

Fundamentaliter in re,
formaliter in mente.

По существу – в вещах,
формально – в уме.

6.

клиническая фармакология и лекарственное обеспечение



РАЗДЕЛ I ▶

*Организация службы
клинической фармакологии* ◀

РАЗДЕЛ II ▶

*Клинические и экспериментальные
исследования лекарственных
средств* ◀

РАЗДЕЛ III ▶

Фармакогенетика ◀

РАЗДЕЛ IV ▶

Фармакоэпидемиология ◀

РАЗДЕЛ V ▶

Фармакоэкономика ◀

РАЗДЕЛ V ▶

Клиническая фармакокинетика ◀

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Принятие рациональных управленческих решений по повышению доступности лекарственной помощи населению 72
Лаврентьева Л.И., Каграманян И.Н., Куликова О.А., Соколова О.В., Желтквич О.В.

Реализация программ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан Ярославской области 75
Каграманян И.Н., Луганский С.В., Горихова Т.А., Залепухина О.А.

Опыт организации региональной службы клинической фармакологии 78
Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Чернов С.Ю.

Врачебные ошибки с позиций клинической фармакологии 79
Белова И.М., Белова О.Л., Лучинина Е.В.

Изменения регламентивно-нормативных требований к государственному реестру лекарственных средств в 2010—2011 годах 79
Дитярь А.В., Кошечкин К.А., Яворский А.Н.

Роль аттестации сотрудников аптечных организаций для принятия управленческих решений в области кадровой политики 80
Лаврентьева Л.И., Соколова О.В., Каграманян И.Н.

Изучение потребности в развитии специалистов аптечных организаций 81
Лаврентьева Л.И., Соколова О.В.

Информационное обеспечение безопасности комбинированной фармакотерапии 81
Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н., Яворский А.Н., Енгальцева Г.Н.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Эффективность и безопасность фозиноприла, амлодипина и валсартана при лечении артериальной гипертензии в сочетании с бронхиальной астмой 82
Аносов А.Н., Хохлов А.Л.

Исследование эффективности тикопсена у пациентов со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) 85
Бердникова Н.Г., Новиков К.Н., Новиков А.К., Сафонова Е.В., Цыганко Д.В., Кукес В.Г.

Сравнительная характеристика влияния биспролола и ивабрадина на частоту сердечных сокращений, показатели липидного спектра крови и периферической кровотока у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения 89
Вундервальд Д.С., Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Трофимова О.В.

Значимость иммунологических методов исследования в оценке многофакторного действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при ишемической болезни сердца 90
Гайковая Л.Б., Кужарчик Г.А., Богданова В.Г., Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Вавилова Т.В.

Сравнительная оценка эффективности терапии зофеноприла и периндоприла с лозартаном у больных инфарктом миокарда и артериальной гипертензией 93
Груздева А.А., Хохлов А.Л., Костылев А.И., Белобородова Е.В.

Антимикробная и токсикологическая характеристика антибактериальной мази с наночастицами серебра 96
Крейцберг Г.Н., Голиков И.В., Хохлов А.Л., Грачева И.Е., Завойский И.В., Малафеева Э.В., Хохлов А.А., Саватеев П.П.

Анализ факторов, приводящих к изменениям сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе 98
Лейнова Е.В., Хохлов А.Л.

Роль микробно-паразитарных ассоциаций в развитии острого гестационного пиелонефрита 100
Лучинина Е.В., Гасанова Т.А., Хачатуров К.А., Богословская С.И.

Особенности неврологического статуса и функции эндотелия у пациентов в острый и ранний восстановительный период ишемического инсульта на фоне терапии симвастиатином 104
Мальгин А.Ю., Хохлов А.Л., Степанов И.О.

Оценка гемореологического статуса и состояния микроциркуляции пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 107
Петроченко А.С., Якусевич В.В., Лыченко С.В., Петроченко Е.П.

Отношение больных ревматоидным артритом к немедикаментозным и альтернативным методам терапии 110
Речкина Е.В., Коршунов Н.И., Плешкова Н.А.

Влияние продолжительности ночного сна на эффективность лечения карслом больных с неалкогольным стеатогепатитом 114
Русейкин В.М., Кукес В.Г., Ших Е.В.

Антиоксиданты и их место в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы 116
Собакарь М.С., Ших Е.В.

Дерматореспираторный синдром при пециломикозе 120
Ахунوف В. М., Сизова Ж.М.

Формирование резистентности микоплазм к противомикробным средствам 120
Батурина В.А., Демиденко И.Ф., Батурина М.В., Щетинин Е.В.

Качество фармакотерапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на этапе реабилитации 121
Бурыкин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х.

Выбор персонализированного варианта фармакотерапии артериальной гипертензии с помощью острой фармакологической пробы 122
Волкова А.С., Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В.

Интегральные показатели для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии лиц операторских профессий 122
Гончарова Н.Ю., Чернов Ю.Н., Провоторов В.М., Батищева Г.А.

Сравнительная эффективность лозартана, зофеноприла и периндоприла при нарушениях центральной и церебральной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда 123
Груздева А.А., Хохлов А.Л., Костылев А.И.

Влияние лозартана, зофеноприла и периндоприла на уровень мочевого кислоты у больных с инфарктом миокарда 124
Груздева А.А., Хохлов А.Л.

Опыт применения монотерапии бета-адреноблокаторами при лечении гипертензивной болезни у работников локомотивных бригад с нарушениями симптомов психофизиологической адаптации в практике производственного терапевта 124
Давлетова Л.С.

Изменение уровня альдостерона и гипотензивная эффективность комбинированной разнородной терапии валсартаном и алискиреном у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек 125
Дралова О.В., Максимов М.Л.

Оценка кислородтранспортной функции крови у больных хронической обструктивной болезнью легких по гемореологическим показателям и данным ЛДФ 126
Егорова М.М., Петроченко А.С., Якусевич В.В., Овчинникова О.А., Тихомирова И.А.

Типичная практика лечения жирового гепатоза у больных сахарным диабетом 127
Емельянов Е.С., Хохлов А.Л.

Лекарственный мониторинг терапии у пациентов с хроническим миелодисплазией 127
Кашеева Н.Е., Самойлова О.С., Самарина И.Н., Еременко Н.Н., Савельева М.И.

Клиническая эффективность применения паст «Кальсепт-Иодо» и «Металекс» 128
Ковалева И.П., Кетова Г.Г.

Сравнительный анализ адаптивности у нормотоников и пациентов с гипертонической болезнью при достижении целевых значений артериального давления 129
Компанец О.Г., Покровский В.М.

Нарушения гемореологического профиля и состояние микроциркуляции у больных с ишемической болезнью сердца 129
Лыченко С.В., Якусевич В.В., Петроченко А.С.

Неврологический статус и функция эндотелия у пациентов с острым ишемическим инсультом 130
Мальгин А.Ю., Лыченко С.В.

Антибиотикотерапия в лечении системного воспалительного ответа и сепсиса у больных с тяжелой внебольничной пневмонией 131
Маринин В.Ф.

Оценка качества проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов 132
Мирошников А.Е., Антипова Н.П.

Оценка сроков госпитализации и эффективности фармакотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца и обострением сопутствующих заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки 132
Мороз Ю.В., Бурбелло А.Т.

Сравнительная эффективность гиалуроновой кислоты при остеоартритах различной локализации 133
Носков С.М., Широкова Л.Ю., Князева Т.С., Снигирева А.В., Луцкова Л.Н.

Оценка эффективности фармакологической коррекции остеопороза акластой у больных ревматоидным артритом 133
Пешехонов Д.В.

Функциональная оценка эффективности антигипертензивной терапии нормодипином у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа 134
Прохорова Ю.В., Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г.

Эффективность терапии фибрилляции предсердий у пациентов с различной органической патологией сердечно-сосудистой системы 135
Свириденко А.В., Воронкина М.В., Угешев Д.Б.

Влияние бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на липидный спектр плазмы крови у крыс с экспериментальной ХСН 136
Сидоров А.В.

Влияние шести различных комбинаций ингибиторов АПФ с бета-адреноблокаторами на ударный объем крови у крыс с экспериментальной ХСН, протекавшей с периодически индуцируемыми состояниями декомпенсации 136
Сидоров А.В.

Оценка терапевтической эквивалентности некоторых генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией 1—2 степени 137
Сидоренкова Н.Б., Журавлева А.Н., Манукян А.В.

Особенности воспалительных изменений мокроты у курильщиков и при отказе от курения 138
Смирнова Н.В., Хохлов А.Л.

Опыт применения варениклина при отказе от курения 138
Смирнова Н.В., Хохлов А.Л.

Сравнительное исследование разных подходов лечения табачной зависимости 140
Смирнова Н.В.

Опыт применения отечественного антиоксиданта Мекси В6 для лечения больных с ИБС: стенкардией напряжения II—III ФК на фоне стандартной комплексной терапии 140
Собакарь М.С., Ших Е.В.

Подбор антибактериальной терапии по данным экспресс-микроскопии и посева лейкоцита крови 141
Федоренко А.С., Лукьянова П.М., Бурбелло А.Т., Каргальцева Н.М., Добрынина Н.В.

Анаэробные микробиоценозы сперматозоидов как фактор риска мужского бесплодия 142
Хачатуров К.А., Лучинина Е.В., Гасанова Т.А., Богословская С.И., Царева О.Е., Шелехова Т.В., Зайцева М.Р.

Антигипертензивная эффективность S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией I степени 142
Цветков Д.Н., Кукес В.Г.

Лечение инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus*, в многопрофильном стационаре 143
Чернов Ю.Н., Астанина М.А., Логунов В.П.

РАЗДЕЛ III

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Носительство генотипа ПСС по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, ассоциировано с развитием острого инфаркта миокарда у пациентов с ИБС 144
Муслимова О.В., Ших Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А.

Носительство аллеля CYP2C9*3 прогнозирует развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов 144
Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Дмитриев В.А., Кукес В.Г.

Фармакогенетические аспекты лечения артериальной гипертензии 145
Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Шпилова С.А., Могутова И.С.

РАЗДЕЛ IV

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиология врачебных назначений в лечении хронической сердечной недостаточности 146
Курочкина О.Н., Хохлов А.Л.

Оценка реальной практики лечения ВИЧ-инфекции 149
Мирошников А.Е., Хохлов А.Л., Антипова Н.П.

Фармакоэпидемиологическая оценка существующей практики антибиотикотерапии острого тонзиллита 152
Николаева Н.Е.

Структура назначения и эффективность антимикробных препаратов при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей в Хабаровском крае 157
Горбачева Е.В.

Выявление жирового гепатоза у пациентов с гипергликемией в старшей возрастной группе 158
Емельянов Е.С.

Фармакоэпидемиологическое исследование лиц старческого возраста и долгожителей 159
Куликова Ю.В.

Фармакоэпидемиологический анализ использования бета-блокаторов и препаратов для блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для лечения поражений сердца при тиреотоксикозе в реальной клинической практике 159
Лейнова Е.В., Хохлов А.Л.

Структура потребления противовоспалительных препаратов при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста 160
Малюжинская Н.В., Развалова А.В., Полякова О.В., Горбунов А.А.

Особенности проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов 161
Мирошников А.Е., Хохлов А.Л., Антипова Н.П.

Фармакоэпидемиологическое исследование декомпенсированной хронической сердечной недостаточности 161
Рыбачкова Ю.В., Хохлов А.Л.

Анализ факторов, влияющих на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности 162
Рыбачкова Ю.В.

Фармакоэпидемиологический анализ структуры лекарственного обеспечения больных кардиальной патологией в условиях городской поликлиники 163
Солодухо А.Л.

Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы больных с аффективными расстройствами на основании фармакоэпидемиологического анализа 164
Сабанов А.В., Голубев Н.А.

Проблемы мониторинга неблагоприятных побочных реакций в практике врачей Волгоградской области 164
Смусева О.Н., Ю.В.Соловкина

РАЗДЕЛ V

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Состав и принципы формирования домашней аптечки 165
Кетова Г.Г., Варганова Е.А.

Исследование изменений регионального рынка лекарственных препаратов 166
Лаврентьева Л.И., Куликова О.А., Желтквич О.В.

Анализ рациональности использования финансовых ресурсов лечебно-профилактических учреждений при фармакотерапии бронхиальной астмы 166
Лопухова В.А.

Анализ лекарственного обеспечения в ЛПУ Забайкальского края 167
Ноздрякова Н.Е.

Фармакоэкономический анализ применения дженериков цетиризина при хронической крапивнице 168
Развалова А.В., Некрасова Е.Е., Развалова О.В.

Лимфома Ходжкина в сочетании с остеопорозом — фармакоэкономический анализ антиостеопоротической терапии 168
Рошечкин В.В., Шелехова Т.В., Лучинина Е.В., Богословская С.И., Леванов А.Н., Белова И.М., Зайцева М.Р.

Фармакоэкономический анализ терапии больных хронической сердечной недостаточностью в условиях стационара 169
Светлый Л.И.

Фармакоэкономический анализ терапии аллергического риносинусита у детей 170
Сидорина К.А., Циглер О.А., Рогозина Ю.С., Расулова Ф.Ш.

Динамика реализации основных классов антигипертензивных лекарственных средств в городе Хабаровске 170
Соболева М.С., Слободенюк Е.В., Амелина И.В.

Мониторинг обеспечения ЖНВЛС пациентов, страдающих болезнями системы кровообращения, в Ярославле 171
Солодухо А.Л., Хохлов А.Л.

