лечения Флувоксамином (феварином) у пациентов с РА значительно уменьшился болевой синдром в суставах в ночное время.

3. Прием Флувоксамина (феварина) позволило уменьшить дозу НПВС у больных с РА.

4. Прием Флувоксамина (феварина) способствует улучшению функциональных возможностей и повышению качества жизни пациентов с РА.

5. У больных с БНС и ОА анальгетический эффект Флувоксамина (феварина) при синдроме хронической боли наступает на 2 – 6 сутки в зависимости от степени тяжести депрессии, что позволяет добиться оптимальных результатов лечения у этих больных.

6. Курс лечения депрессии антидепрессантами должен проводиться не менее 10-16 недель.

Список литературы

1. **Вишневский В.В.** «Особенности психосоматического статуса и психотерапии пациентов городского ревматологического центра / в сб. тезисов 1 Международного конгресса «Психосоматическая медицина – 2006, с.60.

2. **Зборовский А.Б., Зборовский Б.В., Зборовская И.А.** Современные проблемы негормональной анальгетической терапии в ревматологии / в сб. Болевые синдромы и их лечение. М., 2002, с.4-23.

3. **Кукес В.Г., Сычев Д.А.** Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков // Клини. фармакол. терапия. – 2002, № 5. – С. 73-78.

4. **Насонов Е.Л.** Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Консилиум. – 2000. – № 1. – С. 1-10.

5. **Craddock D., Thomas A.** Cytokines and late-life depression // *Essent Psychopharmacol.* 2006;7(1):42-52.

6. **Van Praag H.M.** Serotonin precursors in the treatment of depression // In: *Serotonin in biological psychiatry.* N.Y.: Raven Press, 1982. P. 259-286.

Современные методы анализа полиморфизма гена рецептора АТ-II 1-го типа при фармакотерапии артериальной гипертензии

О.В.Шевченко*, А.А.Свистунов**, В.Б.Бородулин***

* Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Саратов

** Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

*** ООО «Геночип», Саратов

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) стали применяться в клинической практике позднее других классов препаратов, но в настоящее время хорошо зарекомендовали себя в лечении артериальной гипертензии (АГ). Общеизвестно, что ведущим звеном в патогенезе развития АГ является чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основным механизмом действия БРА на РААС обусловлен ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются АТ1-рецепторами, локализованными в сосудистой стенке, надпочечниках, печени. Это, в первую очередь, вазоконстрикция, стимуляция образования вазоактивных веществ (вазопрессина, эндотелина, катехоламинов, альдостерона) и ренина, ремоделирование сердца и сосудов вследствие пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия миокарда. У БРА благоприятный метаболический профиль и профиль безопасности. Лосартан был синтезирован в начале 90-х гг. XX века, уже в 1995 г. был одобрен FDA для клинического применения и сейчас является изученным и широко применяемым для лечения АГ препаратом. Лосартан является пролекарством и его фармаколо-

гические эффекты в значительной степени связаны с его активным 5-карбоксильным метаболитом EXP-3174, который образуется в результате метаболической трансформации лосартана в печени CYP2C9 – основным ферментом метаболизма БРА. Генетический полиморфизм CYP2C9 может приводить к синтезу ферментов с повышенной или сниженной активностью, что может быть причиной изменения скорости биотрансформации БРА. Важную информацию об изменении активности CYP2C9 у больных АГ дает изучение концентрации EXP-3174 на фоне терапии лосартаном. Так, доказано, что «медленные» аллельные варианты P4502C9*2 и P4502C9*3 (изменения в ДНК 430С→Т и 1075А→С соответственно) могут приводить к снижению активности фермента и худшему метаболизму препарата. Необходимо учесть, что данные о константе скорости биохимической реакции для этого процесса в литературных данных отсутствуют, поэтому мы оперируем понятием полиморфизма цитохрома P450 на качественном уровне, утверждая о наличии фермента с измененной активностью.

Ген АТ1-рецептора к ангиотензину II (AGTR1) локализован на длинном пле-

че 3-й хромосомы, содержит 5 экзонов. Существует более 20-ти полиморфных вариантов гена AGTR1. Наиболее изученный полиморфизм представляет собой замену аденина на цитозин в позиции 1166 (1166A>C). Существуют работы, показывающие ассоциацию С-аллеля и генотипа С/С гена AGTR1 с предрасположенностью к АГ [1], однако есть исследования не подтверждающие такую зависимость [2].