Анализ изменения закупок лекарственных препаратов в стационаре в рамках федеральной программы по борьбе с инсультом 172
Степанов И.О., Хохлов А.Л., Кирпичева С.В., Малыгин А.Ю.

Сравнительная экономическая оценка фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью лёгких 174
Тарасенко И.В.

Количественная оценка эффективности оптимизации фармакотерапии язвенной болезни в ОАО «Автоваз» 175
Шпигель А.С., Юрина Ю.О.

Количественная оценка эффективности оптимизации фармакотерапии гипертензивной болезни в ОАО «Автоваз» 176
Юрина Ю.О., Шпигель А.С.

РАЗДЕЛ VI

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Моторно-эвакуаторные нарушения как причина изменений фармакокинетики и продолжительности основного фармакодинамического эффекта омега-3 и эзомепразола при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки 176
Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Кукес В.Г., Писарев В.В., Кондратенко С.Н., Василенко Г.Ф., Добровольский О.В., Дамбаева А.Д.

Анализ фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание цинка, при приеме здоровыми добровольцами в равной дозе в различных витаминно-минеральных комплексах 179
Гребенщикова Л.Ю., Макаров И.О., Ших Е.В.

Количественное определение ивабрадина в плазме крови методом ВЭЖХ у больных ишемической болезнью сердца 180
Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А.

Разработка хроматографического метода количественного определения аторвастатина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца 181
Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Ефимова А.А., Толкачев Б.Е.

Применение результатов определения концентрации иматиниба мезилата в практике врача-гематолога 181
Самойлова О.С., Кащеева Н.Е., Самарина И.Н., Еременко Н.Н., Савельева М.И.

Исследование потребления нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома в рамках ответственного самолечения на региональном уровне 182
Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.

ПРИНЯТИЕ РАЦИОНАЛЬНЫХ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПО ПОВЫШЕНИЮ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Лаврентьева Л.И., Каграманян И.Н.,
Куликова О.А., Соколова О.В., Желткевич О.В.
Ярославская ГМА

Введение. Успех фармакотерапии во многом зависит от доступности и качества оказываемой лекарственной помощи, которая в свою очередь определяется социальными, медико-демографическими характеристиками конкретной области, особенностями функционирования регионального фармацевтического рынка, наличием достаточного количества аптечных организаций, широтой и полнотой представленного в них ассортимента лекарственных препаратов (ЛП).

Цель исследования. Оценка доступности лекарственной помощи населению на региональном уровне.

Материалы и методы. Статистические данные Федеральной службы государственной статистики, Управления Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения и социального развития области, приходные документы 40 аптечных организаций различных форм собственности Ярославской области, материалы опроса 856 посетителей аптечных организаций, 139 врачей. Методы социологического, маркетингового исследования, контент-анализа, прямого наблюдения, группировки и сравнения.

Результаты. Анализ статистических данных показал, что в Ярославской области по состоянию на 01.01.2010 проживало 1306,3 тыс. человек, что составляет лишь 0,9% от общей численности жителей России. Удельный вес городского населения составил 81,8% (80,9% по ЦФО, 73,1% по РФ); численность взрослого населения — 87,2%, пенсионе-

ров — 25,2% от общей численности населения области (24,5% в ЦФО, 21,6% — в РФ).

Среднедушевые денежные доходы в Ярославской области на 1 января 2010 г. составили 13111,1 руб. в месяц против 16856,9 руб. в среднем по России, что свидетельствует о более низком социально-экономическом уровне жизни населения региона.

В результате исследования установлено, что медико-демографические показатели региона также ниже среднероссийских (табл. 1).

Как видно из представленных данных, за изучаемый период показатели рождаемости в Ярославской области выросли на 17%, при этом они на 20% остаются ниже среднероссийских. Показатели смертности снизились на 17%, но в 1,5 раза превышают средние по стране. За последние годы в изучаемом регионе наметилась отчетливая тенденция снижения смертности в трудоспособном возрасте и роста ожидаемой продолжительности жизни, однако эти показатели также значительно ниже, чем в среднем по РФ.

В настоящее время область входит в число субъектов РФ, в которых население сократилось, в т.ч. за счет превышения естественной убыли над миграционным приростом, а также в число субъектов, где отмечен наибольший перевес людей старшего возраста (в 1,8 раза).

Следовательно, социально-демографическую ситуацию в области можно охарактеризовать как недостаточно благополучную. Для ее улучшения необходимо принятие серьезных управленческих решений, включающих разработку эффективных путей снижения заболеваемости населения и повышения доступности лекарственной помощи.

Доступность ЛП для больных во многом определяется инфраструктурой фармацевтического рынка Ярославской области, которая, как показало изучение, представляет собой достаточно разветвленную сеть фармацевтических организаций,

Таблица 1 Основные медико-демографические показатели Ярославской области в сравнении с РФ (в расчете на 1000 населения)

Показатель		2005	2006	2007	2008	2009	Темп прироста 2009/05, %
		ЯО	9,4	9,3	9,4	10,4	11,0
Рождаемость	РФ	10,4	10,4	10,4	12,1	12,4	19,2
	ЯО	20,0	19,9	18,2	17,4	16,6	-17,0
Смертность	РФ	16,0	15,6	15,2	14,6	14,2	-11,3
	ЯО	10,0	10,0	8,3	7,5	7,0	-30,0
Смертность в трудоспособном возрасте	РФ	8,0	8,2	7,0	6,8		-15,0
	ЯО	-10,6	-10,6	-8,8	-7,5	-5,6	89,3
Естественный прирост населения (+,-)	РФ	-8,4	-8,6	-7,7	-2,5	-1,8	366,7
	ЯО	63,3	63,8	67,0	67,6	68,6	8,4
Ожидаемая продолжительность жизни (число лет) общая	РФ	64,8	65,3	67,5	67,9	68,7	6,0
	ЯО	56,7	56,7	56,9	61,0	61,9	9,2
В т.ч. мужчины	РФ	58,5	58,9	58,9	61,8	62,8	7,4
	ЯО	71,2	71,8	72,0	74,3	75,3	5,8
Женщины	РФ	72,0	72,3	72,4	74,2	74,7	3,8

ТАБЛИЦА 2 Численность населения, приходящаяся на 1 аптеку на 1 января 2010 г.

Название муниципального района	Численность населения (чел.)	Кол-во аптечных организаций	Количество жителей на 1 аптечную организацию (чел.)
Большесельский	9423	11	857
Борисоглебский	13283	6	2214
Брейтовский	7705	2	3853
Гаврилов-Ямский	27651	10	2765
Даниловский	26470	32	827
Любимский	12448	4	3112
Мышкинский	10803	3	3601
Некоузский	17439	6	2907
Некрасовский	22350	13	1719
Первомайский	11916	3	3972
Переславский (включая городской округ)	62554	30	2085
Пошехонский	15826	7	2261
Ростовский	67832	19	3570
Рыбинский (включая городской округ)	235829	164	1438
Тутаевский	57718	13	4440
Угличский	48265	37	1305
Ярославский (включая городской округ)	658808	253	2604
Всего	1306320	613	2131

занятых оптовой и розничной торговлей товарами аптечного ассортимента. Оптовую реализацию ЛП на территории региона осуществляют около 100 дистрибьюторов, функционирующих как на местном, так и национальном уровнях. Подавляющее большинство компаний, занимающихся оптовыми поставками товаров аптечного ассортимента, являются предприятиями частной формы собственности.

На оптовом рынке Ярославской области функционируют как компании с широким ассортиментом фармацевтических товаров, так и специализирующиеся на поставках лишь определенной продукции. В ассортименте 10 ведущих дистрибьюторов преобладают ЛП, доля которых составляет от 55 до 100%.

Следовательно, в оптовом секторе Ярославского фармацевтического рынка

сложилась достаточно стабильная ситуация, обеспечивающая аптечным организациям возможность принимать рациональные управленческие решения относительно выбора поставщиков, предоставляющих требуемый уровень сервиса и ассортимент, необходимый для проведения лечебного процесса и оказания качественной лекарственной помощи населению данного субъекта РФ.

Уровень лекарственного обеспечения населения области во многом определяется доступностью, равномерностью и рациональностью развития розничного сектора. Как показал проведенный нами анализ, за последние 5 лет в Ярославской области

ТАБЛИЦА 3 Структура закупок по группам товаров аптечного ассортимента за 2010 г.

Группа товаров	Доля группы в суммовом выражении, %	Ранг	Доля группы в количественном выражении, %	Ранг
Лекарственные препараты	74,60	1	65,61	1
Изделия медицинского назначения	12,84	2	24,06	2
Лечебное, детское и диетическое питание (включая БАДы)	5,98	3	4,87	3
Предметы личной гигиены	4,33	4	3,72	4
Косметическая и парфюмерная продукция	1,51	5	1,22	5
Оптика	0,57	6	0,11	7
Натуральные и искусственные минеральные воды	0,17	7	0,41	6
Итого:	100		100	

получили лицензию 613 аптечных организаций. По форме собственности данные организации распределились следующим образом: ГУП — 13,6%; МУП — 24,6%; ООО — 38,1%; ОАО — 13,6%; ИП — 7,9%; ЗАО — 2,2%.

Как показывает анализ, оказание населению лекарственной помощи в Ярославской области осуществляют различные виды аптечных организаций: аптеки, аптечные пункты, аптечные киоски. Наибольшую долю в их структуре составляют аптеки (48,6%) и аптечные пункты (38,7%), т.е. в настоящее время наиболее предпочтительным является функционирование организаций с полноценным ассортиментом аптечных това-

таблица 4 Анализ структуры ассортимента ЛП в аптечных организациях Ярославской области за 2010 г.

Группа АТХ	Наименование группы	Удельный вес ТН данной группы, %
A	Пищеварительный тракт и обмен веществ	21,03
B	Кроветворение и кровь	3,69
C	Сердечно-сосудистая система	13,06
D	Дерматотропные препараты	9,91
G	Мочеполовая система и половые гормоны	6,47
H	Гормоны для системного применения	1,47
J	Противомикробные препараты для системного применения	8,31
L	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	1,72
M	Костно-мышечная система	5,33
N	Нервная система	12,34
P	Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	1,05
R	Дыхательная система	11,80
S	Органы чувств	3,53
V	Прочие препараты	0,29
Итого:		100,00

ров и широким набором услуг, оказываемых населению. Рост количества аптек привел к тому, что число жителей, обслуживаемых одной аптечной организацией, с каждым годом уменьшается и в настоящее время составляет в среднем по области 2,13 тыс. человек. При этом сохраняется количественная диспропорция аптек в различных населенных пунктах области (табл. 2).

Как видно из таблицы, наименьшее число жителей на 1 аптечную организацию (менее 1000) отмечено в Большесельском и Даниловском районах. Наибольшее число зафиксировано в Брейтовском (почти 4000) и Тутаевском районах (свыше 4000). Выявленная неравномерность размещения аптечных организаций в регионе несколько снижает доступность лекарственной помощи, особенно для сельских жителей и населения небольших городов.

В сложившейся ситуации одним из приоритетных направлений управленческих решений для повышения доступности фармацевтической помощи населению Ярославской области является оптимизация существующего ассортимента товаров в аптечных организациях.

Анализ данных, полученных в результате маркетинговых исследований, показал, что в ассортименте аптечных организаций присутствуют различные группы товаров (табл. 3).

Как видно из анализа данных, представленных в таблице, максимальные объемы закупок как в денежном (74,6%), так и в количественном выражении (65,61%) приходятся на ЛП. В связи с этим дальнейшему детальному анализу подвергали ассортимент именно этой группы товаров.

Результаты изучения показали, что в исследуемых аптечных организациях представлены препараты из всех 14 анатомо-терапевтическо-химических (АТХ) групп, что соответствует Государственному реестру ЛС.

В исследуемой нами базе данных в аптеках Ярославской области фактически оказались ЛП 1423 МНН в виде 3348 торговых наименований. При этом общее количество ЛП с учетом дозировок и фасовок составило лишь 39,3% от зарегистрированных на период исследования. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости управленческого решения, направленного на углубление ассортимента ЛП.

Для оценки структуры ассортимента ЛП определяли долю отдельных фармакотерапевтических групп в общем количестве торговых наименований (ТН) ЛП, имеющихся в той или иной фармацевтической организации (табл. 4).

Исходя из данных, представленных в таблице, в структуре ассортимента аптечных организаций Ярославской области преобладают ЛП, влияющие на желудочно-кишечный тракт и обмен веществ (А) — 21,03%, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (С) — 13,06%, влияющих на нервную (N) —

12,34% и респираторную (R) — 11,8% системы. Наименьшую долю составляют ЛП следующих терапевтических классов: противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты (P), противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (L), гормональные препараты для системного использования (H) и прочие препараты (V).

Поскольку полученные показатели отражают состояние ассортимента в аптечных организациях в среднем по области, нами была проведена оценка представленного ассортимента врачами и потребителями.

Результаты анкетирования показали, что 69,1% опрошенных врачей считают представленный в аптеках ассортимент достаточно широким, 25,9% определяют его как недостаточный, а 5% даже как весьма ограниченный.

Только 51,1% всех опрошенных врачей склоняются к мнению, что обновление ассортимента ЛП в аптеках является достаточно быстрым, 43% респондентов — недостаточно быстрым; а 2,9% врачей оценивают скорость обновления аптечного ассортимента ЛП как медленную и очень медленную.

Отсутствие назначенного препарата в аптеках 79,1% опрошенных врачей отметили в качестве причины вынужденного повторного обращения пациента к ним. Причем 10% респондентов с такими случаями сталкивались довольно часто.