Цель. Проанализировать выраженность полиморфного варианта гена AGTR1 (A1166C) и аллелей гена изофермента цитохрома P4502C9*2 и P4502C9*3 с использованием методики гидрогелевых биочипов у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Изучены образцы ДНК 10 больных эссенциальной АГ (1-3 стадий) в возрасте от 20 до 60 лет, проходящих клинико-инструментальное обследование и лечение в кардиологическом стационаре г. Саратова. Для изучения полиморфизма генов в данной работе использовался новый эффективный метод генетического анализа – исследование на биологических микрочипах. Методика разработана в Институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН и предполагает предварительную мультиплексную амплификацию фрагментов ДНК с использованием флуоресцентно меченых праймеров. Полученный продукт добавляется на биочип, где происходит его гибридизация с иммобилизованными в геле зондами. Данный метод позволяет визуализировать флуоресцентное свечение на матрице биочипа с помощью универсального аппаратно-программного комплекса.

(Возможность изучения полиморфизмов на чипах в ходе исследования предоставлена ООО «Геночип» г.Саратов).

Результаты и их обсуждение

Нами были проанализированы отчеты исследований образцов ДНК больных АГ на двух видах биочипов: «фармакогенетический» биочип, позволяющий изучать метаболизм и чувствительность к фармпрепаратам, и «Кардио» биочип, дающий информацию о выраженности полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления.

На рис.1 изображены примеры гибридизационных картин, полученных на «Кардио» биочипе. Из 10 изученных образцов ДНК по полиморфизму A1166C гена AGTR1 только в одном обнаружен генотип С/С; генотип А/С имел место в четырех образцах, а генотип А/А – в остальных пяти образцах. На рис.1а видны сигналы с ячеек, в которых образовались комплементарные комплексы. Интенсивность свечения гидрогелевых ячеек биочипа отражается в виде информационного окна (рис.1б), в котором величина «столбцов» прямо пропорциональна интенсивности свечения. По полиморфизму P4502C9 получены следующие данные: генотип Т/Т по аллелю P4502C9*2 имели 2 человека из обследованных больных, генотип С/Т – 3 человека, генотип С/С – 5 человек. По аллелю P4502C9*3: генотип А/С – 3 человека, генотип А/А – 7 человек, генотипа С/С – не обнаружено. На рис.2 представлен пример гибридизационных картин, полученных на «фармакогенетическом» биочипе. Интенсивность свечения ячеек в одном из образцов («столбец» 4) показывает генотип Т/Т по аллелю P4502C9*2, что по данным ряда авторов может сви-

детельствовать о значимом замедлении метаболизма БРА.

Выводы

Использование биологических микрочипов, как метода изучения гена рецептора АТ-II 1-го типа и активности

ферментов метаболизма БРА, имеет существенные преимущества по сравнению с общепризнанными методами, так как позволяет анализировать большое число изменений в одном образце ДНК, а также является информативным, надежным, экономически выгодным методом.



Рис.1а Рис. 1б

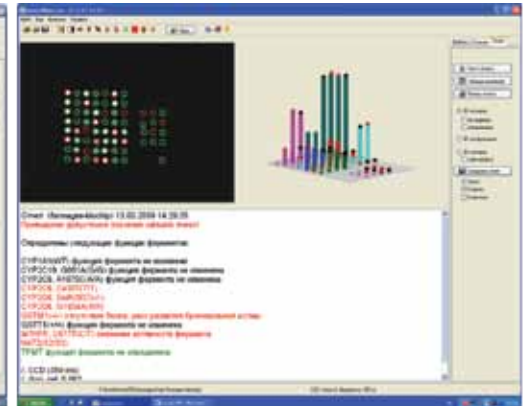


Рис.2а Рис.2б

Список литературы

1. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study / *Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E.* // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol.21. – №1. – P.81-86.
2. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study / *Kikuya M., Sugimoto K., Katsuya T.* // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol.26 №2. – P.141-145.

Персонализированный подход к лечению эпилепсии – путь к снижению случаев фармакорезистентности

Н.А.Шнайдер, М.С.Пилюгина, Д.В.Дмитренко,
Е.Н.Шматова, С.А.Ерыкалова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск

*Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск
Университетская клиника, Красноярск*

Эпилепсия – широко-распространенное социально значимое хроническое, заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% случаях – пожизненного, приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). Целью лечения эпилепсии является полный контроль над эпилептическими приступами, т.е. полное исчезновение припадков. Однако, по данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией не получает адекватного лечения, вследствие чего, в большинстве случаев, формируется фармакорезистентность к ПЭП 1 и 2 очереди выбора.

Резистентность к тому или иному ПЭП считается установленной, если приступы у пациента продолжают даже на максимально допустимой его дозе, т.е. дозы, приводящей к появлению допустимых побочных эффектов. В наиболее общем плане термин «резистентность» следует относить к конкретному ПЭП или конкретной стратегии лечения. И в этом аспекте понятие «истинная (абсолютная) резистентность» зачастую приравнивается к понятию «неэффективность лечения» или «относительная резистентность», которая обусловлена рядом причин субъективного характера. Требуют понимания и дру-

гие механизмы фармакорезистентности, например, генетические факторы, влияющие на биотрансформацию ПЭП: так полиморфизм генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ПЭП, что может привести к потере эффективности ПЭП. Важной характеристикой фармакорезистентных эпилепсий является невосприимчивость ко всем ПЭП, даже если механизм их действия различен.