Отсутствие в аптеках необходимого ЛП может иногда приводить к снижению эффективности из-за несвоевременного лечения. В результате опроса посетителей установлено, что с проблемой отсутствия необходимого ЛП сталкивалось 86% опрошенных (из них 73% — редко, а 13% — часто), и только 14% респондентов всегда уходили с полностью удовлетворенным спросом.

При этом возможностью заказать в аптеке необходимый ЛП пользуется только 49,2% посетителей (часто — 12,3%, редко —

36,9%). Приблизительно треть респондентов (31,2%) никогда не использовали такую возможность, предоставляемую большинством аптек, а 19,6% опрошенных вообще не знают о наличии этой услуги.

Таким образом, несмотря на широту представленного ассортимента ЛП в среднем по аптечным организациям Ярославской области, потребители и врачи, по результатам опроса, отметили его недостатки, указали на наличие достаточно частых отказов в необходимом ЛП.

Для объективной оценки указанного факта методом прямого наблюдения на базе изучаемых аптечных организаций в течение квартала осуществляли сбор данных по количеству отказов. В ходе проводимого эксперимента фиксировали: наименование ЛП, причину отказа, варианты поведения работников аптеки в данной ситуации.

В результате анализа материалов наблюдения установили, что максимум отказов приходится на воскресенье и понедельник, что связано с отсутствием доставки товаров в эти дни. В остальные дни количество отказов в необходимых ЛП колебалось от 4 до 37.

В 68% аптечных организаций, где проводился эксперимент, фиксация отказов на ЛП производилась в специальном журнале дефектуры. В остальных аптеках имелись специализированные программные комплексы, которые позволяли фиксировать отказы одновременно с запросом о наличии товара в аптеке. При этом в ходе наблюдения установили, что даже при наличии журнала и соответствующей программы около 26% отказов вообще нигде не фиксировались, следовательно, не учитывались в дальнейшем при формировании ассортимента.

В ходе наблюдения были установлены три основные причины отказов в требуемых ЛП: отсутствует на момент обращения (44,2%), не входит в ассортимент аптеки (42,3%), отсутствует у поставщиков (13,5%). При этом были выявлены единичные случаи отказов на ЛП, которые входят в обязательный ассортиментный минимум.

Статистически значимых различий в количестве отказов на ЛП отечественного и зарубежного производства не установлено.

Чаще всего (в 62,5% случаев) выявлялись отказы в ЛП, подлежащих отпуску по рецепту врача, что может явиться причиной несвоевременного лечения. Определенной зависимости между количеством отказов и стоимостью ЛП не выявлено.

Среди ЛП, подлежащих к отпуску по рецептам врачей, наибольшее количество отказов зафиксировано в группах «Антибиотики» — 17,8% и «Сердечно-сосудистые средства» — 9,6%. Наиболее частыми вариантами поведения работников аптечной организации в случае отсутствия требуемого ЛП были следующие:

- предложена замена ЛП (87%);
- предложено заказать необходимое ЛП на условии предоплаты (64%);
- ничего не предлагалось (16%);
- рекомендовано обратиться в справочную службу о наличии требуемого ЛП в других аптечных организациях (7%).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии недостатков в оказании лекарственной помощи в аптечных организа-

циях, хотя известно, что отсутствие того или иного ЛП в ассортименте аптеки может приводить к снижению как экономических показателей деятельности аптек, так и эффективности лечения.

Заключение. Современный региональный оптовый и розничный фармацевтический рынок предоставляет достаточно возможностей для рационального выбора необходимых ЛП конечными и промежуточными потребителями. Вместе с тем неравномерность размещения аптечных организаций по районам области снижает доступность лекарственной помощи для населения, в особенности сельского.

Отсутствие некоторых важных позиций ЛП в ассортименте, в т.ч. отпускаемых только по рецептам, не позволяет полностью удовлетворить спрос населения и обеспечить эффективность и своевременность проводимой лекарственной терапии. Для повышения доступности лекарственной помощи необходима разработка рациональных управленческих решений по формированию оптимального ассортимента аптечных организаций с учетом особенностей функционирования рынка, а также медико-демографических показателей региона.



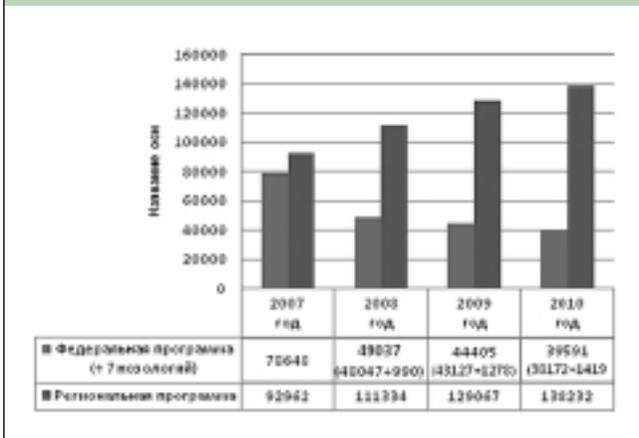
РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Каграманян И.Н., Луганский С.В.,
Горохова Т.А., Залепухина О.А.**

Департамент здравоохранения и фармации
Ярославской области

Основная задача формируемой государственной лекарственной политики — удовлетворение потребностей населения в эффективных, качественных и доступных лекарственных средствах (ЛС). Льготное лекарственное обеспечение становится неотъемлемой частью социальной политики. Общественная значимость этого направления возрастает с учетом существующей материальной обеспеченности и социальной защищенности населения. В ситуации недостатка материальных средств лекарственная помощь для многих граждан оказалась недоступной, поэтому возросла роль государства как гаранта получения необходимых медицинских услуг. Система обеспечения населения медикаментами, наряду с медицинским обслуживанием и профилактикой, рассматривается как неотъемлемые составляющие сферы здравоохранения. Продуманная организация качественной медикаментозной терапии в составе комплексных мер медицинского обслуживания позволяет решать многие проблемы отрасли. Во-первых, лекарственное обеспечение нацелено на успешное преодоление существующих социальных рисков: снабжая целевые группы необходимыми медикаментами, оно способствует поддержанию их здоровья и препятствует сни-

рисунки 1 Численность населения, получавшего право на льготное лекарственное обеспечение 2007—2010 гг.



рисунки 2 Финансирование льготного лекарственного обеспечения в 2007—2010 гг.

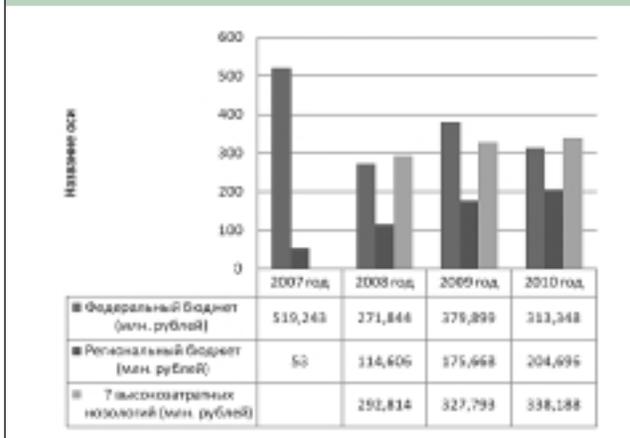


таблица 1 Динамика изменения количества и стоимости отпущенных лекарственных средств федеральным льготникам в 2007—2010 гг.

	2007	2008	2009	2010
Количество отпущенных рецептов (единиц)	737 521	412 215	488 020	472 932
Обслужено рецептов (тыс. руб.)	445 190,995	215 905,0	320 923,69	304 427,85
Средняя стоимость рецепта (руб.)	603,70	523,91	657,60	643,7
Отпущено лекарственных средств на 1 льготополучателя в месяц (руб.)	471,71	374,47	620,11	664,60

жению уровня жизни и попаданию в бедные слои населения. Во-вторых, в своем профилактическом направлении способствует предотвращению серьезных осложнений, возможных в будущем. Дополнительное достоинство действенной системы снабжения населения препаратами заключается в том, что, способствуя лечению и улучшению качества жизни значительных групп пациентов, она также снижает уровень госпитализации, сокращая затраты на дорогостоящие виды медицинского обслуживания.

С 1 января 2008 г. принципиально изменена схема работы по программе дополнительного лекарственного обеспечения в связи с передачей полномочий на уровень субъекта РФ в соответствии с Федеральным законом от 18.10.2007 №230-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием разграничения полномочий»: федеральным органам поручена реализация части программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), предназначенной для больных «дорогостоящими» нозологиями (заболеваниями), что регулируется Постановлением Правительства РФ от 17.10.2007 №682

«О централизованной закупке в 2008 и 2009 гг. лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолойкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». Другая часть программы ОНЛС (обеспечение необходимыми лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения, а также обеспечение специализированными продуктами лечебного питания детей-инвалидов) для граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг в соответствии с федеральным законом от 17.07.1999 №178-ФЗ, с 2008 г. выполняется органами власти субъекта РФ за счет средств федерального бюджета. Постановлением Администрации Ярославской области от 19.11.2007 №389 департамент здравоохранения и фармации Ярославской области определен уполномоченным органом, осуществляющим с 01.01.2008 обеспечение граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения, а также

таблица 1 Динамика изменения количества и стоимости отпущенных лекарственных средств по 7 высокозатратным нозологиям в 2008—2010 гг.

	Ед. изм.	2008	2009	2010
Обслужено рецептов	ед.	4 039	5 340	6 219
Отпущено лекарственных средств	тыс. руб.	259 625	329 573	337 068
Средняя стоимость рецепта	руб.	64 279	61 717	54 200

ТАБЛИЦА 3 Динамика изменения количества и стоимости отпущенных лекарственных средств региональным льготникам в 2007—2010 гг.

	2007	2008	2009	2010
Численность льготополучателей	92 962	111 334	129 067	138 232
Количество отпущенных рецептов (единиц)		179 743	328 276	394 324
Обслужено рецептов (тыс. руб.)		70 257, 51	126 862,43	181 093,35
Средняя стоимость рецепта (руб.)	415,64	390,88	386,45	459,25
Количество обслуженных рецептов на одного льготополучателя		1,6	2,54	2,85

специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов. Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области проводится целенаправленная работа по обеспечению исполнения федерального и регионального законодательства по организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (федеральных льготников), отдельных групп граждан и лиц, страдающих отдельными категориями заболеваний (региональных льготников), проживающих на территории области.

Общая численность граждан, имеющих право на дополнительное лекарственное обеспечение в рамках всех программ, увеличилась по сравнению с 2008 г. на 9% и составила 177 823 человека.

Общая сумма денежных средств, направленных на дополнительное лекарственное обеспечение в 2010 г., составила 856,23 млн. руб. (в 2009 г. — 883,36 млн. руб.).

Первичную медицинскую помощь гражданам, имеющим право на дополнительное лекарственное обеспечение в рамках Федерального закона от 17.07.1999 №178-ФЗ, Постановления Правительства РФ от 30.07.1994 №890, а также по 7 высокозатратным нозологиям, оказывают 88 лечебно-профилактических учреждений. Амбулаторно-поликлинический прием и выписку льготных рецептов осуществляют 2351 медицинский работник (2234 врача, 117 фельдшеров). Отпуск лекарственных средств производят 74 пункта отпуска, в т.ч. 64 аптеки и 8 аптечных пунктов.

По итогам года аптечными организациями области обслужено по программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами 472,932 тыс. рецептов (в 2009 г. — 488,020 тыс. рецептов) на общую сумму 304,427 млн. руб., (в 2009 г. — 320,9 млн. руб.). Средняя стоимость одного рецепта составила 643,7 руб. (в 2009 г. — 657,6 руб.). Увеличилась сумма, на которую было отпущено лекарственных средств на 1 льготополучателя в месяц с 374,4 руб. в 2008 г. до 664,6 руб. в 2010 г.

Обеспечение пациентов специализированной лекарственной помощью в рамках 7 «высокозатратных» нозологий (гемофилия, муковисцидоз, гипопизарный нанизм, болезнь Гоше, злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянный склероз, а также состояние после трансплантации органов и (или) тканей) осуществляется за счет централизованных федеральных поставок медикаментов.

Общая сумма поставленных в 2010 г. ЛС в рамках «7 нозологий» — 338,188 млн. руб. (в 2009 г. — 327,793 млн. руб.). В те-

чение 2010 г. количество обслуженных рецептов в рамках 7 высокозатратных нозологий увеличилось на 16,5% и составило — 6 219 единиц (в 2009 г. — 5 340 единиц).

Общая сумма денежных средств, выделенных в 2010 г. на организацию лекарственной помощи по региональной льготе, составила 204,696 млн. руб., что на 16,5% больше, чем в 2009 г. (175,668 млн. руб.), а за период с 2007 по 2011 г. сумма средств, выделяемая Правительством Ярославской области на лекарственное обеспечение льготных категорий граждан, увеличилась в 4,2 раза и составила в 2011 г. 225,4 млн. руб.

Для исполнения региональной программы проведено 13 аукционов, 179 запросов котировок, заключено 493 государственных контракта, 162 договора, экономия составила 18,8 млн. руб. (9,83%). Ежегодно увеличивается как количество лиц, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение в рамках региональной программы, так и количество граждан этим правом воспользовавшихся, в 2010 г. на 20% увеличилось количество отпущенных рецептов, на 19% средняя стоимость 1 рецепта, увеличилось и количество обслуженных рецептов на одного льготополучателя.