Цель. Оценка частоты встречаемости случаев фармакорезистентной эпилепсии у жителей Красноярска и Красноярского края, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники.

Материалы и методы

Электронная база данных Неврологического центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники за 2008-2010 гг. Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нерв-

ной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития» (протокол №23/2010 от 02.04.2010г.). Случайная выборка из базы данных составила 199 случаев эпилепсии первоначально направленных врачами неврологами или проконсультированных по самообращению по поводу трудноурабельных приступов (фармакорезистентность?). Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$). Статистически значимо ($p < 0,01$) преобладали жители г. Красноярск (138/199; 69,4%) и Красноярского края (54/199; 27,1%). Удельный вес жителей других регионов был низким: Республика Хакасия – 5/199 (2,5%) случаев, Республика Тыва – 1/199 (0,5%), другие регионы РФ – 1/199 (0,5%). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ для обработки биомедицинских данных STATISTICA (StatSoft, USA, v.6.0). Внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение клинических случаев в зависимости от нозологической формы эпилепсии было следующим: идиопатическая – 60/199 (30,2%), симптоматическая – 118/199 (59,3%), криптогенная – 21/199 (10,5%) случаев. В нашем регионе чаще встречалась симптоматическая форма эпилепсии, что согласуется с данными Российского отделения Международной Противозепилептической Лиги и

сопоставимо с таковыми результатами в других регионах РФ. Несмотря на то что первоначально больные были направлены в Центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга с подозрением на фармакорезистентность эпилепсии, в результате дообследования, уточнения клинического диагноза, персонализированного подхода к выбору ПЭП и суточной дозе препаратов в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, индивидуальных показателей (возраст, масса тела, уровень ПЭП в крови по данным клинического фармакомониторинга, данных исследования полиморфизма генов, участвующих в метаболизме ПЭП), показано, что число случаев истинной фармакорезистентности в исследуемой выборке не достигало 1/3 случаев (53/199; 26,6%).

Распределение фармакорезистентности (после коррекции терапии эпилепсии) в зависимости от степени тяжести было следующим: фармакорезистентность 1 ст. (резистентность эпилептических приступов на фоне монотерапии ПЭП 1 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) – 7/53 (13,2%); фармакорезистентность 2А ст. (резистентность при монотерапии ПЭП 2 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) – 19/53 (35,9%); фармакорезистентность 2Б ст. (резистентность при дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора в максимально переносимых дозах) – 15/53 (28,3%); фармакорезистентность 3 ст. (высокая степень резистентности при политерапии 3 и более ПЭП) – 12/53 (22,6%). Случаев псевдорезистентности в исследованной случайной выборке не найдено.

При проведении бивариационного анализа показано: что при всех формах эпилепсии статистически значимо чаще

примялась монотерапия ПЭП (136/199; 68,3%) ($\chi^2=21,42$; $p=0,0061$). Удельный вес случаев монотерапии ПЭП при идиопатической форме эпилепсии составил 44/136 (32%), при симптоматической форме – 77/136 (57%), а криптогенной – 15/136 (11%). Удельный вес дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора составил 54/199 (27,1%) случая, из них: при идиопатической форме – 15/54 (28%), симптоматической – 35/54 (65%), криптогенной – 4/54 (7%). Таким образом, дуотерапия ПЭП в 2,3 раза чаще применялась при симптоматических формах эпилепсии по сравнению с идиопатической формой и в 9,3 раза по сравнению с криптогенной формой, что, в первую очередь, обусловлено характером органического (структурного) поражения головного мозга, лежащего в основе эпилептогенеза. Двое больных (1,0%) получали дуотерапию ПЭП в сочетании с хирургическим лечением симптоматической эпилепсии при развитии фармакорезистентности 3 ст. тяжести.

Удельный вес больных, не принимающих ПЭП, был низким (6/199; 3%), и был обусловлен случаями впервые выявленной эпилепсии (3/199; 1,5%) и случаями клинико-ЭЭГ ремиссии (3/199; 1,5%) у больных, не получающих ПЭП в 2009 году, но продолжающих наблюдаться в порядке диспансеризации на базе Центра.

Анализируя тип терапии в зависимости от формы эпилепсии в исследованной выборке, показано, что, подход к терапии курабельных и труднокурабельных (фармакорезистентных) форм эпилепсии на базе Центра соответствует международным стандартам. Преобладание случаев монотерапии ПЭП 1 очереди выбора среди больных с криптогенной эпилепсией позволило заключиться о том, что, вероятнее всего, это были слу-

чай идиопатической, а не потенциально симптоматической, эпилепсии, что согласуется с результатами исследований, проведенных под руководством ведущего эпилептолога РФ В.А. Карлова (2010) в Москве и Московской области.

Анализируя тип терапии в зависимости от степени фармакорезистентности нами показано, что среди всех случаев монотерапии отсутствует фармакорезистентность в более чем половине случаев – (115/136; 84,6%). В остальных случаях выявлена фармакорезистентность разной степени, среди которой лидировала фармакорезистентность 2А ст. (10/136; 7,3%). Однако среди всех случаев дуотерапии отсутствие фармакорезистентных форм эпилепсии выявлено меньше чем в половине случаев – (24/54; 44,4%). Лидирующее место занимала так же фармакорезистентность 2А ст. (10/54; 18,5%).

Выводы

В целом, в Красноярске и Красноярском крае статистически значимо преобладали курабельные формы эпилепсии (146/199; 73,4%), что свидетельствует о достаточном уровне качества противоземлетической помощи, оказываемой данной категории больных, на базе Центра и согласуется с доступными российскими и международными данными. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии у больных молодого трудоспособного возраста в нашем регионе не достигает 1/3 случаев (53/199; 26,6%).

Таким образом, персонифицированный подход к лечению эпилепсии на базе Центра явился ключом к снижению случаев фармакорезистентности и повышению качества жизни больных эпилепсией.

Организационные аспекты создания фармакогенетической лаборатории в условиях лечебно-профилактической лаборатории

Кукес И.В., Шан В.Н.

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва*

Создание фармакогенетической лаборатории, это серьезный и продуктивный шаг, на пути развития персонализированной медицины. Лабораторий, которые могут делать фармакогенетические тесты, на территории России считанное количество, к тому же интервал времени от сдачи анализа до получения результата очень велик, что сказывается в первую очередь на пациенте. Результат теста, это информативно сложный материал, который для обычного врача терапевтического профиля, без врача-клинического фармаколога не имеет конечного практического значения. Исходя из вышеперечисленного, создание фармакогенетической лаборатории будет серьезным шагом по улучшению качества лечения пациентов – решиться вопрос скорости проводимых тестов, ведь по статистике у частных лабораторий уходит примерно в два-три раза больше времени на подобные тесты, что снизит стоимость самого теста, а что самое главное, результат теста будет иметь практическое применение.

Цель исследования: оценить организационные аспекты создания фармакогенетической лаборатории в условиях лечебно-профилактического учреждения.

Материалы и методы

При создании лаборатории, необходимо включить ее в состав уже существующей типовой лаборатории, для снижения затрат на ее создание и функциони-

рование. Штат лаборатории будет состоять из 4 человек: руководителя лаборатории (к.м.н.), 2 специалистов и 1 лаборанта. Это позволит выполнять до 24 тестов в день, учитывая в среднем 20 рабочих дней в месяце – 1410 человек в месяц. Данная цифра достаточно внушительна, что позволяет говорить уже на ранней стадии о массовом использовании фармакогенетического тестирования и, как следствие, снижении себестоимости самого теста.

Результаты

На данный момент, затраты на создание лаборатории, по нашим данным составляют около 1,5 млн. рублей. Данная сумма включает в себя полное обеспечение лаборатории оборудованием и мебелью, а также включает в себя затраты на расходные материалы и заработную плату персоналу лаборатории, на первые 3 месяца функционирования лаборатории. С 4 месяца функционирования лаборатории, ежемесячные затраты на ее обслуживания составят, по нашим подсчетам от 150 до 170 тыс. рублей, однако, с учетом всех затрат, конкурентоспособной, при этом функционирование лаборатории начнет приносить прибыль уже на 13 месяц.

Выводы

Таким образом, мы получаем, не только современную и эффективную медицинскую структуру, а также структуру приносящую прибыль и высокую окупаемость.

The personalised medicine in clinical pharmacology

The personalised medicine – is the new approach to prevention and treatment many diseases, based on specific features of the patient. These features can be defined using modern technologies (pharmacogenetics testing, biomarkers and others). In the short messages present results of similar researches, for raise efficiency and safety treatment patients with cardiovascular diseases, diseases of joints, a gastroenteric path and other pathologies. In many researches activity of drug biotransformation and their transport are evaluated. The factors influencing the individual pharmacological responses (genetics, drug interaction, diseases) were studied. These researches are based for introduction of methodology of the personalised medicine in clinical pharmacology.

Keywords: the personalised medicine, clinical pharmacology, pharmacogenetis, biomarkers, cytochrome P-450, drug transporters.