Для повышения доступности и качества лекарственной помощи, эффективного исполнения полномочий департаментом здравоохранения и фармации области в течение 2010 г. проводился комплекс мероприятий по совершенствованию лекарственного обеспечения льготных категорий граждан:

— совершенствовалась нормативная база, регламентирующая организацию работы в сфере дополнительного лекарственного обеспечения, подготовлены и утверждены приказом департамента здравоохранения и фармации ЯО методические указания об информационном взаимодействии;

— совершенствование программного обеспечения и единого информационного пространства; внедрение автоматизированного мониторинга выписки, расхода ЛС по каждому лечебно-профилактическому учреждению; ежемесячно проводились мониторинги остатков медикаментов в аптечных учреждениях, своевременности отгрузок по заявкам ЛПУ, сроков исполнения государственных контрактов;

— ежемесячно проведение анализа зарегистрированных препаратов с целью увеличения доли отечественного производителя, экономии бюджетных средств, что позволило увеличить долю отечественных препаратов в обеспечении необходимыми ЛС в натуральных показателях с 37,88% в 2009 г. до 54,29% в 2010 г.;

— еженедельно проводится координационный Совет департамента по дополнительному лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан на территории Ярославской

области с участием главных специалистов области, руководителей лечебно-профилактических учреждений, аптечных организаций;

— на складе уполномоченной фармацевтической организации сформирован и регулярно обновляется резерв жизненно важных медикаментов, позволяющий своевременно реагировать на изменение потребности в отдельных препаратах.

— своевременно актуализировались регистры больных, а также медицинских работников, имеющих право выписки медикаментов;

— организована очная защита заявок лечебно-профилактическими учреждениями с представлением документов, подтверждающих имеющуюся потребность в ЛС (регистры больных, стандарты и схемы лечения, фактическое использование препаратов в предыдущих периодах обеспечения), составление заявок на ЛС в соответствии с требованиями рациональной фармакотерапии.

Совершенствование системы льготного лекарственного обеспечения в регионе заключается в следующем:

— разработка и внедрение в каждом ЛПУ внутреннего регламента выписывания лекарственных препаратов, направленного на минимизацию временных затрат пациента, в т.ч. с использованием возможностей электронной регистратуры, что повысит заинтересованность граждан сохранять право на набор социальных услуг;

— формирование у больных в средствах массовой информации позитивного отношения к отечественному производителю ЛС, подача объективной информации о качестве ЛС;

— организация дополнительной работы по совершенствованию обеспечения необходимыми лекарственными средствами граждан пожилого возраста; подготовка в электронной форме с учетом требований Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» регистров граждан с ограниченной мобильностью, лекарственное обеспечение которых осуществляется в рамках адресной доставки лекарственных препаратов; организация учета данных и проведение мониторинга доставки льготных препаратов данным категориям граждан;

— организация взаимодействия лечебно-профилактических учреждений с аптечными организациями, осуществляющими бесплатный отпуск ЛС с целью обеспечения информационного обмена между ЛПУ и аптекой о наличии лекарственных препаратов в аптечной организации и фактическом отпуске медикаментов по выписанным рецептам в режиме реального времени;

— восстановление заложенного изначально в программу ДЛО принципа солидарной страховой ответственности, когда здоровый платит за больного, возможное законодательное закрепление части средств, которая «не монетизируется» в случае отказа льготника от набора социальных услуг;

Четкая координация процесса ДЛО, использование накопленного опыта при управлении товарными запасами и отлаженная система контроля за удовлетворением спроса и обособленностью выписки ЛС создадут все условия для исполнения полномочий по обеспечению населения необходимыми лекарственными средствами.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., Чернов С.Ю.
Воронежская ГМА

Введение в лечебно-профилактические учреждения специальности «врач — клинический фармаколог» обусловлено необходимостью решения проблемы эффективной и безопасной фармакотерапии. В настоящее время в Воронежской области работает 48 врачей — клинических фармакологов, в т.ч. в 7 районных больницах. Служба клинической фармакологии представлена во всех лечебных учреждениях областного подчинения (областная клиническая больница, онкологический диспансер, психоневрологический диспансер, кожно-венерологический диспансер, противотуберкулезный диспансер, центр СПИДа и др.), в 6 городских стационарах и 5 поликлиниках. Кроме того, 7 врачей — клинических фармакологов работает в лечебных учреждениях ОАО РЖД, представляя службу клинической фармакологии в ведомственных ЛПУ.

Основные направления деятельности включают консультативную работу, подготовку лекарственного формуляра, оформление заявок на медикаменты, экспертизу качества фармакотерапии. Вопросы рационального применения лекарственных средств (ЛС) решаются в случае назначения антибактериальных средств, при проведении терапии у пациентов с нарушением элиминирующей функции печени и почек, назначении препаратов при беременности и лактации. Врачи — клинические фармакологи входят в состав комиссий ЛПУ (клинико-экспертная комиссия, комиссия по учету наркотических средств, комиссия по учету использования дорогостоящих препаратов), участвуют в решении спорных вопросов с представителями страховых компаний при обосновании проводимой фармакотерапии в отделениях ЛПУ.

Важным разделом работы является проведение фармакоэкономического анализа (ABC- и VEN-анализ) с использованием программы «Фармакоэкономический анализ движения лекарственных средств в ЛПУ» (свидетельство №2006613701), которая позволяет формировать годовой отчет врача — клинического фармаколога. В 2010 г. ABC-, VEN-анализ был выполнен в 67% лечебных учреждений, где работают врачи — клинические фармакологи.

Заметную роль в работе службы клинической фармакологии в лечебном учреждении имеет экспертиза назначения ЛС, включая ретроспективный анализ (не менее 5% от количества выписанных больных), тематический анализ по нозологическим формам и анализ фармакотерапии летальных случаев. По результатам экспертной работы клинический фармаколог представляет администрации «Акт проверки», в котором указываются недостатки фармакотерапии с рекомендациями по оптимизации использования ЛС.

С целью продолжения профессиональной подготовки регулярно (1 раз в месяц) при участии сотрудников кафедры клинической фармакологии ВГМА проходят заседания областного Общества клинических фармакологов, на которых обсуж-

дается новая информация о препаратах и вопросы организации службы в регионе.

Позитивным результатом работы врачей — клинических фармакологов за 12 лет формирования службы в Воронежской области можно назвать сокращение необоснованной полипрагмазии, организация в ЛПУ бактериального мониторинга с контролем антибиотикорезистентности, перераспределение затрат на ЛС в объеме бюджетных средств, организация фармаконадзора, информирование врачей о новых препаратах и методах лечения, проведение фармакоэкономических исследований в клинической практике.

В заключение можно отметить, что в развитии службы клинической фармакологии имеются реальные трудности — низкая оплата труда, значительный объем работы, необходимость регулярного обновления специальной литературы, что требует вложения средств. Врач — клинический фармаколог должен иметь программное обеспечение, которое требуется для создания информационной базы данных, проведения фармакоэкономического анализа и подготовки информационных материалов для врачей. Для улучшения условий работы врачей — клинических фармакологов в ЛПУ необходимо четкое и реальное определение их рабочей нагрузки, повышение заработной платы и введение стимулирующих надбавок.



ВРАЧЕБНЫЕ ОШИБКИ С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Белова И.М., Белова О.Л., Лучинина Е.В.
Саратовский ГМУ

Цель исследования. Изучение распространенности основных ошибок фармакотерапии (ФТ) врачами общего профиля.

Материалы и методы. Анализ карт экспертной оценки ФТ пациентов дневного стационара городской поликлиники.

Результаты. Было проанализировано 137 историй болезни пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая ишемия головного мозга), средний возраст которых составлял 63 года (41—86 лет). Обнаружены следующие врачебные ошибки в лечении пациентов:

1. Полипрагмазия выявлена в 33 случаях, что составило 24% от всех врачебных ошибок. Из них более 10 препаратов одновременно получали 3 пациента (2%), 7 и более препаратов — 21 пациент (15%), 5 и более препаратов — 9 пациентов (7%).

2. Неправильное назначение лекарственных средств (ЛС) было отмечено в 58 случаях, что составило 42% от общих врачебных ошибок. Из них необоснованно назначали ЛС в 8 случаях (6%), ЛС с неустановленной эффективностью или доказанной неэффективностью в 14 случаях (10%), выбор ЛС, сделанный без учета фармакокинетики, индивидуальных особенностей пациента, выявлен в 15 случаях (11%), базовое ЛС

ТАБЛИЦА	
Полипрагмазия: 24%	10 и более ЛС — 2%
	7 и более ЛС — 15%
	5 и более ЛС — 7%
Неправильное назначение ЛС: 42%	Необоснованное — 6%
	ЛС с неустановленной эффективностью — 10%
	Без учета фармакокинетики — 11%
	Не выделялось базовое средство — 13%
Ошибки в результате неправильного взаимодействия ЛС: 23%	Не назначалось ЛС, входящее в стандарт — 2%
	Риск ulcerогенности — 5%
	Риск гепатотоксичности — 8%
	Другие НЛР — 10%

не было выделено в 18 случаях (13%), не назначено ЛС, входящее в стандарт, в 3 случаях (2%).

3. Не учитывалось взаимодействие ЛС в 32 случаях, что составило 23% от общих врачебных ошибок. Из них высокий риск ulcerогенности в результате взаимодействия лекарственных препаратов обнаружен в 7 случаях (5%), гепатотоксичности в 11 случаях (8%), риск развития других нежелательных лекарственных реакций — в 14 случаях (10%).

4. Доза ЛС не указывалась или указывалась без учета возраста в 9 случаях, что составило 7% от общих врачебных ошибок, соответственно 5 и 2%.

5. Путь введения ЛС не указан или указан неверно в 5 случаях, что составило 4% от общих врачебных ошибок. Основные врачебные ошибки показаны в *таблице*.

Заключение. Проведенный анализ показал, что наибольшая частота нарушений в лечении амбулаторных больных связана с неправильным назначением ЛС, полипрагмазией и взаимодействием ЛС, что составляет 89% от всех врачебных ошибок.



ИЗМЕНЕНИЯ РЕГЛАМЕНТИВНО-НОРМАТИВНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ГОСУДАРСТВЕННОМУ РЕЕСТРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В 2010—2011 ГОДАХ

Дигтярь А.В., Кошечкин К.А., Яворский А.Н.
ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития России

Введение. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» установил новые требования к Государственному реестру лекарственных средств для медицинского применения (ГРЛС). Нами проанализированы представленные в данном Законе и в других нормативных актах требования к содержанию ГРЛС в сравнении с предшествующей нормативно-правовой базой.

Цель исследования. Сравнительно-ретроспективный анализ нормативных и регламентирующих требований к ГРЛС.

Материалы и методы. Собрание законодательства Российской Федерации, ГРЛС; аналитический метод.

Результаты. Согласно подписанному 26.08.2010 Приказу МЗСР РФ №746н «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения» с 21.09.2010 обеспечение ведения и контроля ГРЛС возложено на Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств и Департамент информатизации МЗСР России. Кроме того, в том же Приказе указано, что ГРЛС теперь публикуется на официальном web-сайте Минздравсоцразвития России и обновляется ежедневно с сохранением размещения на данном сайте всех предыдущих редакций Реестра (ранее web-публикации не существовало). Зарегистрировавшиеся на этом сайте производители лекарственных средств (ЛС) смогут в он-лайн-режиме отслеживать процесс прохождения государственной регистрации ЛС. Статья 33 «Государственный реестр лекарственных средств» Федерального закона №61-ФЗ, в частности, устанавливает норму информационного наполнения Реестра и регламентирует, что в ГРЛС содержится перечень лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию, перечень фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов, а в отдельных случаях и информацию о фармацевтических субстанциях, неиспользуемых при производстве лекарственных препаратов.

Установлены новые требования к структуре Реестра — детально регламентировано, какую информацию о лекарственных препаратах должен содержать ГРЛС, что, безусловно, оптимизирует работу с ним и способствует унификации фармдодобращения. В отличие от применявшегося ранее принципа пакетного наполнения ГРЛС (документами регистрационной документации, решениями руководителя Росздравнадзора и т.п.), новое поколение ГРЛС будет более четко структурировано. ЛС, зарегистрированные до 01.09.2010, подлежат включению в ГРЛС без прохождения вновь процедуры государственной регистрации лекарственных препаратов (согласно переходному положению части 2 статьи 71 Закона №61-ФЗ).

При лицензировании деятельности по производству ЛС (с 2010 г. — функция Минпромторга РФ) лицензионными требованиями и условиями при осуществлении деятельности по производству ЛС является, в частности, обязательство лицензиата по соблюдению требований о запрещении производства ЛС, не включенных в ГРЛС (за исключением ЛС, производимых для проведения клинических исследований и специального экспорта).

Заключение. Действующий Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» и другие нормативные акты существенно меняют порядок ведения, контроля, а также наполнения информационных баз данных ГРЛС. Модернизация требований к ГРЛС позволит осуществлять контроль за полнотой и объективностью информации о ЛС как важнейшего условия их научно обоснованного медицинского использования.



РОЛЬ АТТЕСТАЦИИ СОТРУДНИКОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ В ОБЛАСТИ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ

Лаврентьева Л.И., Соколова О.В. Каграманян И.Н.
Ярославская ГМА

Введение. В соответствии с действующим законодательством аттестация на присвоение квалификационной категории является способом добровольного подтверждения профессиональной квалификации, компетентности, а также способности выполнять служебные обязанности фармацевтических работников в соответствии с занимаемой должностью. Аттестация как способ объективной оценки персонала может служить основой для принятия управленческих решений, позволяющих планировать обучение персонала, создавать кадровый резерв и объективно изменять оклады сотрудников. Вместе с тем в последнее время она все больше утрачивает свою стимулирующую и мотивирующую роль.

Цель исследования. Оценка эффективности системы аттестации фармацевтических работников.

Материалы и методы. 178 аттестационных листов и отчетов о работе фармацевтических специалистов, предоставленных в областную аттестационную комиссию. Методы сплошной выборки, сравнения.

Результаты. Изучение современного состояния аттестации фармацевтических кадров в Ярославской области показало, что большинство специалистов, работающих в аптечных организациях, не имеют квалификационной категории. За последние 5 лет (с 2006 г. по настоящее время) в области получили или подтвердили ту или иную категорию лишь 178 специалистов (24,2% — лица с высшим, 75,8% — со средним фармацевтическим образованием). Большая часть из них (70,8%) приходится на специалистов государственных и муниципальных аптечных организаций, у которых наличие категории влияет на размер заработной платы. При этом доля этих организаций на региональном рынке в настоящее время составляет 38,2%. Следовательно, в штате большинства частных аптечных организаций области отсутствуют специалисты с квалификационными категориями.

77,5% всех аттестуемых за изучаемый период лишь подтверждали имеющуюся у них категорию (из них 64,6% — вторую или первую). Анализ по годам показал, что наибольшее число аттестаций пришлось на 2007 г. (38,8%), наименьшее — на 2008—10 гг. (приблизительно по 13%). Отказов в присвоении категории за изучаемый период не выявлено. Приведенные данные убедительно доказывают снижение заинтересованности специалистов в получении и дальнейшем повышении категории, что свидетельствует об отсутствии стимула и неэффективности данной процедуры как фактора, способствующего повышению квалификации.

Заключение. Добровольная аттестация фармацевтических специалистов, как способ дополнительного государственного регулирования профессиональной квалификации, в последнее время утратила свою роль и практически не используется как механизм, стимулирующий познавательное-образовательное

ную деятельность как в плане повышения квалификации, так и стимулирования размера заработной платы. Руководителям аптечных организаций для принятия объективных кадровых решений необходимо внедрение новых современных технологий оценки персонала.



ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В РАЗВИТИИ СПЕЦИАЛИСТОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Лаврентьева Л.И., Соколова О.В.

Ярославская ГМА

Введение. В современных условиях фармацевтические работники несут личную ответственность за поддержание и оценку своей компетентности в течение всей профессиональной деятельности и предоставлении адекватной информации потребителю о лекарственных препаратах (ЛП). Руководителям аптечных организаций необходимо способствовать профессиональному развитию своих сотрудников для повышения качества оказания фармацевтической помощи.

Цель исследования. Изучение самооценки знаний фармацевтическими работниками и потребности в профессиональной консультации потребителями ЛП.

Материалы и методы. Исследование проведено методом анкетирования, в котором приняли участие 193 фармацевтических специалиста и 216 потребителей фармацевтических товаров и услуг.

Результаты. Анализ данных показал, что только 37% специалистов считают, что их базовый уровень знаний соответствует требованию современного фармацевтического рынка. При этом 16% респондентов отметили низкий уровень своих знаний, а 15% опрошенных затруднились с ответом. Следовательно, специалистам необходимо непрерывно учиться и совершенствовать свои знания для оказания квалифицированной фармацевтической помощи, профессионального и карьерного роста.

В ходе опроса потребителей фармацевтических товаров и услуг установлено, что посетители аптек достоверно чаще ($p < 0,05$) приобретают лекарственные препараты (ЛП) (92,3%) и изделия медицинского назначения (39,4%). При этом удельный вес приобретаемых ЛП безрецептурного отпуска составляет 67,0%. При выборе ЛП 35,7% респондентов советуются с фармацевтическими работниками. Посетители аптечных организаций нуждаются в профессиональной консультации специалиста аптеки о способе применения ЛП (43,8%), эффективности и безопасности ЛП (41,7%), противопоказаниях и побочных действиях ЛП (15,6%). Выявлено, что основным качеством, которым должны обладать фармацевтические работники, является профессиональная компетентность (84,4%). Следовательно, потребители ЛП позиционируют аптеку как учреждение здравоохранения, а фарма-

цевтических работников как консультантов по вопросам применения ЛП.

В результате исследования выявлены, с одной стороны, недостаточность профессиональных знаний у фармацевтических работников, с другой — потребность потребителей фармацевтических товаров в знаниях специалистов аптеки.

Заключение. Таким образом, в соответствии с социальной направленностью деятельности аптечных организаций необходимы управленческие решения для разработки механизма управления профессиональным развитием фармацевтических работников. Данный механизм включает выявление мотивации сотрудников к обучению и развитию; планирование, проведение и оценку программ обучения, для того чтобы предоставить сотрудникам возможность приобретения конкретных знаний и навыков, необходимых для достижения окончательных результатов — удовлетворение потребителей фармацевтических товаров и услуг.



ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н., Яворский А.Н., Енгальчева Г.Н.
ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития России

Введение. Современная персонализированная фармакотерапия в подавляющем большинстве случаев является комбинированной, что обуславливает зависимость ее безопасности от риска неблагоприятных эффектов лекарственного взаимодействия. Этому способствует также широкая распространенность в медицинской практике комбинированных препаратов и бесконтрольное применение потенциально опасных комбинаций лекарственных средств (ЛС) при самолечении.

Цель исследования. Разработка принципов информационного обеспечения безопасности комбинированной фармакотерапии.

Материалы и методы. Использованы методы построения информационных систем для данных о безопасности комбинированной фармакотерапии на основании анализа сведений, содержащихся в официальных и иных информационных источниках.

Результаты. Дефицит информации о безопасности комбинированной фармакотерапии является следствием недооценки уникальности свойств конкретной комбинации ЛС и отсутствия единого методологического подхода к оценке риска лекарственного взаимодействия. Неэффективность информационного обеспечения определяется не столько абсолютным дефицитом данных, сколько отсутствием стандарта структурирования информации и недостаточной коммуникативностью ее источников. Разобщенность и неоднородность информации затрудняет ее использование и не позволяет прогнозировать риск взаимодействия и конечные точки для исследований безопасности комбинаций ЛС конкретного состава. Основной целью разработки системы яв-

ляется формирование унифицированной доказательной информации для интегральной оценки безопасности комбинаций ЛС (в т.ч. многокомпонентных). Элементами системы являются данные доклинических, клинических и постмаркетинговых исследований взаимодействия, а также сведения о фармакологических, токсикологических и фармакокинетических свойствах отдельных ЛС и комбинаций ЛС, содержащиеся в инструкциях, стандартах лечения формулярной системы и других источниках. Единая база данных позволяет получить общую картину безопасности комбинированной фармакотерапии и фактическое обоснование сведений о взаимодействии, вносимых в инструкции; определить «актуальные комбинации ЛС», для которых необходима переоценка соотношения пользы и риска, дополнительные исследования или прицельный постмаркетинговый мониторинг. Фиксированная структура информации о взаимодействии в соответствующем разделе инструкции позволяет идентифицировать уровень доказательности данных: фармакологическое взаимодействие (экспериментальные и клинические данные); фармакокинетическое взаимодейст-

вие (исследования биотрансформации *in vitro* и *in vivo*); токсикологическое взаимодействие (экспериментальные и клинические исследования безопасности). При этом принципиальное значение имеют указания на отсутствие тех или иных данных, что позволяет получить объективную характеристику риска неблагоприятных эффектов взаимодействия. Кроме того, в инструкцию вносят предостережения о возможном взаимодействии препарата во всех случаях совместного применения с другими ЛС и подчеркивается необходимость консультации с врачом. Информационная система является аналитической основой прогнозирования риска токсикологического взаимодействия, которое используется для оптимизации исследований и при разработке рациональных комбинаций ЛС.

Заключение. Единая информационная система позволяет унифицировать критерии оценки лекарственного взаимодействия и повышает эффективность использования информации о безопасности комбинированной фармакотерапии.



КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

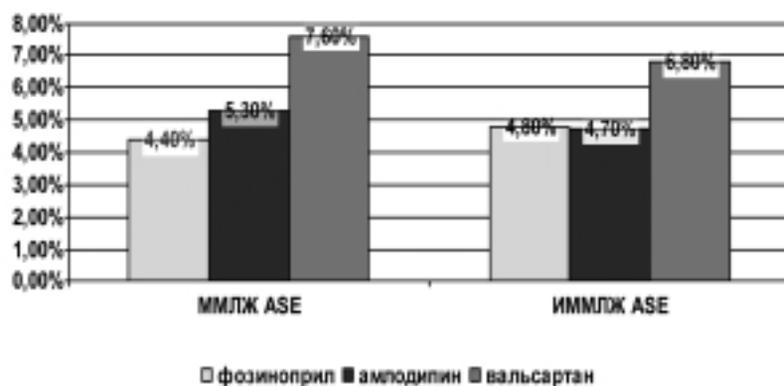
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФОЗИНОПРИЛА, АМЛОДИПИНА И ВАЛСАРТАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Аносов А.Н., Хохлов А.Л.
Ярославская ГМА

Введение. На протяжении последних десятилетий в России неуклонно растет заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) [5, 7]. Чрезвычайно высокая распространенность АГ (около 40% взрослого населения), значительно увеличивающаяся в пожилом возрасте, предопределяет и высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в т.ч. с летальным исходом [9]. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению общей смертности в России (16,1 случая смерти на 1000 населения в 2005 г., 15,2 случая смерти на 1000 населения в 2007 г.), вклад заболеваний системы кровообращения в структуру общей смертности практически не изменился: 2005 г. — 56,4%, 2007 г. — 56,6% [3, 6], что объясняется, с одной стороны, долговременной тенденцией старения населения, а с другой — высокой распространенностью факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в нашей стране ведущим ФР высокой смертности населения от заболеваний системы кровообращения является АГ, которая уве-

личивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3—4 раза, а инсульта — в 7 раз [8]. По данным С. Lawes и соавт. (2008), в мире АГ является причиной 47% случаев ИБС и 54% инсультов [12]. Однако АГ сравнительно редко присутствует у пациентов в качестве единственного заболевания. Очень часто преобладают случаи сочетания ее с рядом других патологий, когда имеется общность патогенетических процессов, взаимозависимость возникающих изменений, влияющих на прогноз больных, тактику ведения пациентов, эффективность и безопасность лекарственной терапии. В последние годы с позиций рациональной фармакотерапии актуальной проблемой является тактика лечения АГ у больных с бронхиальной астмой (БА). По данным различных авторов, частота АГ у больных БА колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [5, 2, 1]. До настоящего времени нет единого мнения о препаратах выбора для лечения АГ у больных БА, в связи с чем зачастую в клинической практике мы встречаем пациентов, не получающих адекватного лечения. Стандартная фармакотерапия БА (симпатомиметики, глюкокортикоиды) вследствие своих нежелательных явлений усугубляет течение АГ [15]. В свою очередь даже кардиоселективные бета-адреноблокаторы индуцируют астматические приступы [14], а ингибиторы АПФ способны вызывать сухой кашель в 10—30%, который может расцениваться как эквивалент приступа астмы [10, 11, 13]. Таким образом возникает необходимость внесения дополнительной коррекции при проведении рациональной фармакотерапии.

рисунок 1 Влияние антигипертензивной терапии фозиноприлом, амлодипином и валсартаном на ремоделирование сердца



Цель исследования. Сравнить эффективность, безопасность, влияние на качество жизни фозиноприла, амлодипина, валсартана при лечении АГ у пациентов с БА.

Материалы и методы. Результаты работы основаны на данных комплексного обследования 81 пациента с диагнозом артериальной гипертензии I–II степени (по классификации ВОЗ/МОАГ 1999) и БА легкой и средней степени тяжести, обратившихся в МУЗ КБ №2 г. Ярославля (Фрунзенский район) за период осень 2007 — весна 2009 г. и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Больные были рандомизированы методом конвертов на три группы по 27 человек. Первая группа (I) в качестве антигипертензивной терапии получала фозиноприл (моноприл, Bristol-Myers, Италия) в стартовой дозе 10 мг/сут.; вторая группа (II) — амлодипин (Тенокс, KRKA, Словения) — 5 мг/сут., третья (III) — валсартан (Диован, Novartis, США) в начальной дозе 40 мг/сут. В случае, если монотерапия была недостаточно эффективной, в каждой из групп добавлялся диуретик (гипотиазид 12,5 мг/сут.). Кроме этого все пациенты получали стандартную противоастматическую терапию. Средний возраст пациентов I группы составил $52,56 \pm 8,47$ лет, II группы — $54,21 \pm 9,02$ года, III — $53,22 \pm 6,73$ лет. По длительности АГ пациенты распределились следующим образом (Me, 25%; 75%): I группа — 7 (3;

15) лет, II группа — 6 (3; 20) лет, III группа — 7 (4; 15) лет. По длительности течения БА I группа — 29 (14; 46) лет, II группа — 27 (12; 41) лет, III группа — 29 (17; 42) лет. Включение в исследование проводилось после предварительного отмывочного периода, равного 5 периодам ранее получаемых гипотензивных препаратов. Период наблюдения составил 6 месяцев. В исследование не включались пациенты: старше 75 лет; с повышенной чувствительностью к исследуемым препаратам; с хронической сердечной недостаточностью более IIб стадии и III ФК по NYHA, перенесшие инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 меся-

цев до включения в исследование, с выраженной почечной и печеночной недостаточностью, с любыми нарушениями ритма сердца, требующими медикаментозной терапии, с двусторонним стенозом почечных артерий, с декомпенсированным сахарным диабетом. Исходно и через 6 месяцев выполнялась эхокардиография на аппарате «Vivid-3 Expert» (General Electric) в В- и D-режиме. Определялась масса миокарда ЛЖ по ASE, фракция выброса (модифицированный метод Симпсона). Антигипертензивная эффективность фармакотерапии оценивалась с помощью суточного мониторирования АД (СМАД). Интервалы измерения АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период сна — 30 минут. Мониторирование проводилось на протяжении 24–26 часов. Анализировали средние показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ЧСС за день и ночь. Качество жизни пациентов изучали по шкалам SF-36 и 100 мм [8]. Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и Биостатистика в Windows.

Результаты. По основному терапевтическому эффекту исследуемые антигипертензивные программы были сопоставимы. «Целевого» уровня АД на фоне лечения достигли 74,1% (20/27) человек в первой группе, 73,1% (19/26) — во второй,

рисунок 2 Нежелательные реакции на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином и валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой

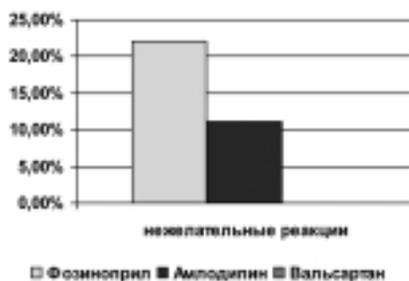
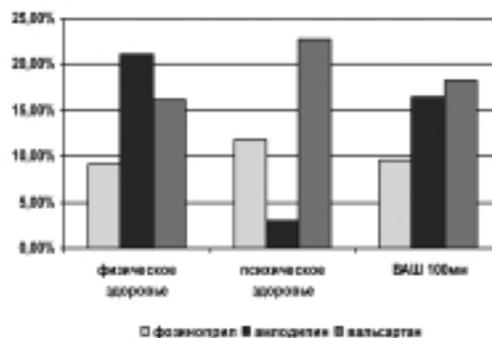


рисунок 3 Динамика показателей качества жизни на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином и валсартаном (SF-36, 100 мм)



Примечание: $p < 0,05$ при сравнении изменений внутри групп.

74,1% (20/27) человек в третьей группе. Средняя суточная доза фозиноприла при этом составила $17,4 \pm 6,6$ мг, амлодипина — $7,0 \pm 2,8$ мг, валсартана — $82,96 \pm 21,98$ мг. Комбинированная терапия использовалась у 40,7% (11/27), 46,1% (12/26) и 44,4% (12/27) пациентов соответственно. В динамике по результатам суточного мониторинга АД отмечалось равномерное снижение САД и ДАД во всех группах. Межгрупповых различий по уровню АД днем до и после лечения не было ($p > 0,05$, метод Краскела—Уоллиса). Снижение дневного САД и ДАД составило в первой группе $\Delta\text{САД}_{\text{день}} = -16,0$ мм рт. ст. ($P < 0,001$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{день}} = -10,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); во второй — $\Delta\text{САД}_{\text{день}} = -11,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{день}} = -5,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); в третьей — $\Delta\text{САД}_{\text{день}} = -7,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{день}} = -5,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Ночные показатели АД так же снижались во всех группах: в первой группе $\Delta\text{САД}_{\text{ночь}} = -12,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{ночь}} = -7,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); во второй — $\Delta\text{САД}_{\text{ночь}} = -7,0$ мм рт. ст. ($p = 0,0035$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{ночь}} = -4,0$ мм рт. ст. ($p = 0,041$); в третьей — $\Delta\text{САД}_{\text{ночь}} = -4,0$ мм рт. ст. ($p = 0,025$); $\Delta\text{ДАД}_{\text{ночь}} = -0$ мм рт. ст. ($p = 0,427$). Однако при проведении межгруппового сравнения на фоне терапии амлодипином уровень САД, ДАД и ЧСС оказался несколько больше, чем в двух других группах. Наиболее выраженное уменьшение ЧСС в нашем исследовании наблюдалось в группе валсартана. В группе фозиноприла также имело место небольшое снижение ЧСС. В группе, получающей амлодипин, в динамике не было получено статистически значимых изменений этого показателя.

Во всех лекарственных группах наблюдалось положительное влияние на ремоделирование сердца в виде уменьшения массы миокарда левого желудочка. Более выраженный эффект наблюдался у пациентов, получавших валсартан 7,6% (рис. 1). Все пациенты, участвующие в исследовании, имели нормальную систолическую функцию. На фоне лечения наблюдался статистически значимый прирост ФВ в группе амлодипина на 4,9% (исходно $61,7 \pm 4,4\%$, через 6 месяцев $64,7 \pm 5,8\%$, $p = 0,03$). В группе валсартана имела место такая же тенденция, ФВ увеличилась на 5,7%, однако изменения не достигли уровня статистической значимости (исходно: $62,1 \pm 5,9\%$, через 6 месяцев $65,7 \pm 4,5\%$, $p = 0,16$). На фоне терапии фозиноприлом ФВ снижалась на 3,4% (от $63,9 \pm 4,4\%$ до $65,0 \pm 4,7\%$, $p = 0,65$).

В ходе лечения наблюдались следующие нежелательные реакции (рис. 2). В I группе у 6 пациентов (22,1%) к концу исследования отмечалось появление сухого кашля (не потребовало отмены лечения, но оказало влияние при оценке качества жизни пациентов). Во II группе у 2 человек (7,4%) было зарегистрировано нарушение ритма сердца в виде частой желудочковой экстрасистолии. Это было расценено как нежелательный побочный эффект, связанный с приемом препарата. Нарушение ритма в первом случае купировалось после отмены препарата (исключение из исследования), во втором случае после уменьшения дозы. В дальнейшем расчеты в группе амлодипина проводились по 26 пациентам. Также в группе амлодипина у 1 пациентки (3,7%) было зафиксировано появление отеков, которые прошли самостоятельно и не потребовали коррекции терапии. В III группе нежелательные реакции не отмечались.

Важным аспектом эффективности и безопасности терапии является субъективная оценка пациентами изменения своего здоровья на фоне лечения. Изменения качества жизни представлены на рисунке 3.

Терапия валсартаном способствовала статистически значимому приросту показателей физического и психического здоровья ($\Delta_{\text{ФЗ}} = +16,1\%$, $p = 0,001$ и $\Delta_{\text{ПЗ}} = +22,8\%$, $p < 0,001$, соответственно) и общей оценки самочувствия по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ($\Delta_{100\text{ мм}} = +18,3\%$, $p < 0,001$). В группе амлодипина зарегистрировано статистически значимое улучшение общего самочувствия по ВАШ ($\Delta_{100\text{ мм}} = +16,4\%$, $p = 0,011$), максимально выраженный прирост показателя физического здоровья ($\Delta_{\text{ФЗ}} = +21,1\%$, $p = 0,142$) и небольшая динамика уровня психического здоровья ($\Delta_{\text{ПЗ}} = 3,0\%$, $p = 0,596$). В группе фозиноприла изменения качества жизни были наименьшими: уровень физического здоровья увеличился ($\Delta_{\text{ФЗ}} = +9,2\%$, $p = 0,014$), психического здоровья ($\Delta_{\text{ПЗ}} = 11,9\%$, $p = 0,012$), показатель общего самочувствия по ВАШ изменился на ($\Delta_{100\text{ мм}} = 9,6\%$, $p = 0,015$). Итак, наиболее благоприятное воздействие на качество жизни наблюдалось в группах валсартана и амлодипина, меньшее влияние фозиноприла, вероятно, обусловлено развитием нежелательных реакций у данной категории пациентов.

Заключение. При сопоставимой эффективности фозиноприла, амлодипина и валсартана по достижению «целевого» уровня АД, амлодипин и валсартан оказывают более выраженное, чем фозиноприл, положительное влияние на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. При сравнительной оценке лечения артериальной гипертензии у пациентов с бронхиальной астмой валсартан является более безопасным препаратом, оказывает наиболее благоприятное воздействие на качество жизни, что нужно учитывать при выборе рациональной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Поливода С.Н., Боброва В.И. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. //Клин. мед., 1989. — №11(67). — С. 31–35.
2. Гриппи М.А., под редакцией Ю.В. Наточина. Патофизиология легких. — М.: Бином, 2005.
3. Демографический ежегодник России 2008. Статистический сборник. М.: Росстат, 2008.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008.
5. Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть II. М., 2007.
6. Медико-демографические показатели Российской Федерации, 2006 год. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М., 2007.
7. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии. Тер. арх. 2007; 79 (1): 46–8.
8. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002–2006). Тёр. арх. 2007; 79 (9): 25–30.
9. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Я. Чазовой. — М.: Медиа-Медика, 2005.

10. Bucknall C.E., Neilly J.B., Carter R., et al. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 2006; 296:86.
11. Kaufman J., Casanova J.E., Riendl P., Schleuter D.P. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Chest* 2005; 95:544.
12. Lowes C.M., Hoorn S.V., Rodgers A. Global burden of blood-pressure — related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513—8.
13. Lunde H., Hedner T., Samuelsson O., et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994; 308:18.
14. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD002992.
15. Wong C.S., Pavord I.D., Williams J., et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336:1396.



ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОКСЕНА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

Бердникова Н.Г.¹, Новиков К.Н.², Новиков А.К.¹, Сафонова Е.В.³, Цыганко Д.В.³, Кулес В.Г.¹

¹Первый МГМУ им. И.М.Сеченова,

²МГУ им. М.В.Ломоносова,

³ГКБ №23 им. «Медсантруд», Москва

Введение. Ключевым механизмом патогенеза ХОБЛ является воспаление, возникающее в ответ на воздействие токсических веществ. Их постоянное влияние ведет к активации медиаторов, клеток воспаления и протеаз, которые способствуют секреции слизи, фиброзу, деструкции стенок альвеол. Именно воспалительный процесс в бронхиальном дереве приводит к выраженной структурной перестройке (ремоделированию) дыхательных путей, способствуя развитию преимущественно необратимой обструкции и гиперинфляции легких, которые и становятся причиной появления симптомов ХОБЛ. Уже на самых ранних стадиях ХОБЛ, задолго до проявления клинических симптомов, в дыхательных путях существует активный воспалительный процесс — инфильтрация клетками воспаления (нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами), продуцирующие воспалительные медиаторы, которые в свою очередь привлекают из кровотока те же воспалительные клетки, что влечет за собой поддержание хронического воспаления. По мере прогрессирования ХОБЛ доля бронхов с признаками активного воспаления увеличивается [6, 8].

Сегодня рассматривать патогенез ХОБЛ только с точки зрения хронического воспаления не представляется возможным. Учитывая гетерогенность ХОБЛ, вклад в этот патологический процесс бронхов различного калибра (бронхит/бронхиолит) и паренхимы легкого (эмфизема), может быть очень вариабельным, в связи с этим и механизмы, запускающие эти патологические процессы, также могут различаться. Поэтому не

только воспалительный ответ, но и генетические факторы, состояние иммунной системы, оксидативный стресс, абнормальная выраженность репаративных процессов вносят свой вклад в развитие и поддержание ХОБЛ.

При ХОБЛ в условиях хронического воспаления и гипоксии различные клетки участвуют в генерации активных форм кислорода (АФК), и в первую очередь супероксид-анион радикала, который в присутствии супероксиддисмутазы (СОД) диспропорционирует на кислород и перекись водорода. В свою очередь перекись водорода генерирует образование высокотоксичных гидроксильных радикалов. АФК инициируют реакции свободно-радикального окисления, в т.ч. перекисное окисление липидов (ПОЛ), приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул. Избыточная продукция АФК и/или нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканей организма (оксидативный стресс). Таким образом, оксидативный стресс является нормальной защитной реакцией и необходим для иммунитета и воспаления, однако патологические последствия возникают при увеличении скорости образования АФК на фоне снижения активности антиоксидантной системы, что приводит к гибели клеток, поскольку мишенью для действия свободных радикалов являются липиды, белки и ДНК. Также благодаря оксидантам усугубляется дисбаланс протеиназы-антипротеиназы за счет инактивации антипротеиназ и путем активации протеиназ. Оксидативный стресс приводит к увеличению генной экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к притоку лейкоцитов и, соответственно, поддержанию воспаления. Следует отметить, что если при легком течении ХОБЛ интенсивность процессов ПОЛ сдерживается антиоксидантной системой, то при прогрессировании заболевания в условиях нарастающей гипоксии происходит лавинообразное накопление токсичных продуктов ПОЛ. Таким образом, оксидативный стресс стимулирует воспаление, которое в свою очередь наряду с бронхо-

ТАБЛИЦА 1 Характеристика пациентов со стабильным течением ХОБЛ

Н пациентов	60
Возраст, годы	60,5 ± 8,7
Стаж курения, пачко/годы	36,9 ± 9,18
Использование ДДБД*, % пациентов	60
Использование ингГКС, % пациентов	80
Доза ингГКС в пересчете на беклометазон, мкг	648,9 ± 163,2
Использование М-ХБ, % пациентов	40
ОФВ1, л	1,32 ± 0,53
ОФВ1, в % от должного	39,6 ± 14,1
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	53,9 ± 10,85
SaO ₂ , %	94,8 ± 1,29
Оценочный тест по ХОБЛ (САТ)	19,3 ± 9,3

* ДДБД — длительно действующие в 2-адреномиметики, ингГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, М-ХБ — м-холиноблокаторы.

обструкцией, гипоксией и присоединением инфекционных агентов вовлечено в порочный круг ХОБЛ [5, 7, 9].

Для коррекции прооксидантно-антиоксидантного статуса на разных уровнях целесообразно использовать лекарственные средства, обладающие антиоксидантными свойствами и различной степенью антиоксидантной активности. В некоторых исследованиях показано, что антиоксиданты, в особенности N-ацетилцистеин (N-АС), уменьшают частоту обострений, что дало возможность предполагать, что эти препараты могут быть полезны в лечении больных с частыми обострениями (уровень доказательности В). Однако крупное рандомизированное контролируемое исследование BRONCUS не выявило влияния N-АС на частоту обострений, госпитализаций и качество жизни, за исключением пациентов, не принимавших ингаляционных ГКС [2, 7]. Небольшое исследование оксидантного и прооксидантного статуса при ХОБЛ не показало влияния N-АС на значения активности СОД и содержания МДА в плазме, достоверное снижение концентрации МДА отмечилось только на фоне пероральных ГКС (40 мг/день, курс 15 дней) [3], при этом в другом небольшом исследовании на фоне приема N-АС в комбинации с пролонгированным теофиллином в течение месяца показано достоверное увеличение активности СОД в бронхоальвеолярном лаваже [4]. Исследование влияния оксигенотерапии (15ч/сут.) (16 пациентов) по сравнению с группой контроля (8 пациентов без О₂ терапии) при ХОБЛ не показало влияния на параметры МДА и СОД: МДА(μmol/l): 1,77±0,29 против 1,61±0,36; СОД(U/gHb) 1254±206 против 1140±117 [5]. Небольшие исследования использования мексидола в программе реабилитации больных среднетяжелой ХОБЛ продемонстрировали статистически достоверные изменения показателей ПОЛ [10]. Применение гипоксена в комплексной терапии ХОБЛ продемонстрировало статистически достоверное снижение АФК [9, 10].

Цель исследования. Исследование влияния гипоксена на оксидантно/прооксидантный статус пациентов с тяжелым стабильным течением ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с тяжелым и крайне тяжелым стабильным течением ХОБЛ. К стандартной терапии ХОБЛ пациентам был добавлен гипоксен 250 мг 2 капсулы 3 раза в день курсом 2 месяца. Всем пациентам в исходе и через 2 месяца проведены: клиническая оценка симптомов; спирометрия: ОФВ₁ л, % от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ % от должного; сатурация кислорода (SaO₂) (пульсоксиметрия); использование специального оценочного теста по ХОБЛ (САТ); исследование активности СОД и содержания МДА в лизатах эритроцитов и плазме крови пациентов до и после приема гипоксена.

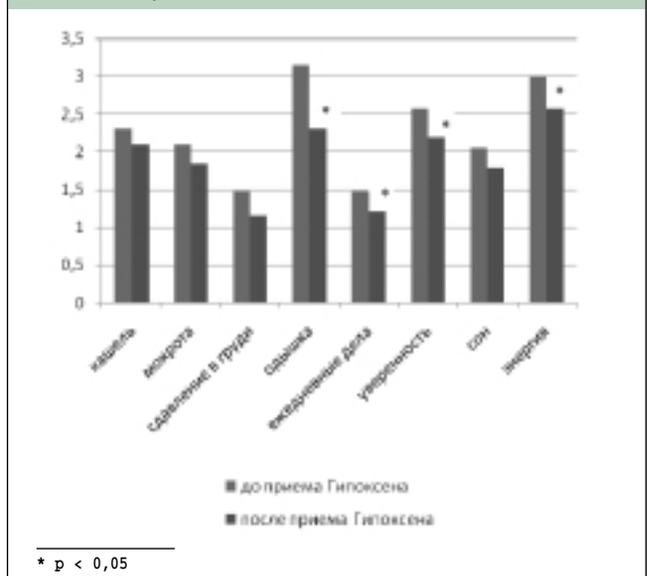
Результаты. Скринировано 86 пациентов. 6 пациентов были из исследования: 2 пациента имели тяжелую СН, 1 — инфаркт миокарда, 3 — рак легкого. 60 пациентов принимали гипоксен. 20 пациентов с обострением ХОБЛ составили группу контроля. Согласно GOLD (2007) все пациенты имели тяжелое или крайне тяжелое течение ХОБЛ (табл. 1).

Не выявлено статистически достоверных различий в значениях функции внешнего дыхания и сатурации кислорода до и после приема гипоксена (табл. 2).

Таблица 2 Функциональные методы исследования до и после приема гипоксена

	Исход	После гипоксена
ОФВ ₁ , л	1,32±0,53	1,37±0,43
ОФВ ₁ , в % от должного	39,6±14,1	42,7±10,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должного	53,9±10,85	56,2±11,2
SaO ₂ , %	94,8±1,29	94,9±1,4
Оценочный тест по ХОБЛ (САТ)	19,3±9,3	15,3±9,0
* p < 0,05		

Рисунок Оценочный тест по ХОБЛ (САТ) до и после приема гипоксена



При оценке с помощью опросника САТ достоверно уменьшилась выраженность одышки, расширилась повседневная деятельность, чувство уверенности при выходе из дома, ощущение энергии. Не отмечено влияния гипоксена на выраженность кашля, количество мокроты, ощущение сдавления за грудиной и сон (рис.). При оценке общей суммы баллов теста САТ выявлены достоверные изменения. Так, общая сумма баллов в исходе составила 18,3±9,3 балла, а после приема гипоксена 15,2±9,0 (p=0,0002). Хотя оба суммарных значения попадали в категорию «умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента», некоторые параметры (одышка, переносимость физических нагрузок, ощущение уверенности) значительно улучшились на фоне приема гипоксена (рис.).

20 пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой степени (GOLD 2007) составили группу контроля. Пациенты с обострением ХОБЛ гипоксен не получали (табл. 3).

Измерения активности СОД в образцах лизатов эритроцитов крови пациентов с ХОБЛ в начале исследования и после применения гипоксена в течение 2 месяцев показало, что до применения гипоксена в среднем активность СОД в пересчете на мг Hb имела лишь тенденцию (1,87±0,12 е.а./мг Hb) к понижению (1,62±0,12 е.а./мг Hb) после отмены приема гипоксена.

таблица 3 Сравнительная характеристика пациентов с ХОБЛ с обострением и вне обострения		
	ХОБЛ вне обострения	ХОБЛ обострение
N пациентов	60	20
Возраст, годы	60,5 ±8,7	58,2±9,2
Стаж курения, пачко/годы	36,9 ±9,18	40,2±7,8
Использование ДДБД, % пациентов	60	50
Использование ингГКС, % пациентов	80	60
Доза ингГКС в пересчете на беклометазон, мкг	648,9 ±163,2	726,2±124,2
Использование М-хб, % пациентов	40	40
ОФВ1, л	1,32 ±0,53	0,62±0,43*
ОФВ1, в % от должного	39,6 ±14,1	25,6±9,6*
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	53,9 ±10,85	44,2±9,5*
SaO ₂ , %	94,8 ±1,29	89,7±0,5*
Оценочный тест по ХОБЛ (САТ)	19,3 ±9,3	10,1±6,2*
*p < 0,05		

таблица 4 Сравнительная характеристика СОД и МДА у пациентов с ХОБЛ стабильного течения и при обострении				
	СОД, стаб.	СОД, обостр.	МДА, стаб	МДА, обостр.
mean	1,87	1,82	0,24	0,25
SD	0,12	0,5	0,2	0,2
SEM	0,1	0,1	0,05	0,04
P		0,14		0,8

Что касается содержания МДА в плазме образцов крови до приема гипоксена (0,231±0,023 нмоль/мл плазмы), оно оказалось достоверно ниже такового в плазме крови пациентов с ХОБЛ после окончания приема этого препарата (0,162±0,015 нмоль/мл плазмы) (p < 0,05).

Не выявлено разницы в значениях СОД и МДА у пациентов с ХОБЛ стабильного течения и при обострении (табл. 4).

В настоящее время установлено, что свободно-радикальные процессы играют существенную роль в патогенезе ХОБЛ. АФК в силу высокой токсичности не только способствуют развитию оксидативного стресса, инициирующего бронхоспастический синдром, но и приводят к хронизации воспалительного процесса в бронхах и легких.

Несмотря на активное изучение исследователями процессов свободно-радикального окисления, остается открытым ряд вопросов, таких как: определение роли окислительной модификации белков как одного из ранних индикаторов оксидативного повреждения тканей; поиск четкой взаимосвязи между процессами перекисного окисления белков и липидов и

разработкой терапевтических подходов к коррекции данных нарушений у пациентов с бронхообструктивными болезнями. В нашем исследовании не было выявлено влияния гипоксена на показатели ФВД и сатурацию кислорода. Однако качество жизни пациентов с ХОБЛ на фоне приема гипоксена статистически значительно улучшилось. Продемонстрирована четкая тенденция к снижению показателей СОД и статистически значимое снижение МДА после приема гипоксена. При сравнении показателей ФВД, сатурации кислорода и САТ эти параметры статистически значимо отличались у пациентов с обострением ХОБЛ от пациентов с ХОБЛ стабильного течения, однако не выявлено различий в показателях СОД и МДА, что подтверждает хроническое воспаление этого заболевания.

Заключение.

1. Присоединение гипоксена к комплексной терапии стабильного тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ не продемонстрировало влияния на показатели функции внешнего дыхания и SaO₂.
2. Выявлено статистически достоверное уменьшение индекса одышки и улучшение качества жизни пациентов с ХОБЛ на фоне гипоксена.
3. Гипоксен способен снижать уровень активности эритроцитарной СОД (статистически недостоверная тенденция) и содержания МДА (статистически достоверно) в плазме крови пациентов, что свидетельствует об уменьшении скорости генерации АФК.
4. Не выявлено различий в активности СОД и содержании МДА у пациентов с ХОБЛ стабильного течения и в период обострения, что свидетельствует о хроническом течении этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonio George de Matos Cavalcante, Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. J. Bras. Pneumol., 2009, 35(12), 1227–1237.
2. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N., et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9470): 1552–60.
3. Kocabas A., et al. The effect of methylxanthine, corticosteroid, and N-acetylcystein on plasma oxidant/antioxidant levels in patients with COPD. ERS. <http://www.ers-education>. 2010.
4. Pertseva T., et al., O. Pavlenko, O. Lycholat Effects of N-acetylcystein on oxidant-antioxidant activity in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. ERS. <http://www.ers-education>. 2010.
5. Loiseau-Meunier M.N., et al., Oxidative stress in patients with COPD: does oxygenotherapy (15 hrs/day) contribute to modify oxidant-antioxidant balance? ERS. <http://www.ers-education>. 2010.
6. William MacNee and Rubin M. Tudor. New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings of American Thoracic Society, Vol. 6, 2009, 527–531.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD). Пересмотр 2007.
8. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободно-радикальные процессы. — М.: Медицина, 2006.
9. Исследование антиоксидантных свойств лекарственных препаратов. Под редакцией акад. РАМН, проф. Кукеса В.Г., д.б.н. Новикова К.Н., проф. Юргеля Н.В., Москва, 2009.
10. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. Санкт-Петербург—Москва, 2001.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ БИСПРОЛОЛА И ИВАБРАДИНА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ С ИБС: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Вундервальд Д.С.¹, Хохлов А.Л.¹,
Лисенкова Л.А.², Трофимова О.В.²

¹ Ярославская ГМА,

² МУЗ клиническая больница №2, г. Ярославль

Введение. На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) получили крайне широкое распространение во всем мире. Так, по оценкам ВОЗ ежегодная смертность от всех ССЗ составляет 17 млн. человек, из которых 7 млн. приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. К настоящему времени в странах Западной Европы, а также в США, Канаде и Австралии за последние десятилетия наметилась тенденция к устойчивому снижению смертности от ИБС [3]. С 2006 г. в Российской Федерации смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составила 56,6% в структуре смертности от всех причин. Из этого числа примерно половина смертей приходится на смертность от ИБС.

Дебют ИБС может быть острым: в виде инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти (ВС), но примерно в половине случаев он сразу переходит в хроническую форму и проявляется в виде стенокардии напряжения [3]. Согласно данным Фремингемского исследования стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаях, у женщин в 56,5%. У лиц с диагностированной ИБС десятилетний риск развития будущих сердечно-сосудистых событий, включая ИМ и (ВС), превышает 20% [5].

Среди факторов риска (ФР) ИБС значительная роль отводится частоте сердечных сокращений (ЧСС). Повышение ЧСС неблагоприятно влияет на кислородный баланс миокарда за счет укорочения продолжительности диастолы, что в конечном итоге приводит к развитию ишемии миокарда [1]. ЧСС является основным показателем риска, по крайней мере у

мужчин [7]. Было обнаружено, что в общей численности населения риск смерти от ССЗ значительно возрастает при ЧСС > 84 уд/мин. и снижается при достижении ЧСС ≤ 60 уд/мин. [9] Доказано, что высокий уровень ЧСС увеличивает общую смертность в течение 2 лет у пациентов, перенесших ИМ [6]. Так же по результатам ангиографических исследований была установлена взаимосвязь между ЧСС и тяжестью и прогрессированием атеросклероза коронарных артерий [9]. ЧСС выше 80 уд/мин. является независимым предиктором развития коронарных атеросклеротических бляшек.

Для пациентов, страдающих ИБС, антиишемическими препаратами первого ряда являются β-адреноблокаторы [2]. По-средством урежения ЧСС, удлинения диастолы и улучшения перфузии миокарда во время более продолжительной диастолы, β-адреноблокаторы способствуют снижению потребления миокардом кислорода и приводят к уменьшению ишемии миокарда [2]. Но, к сожалению, препараты этой группы имеют ряд побочных эффектов, что резко ограничивает их применение при некоторых сопутствующих заболеваниях: ухудшение проходимости дыхательных путей при бронхиальной астме и ХОБЛ; ухудшение периферического кровотока; при артериальной гипотонии и пр. В связи с чем многообещающим выглядит появление нового класса антиангинальных препаратов — ингибиторов I_f — каналов клеток синусового узла. Первым представителем этого класса препаратов является ивабрадин. По результатам исследования BEAUTIFUL назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией при достижении ЧСС ≥ 70 уд/мин. снижает риск развития ИМ на 36% [3]. Понижение ЧСС при ингибировании I_f-каналов в синусовом узле происходит без отрицательного воздействия на сократимость миокарда, гемодинамическое состояние и электрофизиологические характеристики сердца [4]. При этом ивабрадин лишен основных побочных эффектов, характерных для β-адреноблокаторов: не влияют на течение бронхиальной астмы и ХОБЛ, не оказывают отрицательного воздействия на периферический кровоток, не снижают либидо и не приводят к гипотонии [3]. Что делает применение препаратов этой группы весьма привлекательным.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку влияния препаратов бисопролол и ивабрадин на ЧСС и липидный спектр крови, выявить степень воздействия на периферический кровоток и функцию эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения.

ТАБЛИЦА 1 Влияние бисопролола и ивабрадина на средние и максимальные значения ЧСС у пациентов с ИБС

ЧСС	При включении в исследование (1)	По окончании исследования (2)	P 1—2
Группа I: средняя ЧСС, n=50	72,7 ±1,1*	63,4 ±0,8**	p < 0,05, -9,2%
Группа I: max ЧСС, n=50	125,6 ±3,0#	108,2 ±2,0##	p < 0,05, -17,3%
Группа I: эпизоды синусовой тахикардии (ЧСС >100 уд/мин), n=50	16,2 ±2,8	4,2 ±1,0	p < 0,05, -12%
Группа II: средняя ЧСС, n=50	74,2 ±1,3*	62,8 ±1,2**	p < 0,05, -11,49%
Группа II: max ЧСС по окончании исследования, n=50	130,4 ±2,7#	106,4 ±3,3##	p < 0,05, -23,9%
Группа II: эпизоды синусовой тахикардии (ЧСС >100 уд/мин), n=50	25,2 ±4,5	8,02 ±2,4	p < 0,05, -17,2%
Исходные и конечные значениями ЧСС между обеими группами	p* > 0,05, p# > 0,05	P** > 0,05, p## > 0,05	

ТАБЛИЦА 2 Влияние бисопролола и ивабрадина в сочетании с аторвастатином (подгруппа Б и Г) и без аторвастатина (подгруппа А и В) на липидный спектр крови у пациентов с ИБС

Липидные показатели крови	Под- группа А (n=25)	Под- группа В (n=22)	р	Под- группа Б (n=25)	Под- группа Г (n=28)	р
Общий холестерин при включении в исследование	5,6 ±0,98	5,6 ±1	р > 0,05	6,3 ±1,2	6,1 ±1	р > 0,05
ЛПНП при включении в исследование	3,7 ±0,95	3,7 ±0,95	р > 0,05	4,2 ±1,1	3,9 ±0,9	р < 0,05
ЛПВП при включении в исследование	1,16 ±0,3	1 ±0,1	р > 0,05	1,1 ±0,2	1,3 ±0,2	р < 0,05
КА при включении в исследование	4,1 ±1,5	4,5 ±1,3	р > 0,05	5 ±1,69	3,7 ±0,9	р < 0,05
Общий холестерин по окончании исследования	5,7 ±1,08	5,7 ±1,3	р > 0,05	5,3 ±1,1	5 ±0,9	р > 0,05
ЛПНП по окончании исследования	3,9 ±1,06	3,9 ±1,1	р > 0,05	3,3 ±1,1	3,1 ±0,7	р > 0,05
ЛПВП по окончании исследования	1,04 ±0,2	1,06 ±0,1	р > 0,05	1 ±0,2	1,3 ±0,5	р < 0,05
КА по окончании исследования	4,7 ±1,4	4,6 ±1,6	р > 0,05	4,1 ±1,8	3 ±0,9	р < 0,05

ТАБЛИЦА 3 Влияние бисопролола и ивабрадина на периферический кровоток по данным ультразвукового сканирования плечевых артерий

При включении в исследование	Группа I (бисопролол) n=50		Группа II (ивабрадин) n=50	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Исходные показатели	3,45 ±0,2	3,44 ±0,2	3,55 ±0,3	3,62 ±0,3
Показатели после проведения пробы с пережатием	4,14 ±0,2	4,13 ±0,2	4,11 ±0,4	4,17 ±0,4
Показатели после восстановления	3,40 ±0,2	3,39 ±0,2	3,53 ±0,3	3,61 ±0,3
Показатели после приема нитроглицерина	4,17 ±0,2	4,17 ±0,2	4,15 ±0,4	4,21 ±0,3
р	р > 0,05		р < 0,05	

Материалы и методы. Обследованы 100 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс 1–3. Критериями исключения являлись перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, стойкие нарушения ритма сердца и нарушения проведения высокой степени, синусовая брадикардия с ЧСС ≤ 55 уд/мин., а также возраст старше 75 лет.

Все пациенты случайным образом были рандомизированы на две группы по 50 человек, которые были в свою очередь подразделены на четыре подгруппы:

1. Группа I — все пациенты, принимающие бисопролол:
 - подгруппа А — пациенты, принимающие бисопролол;
 - подгруппа Б — пациенты, получающие бисопролол и аторвастатин.
2. Группа II — все пациенты, принимающие ивабрадин:
 - подгруппа В — пациенты, принимающие ивабрадин;
 - подгруппа Г — пациенты, принимающие ивабрадин и аторвастатин.

В I группу вошли 50 пациентов, средний возраст которых составил 61,4 ±8,3) г. Из них женщин 34 (средний возраст 62,9 ±8,6), мужчин 16 (средний возраст 58 ±6,6). В подгруппах А и Б наблюдалось по 25 пациентов в каждой. В группу II также вошли 50 пациентов (в подгруппе Б — 22 человека, в подгруппе Г — 28 человек) средний возраст которых составил 62,3 ±8) г: женщин — 38 (средний возраст 63,2 ±7,8), мужчин — 16 (средний возраст 58 ±6,6).

Всем пациентам при включении в исследование и по его завершении проводили следующие исследования: суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру; ультразвуковое сканирование плечевых артерий, проведение проб с пережатием и нитроглицерином; определение липидного спектра крови.

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 8.0 в Windows 7. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро—Уилка. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона). Различия считали достоверными при p < 0,05.

Результаты. Длительность исследования составила 6 месяцев с проведением контрольных визитов на 30, 90 и 180 дни наблюдения, для титрования доз препаратов. Средние дозы, достигнутые в период исследования, составили 5,26 ±1,3 мг для бисопролола и 10,19 ±2,59 мг для ивабрадина; что соответствует средним терапевтическим дозам, указанным в инструкциях по применению данных ЛС.

Исходно и по окончании исследования разница между группами была недостоверна, что свидетельствует об однородности исследуемых групп и указывает на сопоставимую эффективность бисопролола и ивабрадина по снижению ЧСС. Таким образом, можно сделать вывод, что ивабрадин не уступает бисопрололу по своей эффективности в снижении ЧСС. Исходно и по окончании исследования разница между группой I и II была недостоверна, что свидетельствует об однород-

ности исследуемых групп и указывает на сопоставимую эффективность бисопролола и ивабрадина по снижению ЧСС. Разница между исходными и конечными показателями ЧСС в обеих группах была достоверна по всем показателям ($p < 0,05$), что говорит об эффективном влиянии исследуемых препаратов на ЧСС. Данные результаты указывают на сопоставимую эффективность ивабрадина и бисопролола в снижении ЧСС, что позволяет говорить о положительном влиянии данных лекарственных средств (ЛС) на прогноз пациентов с ИБС.

Также представляет интерес определение степени влияния указанных ЛС на липидные показатели крови у пациентов с ИБС: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности, так как последние показатели являются основополагающими для определения тактики лечения данной категории больных.

Из приведенной *таблицы* следует, что бисопролол и ивабрадин не оказывали отрицательного воздействия на липидные показатели крови как в составе монотерапии, так и в комбинации с аторвастатином в средней дозировке 18,4 ± 8,7 мг. Данные показатели свидетельствуют о необходимости четкого контроля за уровнем ЧСС и артериального давления без опасений негативного влияния препаратов на показатели липидного спектра и на прогноз пациентов с ИБС. Доказательная база свидетельствует о неоспоримой пользе снижения ЧСС и АД у этой категории пациентов [2, 7]. Подтверждение безопасности применения бисопролола и ивабрадина позволяет с уверенностью рекомендовать их для применения в широкой клинической практике у пациентов с высоким уровнем холестерина.

Кроме того, принципиальным вопросом является влияние исследуемых препаратов на функцию кровотока в периферических артериях (периферическую вазоконстрикцию).

Было выявлено, что в группе бисопролола разница между показателями до и после исследования статистически недостоверна, т.е. ухудшения кровотока в плечевых артериях выявлено не было, исходные показатели соответствовали референтным значениям и адекватно реагировали на проведение пробы с пережатием и на прием нитроглицерина. В группе ивабрадина наблюдалось некоторое улучшение периферического кровотока по всем показателям, что является немаловажным фактором, учитывая широкое распространение сопутствующей сосудистой патологии у пациентов с ИБС. Можно предположить, что периферическая ишемия может стать дополнительным показанием к назначению ивабрадина у пациентов с ИБС.

Заключение. Первый представитель нового класса ангиотензиновых и антиишемических препаратов блокаторов I_f каналов синусового узла ивабрадин в сравнении с бисопрололом не уступал последнему по влиянию на снижение ЧСС. Оба ЛС продемонстрировали равнозначные результаты в своих группах. Бисопролол и ивабрадин не ухудшали липидные показатели крови как в составе терапии с аторвастатином, так и без него. Бисопролол не оказывал отрицательного воздействия на периферический кровоток, тогда как ивабрадин приводил к умеренному улучшению периферического кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. — М.: Реафарм, 2003. — 256 с.
2. Маколкин В.И. β -адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения). Русский медицинский журнал. 2008; 6: 382—387.
3. Российские рекомендации (второй пересмотр). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: приложение к журналу. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. — Москва, 2008. — №6. — 40 с.
4. Camm A.J. How does pure heart rate lowering impact on cardiac tolerability? European Heart Journal Supplements. 2006; 8: D9—D15.
5. Cobb F.R. Assessing risk for coronary heart disease: Beyond Framingham. Am Heart J 2003; 146: 572—80.
6. Hjalmarson A., Gilpin E.A., Kjekshus J., Nicod P., Henning H., Ross J. Jr. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547—553.
7. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med 1999; 159: 585—592.
8. Rosen M.R., Bucchi A., Robinson R.B. If modulation: perspectives in clinical medicine. European Heart Journal Supplements. 2006 September; 8: D3—D8.
9. Tardif J.-C., Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. European Heart Journal Supplements. 2006; 8: D24—D29.



ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Богданова В.Г., Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Вавилова Т.В.
С.-Петербургская ГМА им. И.И.Мечникова

Введение. Использование современных лабораторных технологий в клинической практике зависит от задач поставленных клиницистами, в особенности если пациент по стандартам лечения одновременно получает несколько препаратов и имеются сложности в подборе доз и совместимости лекарственных средств. Сложности подобного характера встречаются при терапии заболеваний с многофакторным патогенезом и при применении фармакологических препаратов с множественным механизмом действия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК) и др. Нами разработан мультимаркерный подход с использованием иммунологических методов для оценки антиагрегантного, мембраностабилизирующего и противовоспалительного действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3].

Известно, что воспаление и гиперпродукция цитокинов являются важными звеньями патогенеза ИБС, в частности ин-

ТАБЛИЦА 1 Концентрация TNF- α (пг/мл) в крови у пациентов с ИБС контрольной и основной групп в течение года ($M \pm m$)

Группы	Сроки обследования				
	1—3 день	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КГ	201,2 \pm 49,3	217,9 \pm 54,6	332,5 \pm 45,0*	203,0 \pm 41,9	190,0 \pm 53,7
ОГ	195,6 \pm 30,2	178,2 \pm 61,1**	156,1 \pm 35,9*/**	148,0 \pm 48,8*/**	113,0 \pm 32,9*/**

* Достоверные изменения при сравнении с данными на 1–3 сутки ($p < 0,05$), ** – достоверные изменения при сравнении между группами ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2 Концентрация IL-6 (пг/мл) в крови у пациентов с ИБС контрольной и основной групп в течение года ($M \pm m$)

Группы	Сроки обследования				
	1—3 день	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КГ	102,0 \pm 10,1	131,5 \pm 13,9	131,1 \pm 18,6	104,2 \pm 12,5	80,3 \pm 12,5
ОГ	105,2 \pm 15,4	119,0 \pm 12,5	137,1 \pm 11,8	75,4 \pm 9,1*	61,8 \pm 8,4*

* Достоверные изменения при сравнении с данными на 1–3 сутки ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3 Количество CD95+лимфоцитов (%) в крови у пациентов с ИБС контрольной и основной групп в течение года ($M \pm m$)

Группы	Сроки обследования				
	1—3 день	2 недели	2 месяца	6 месяцев	12 месяцев
КГ	18,0 \pm 3,2	17,4 \pm 6,2	25,3 \pm 4,1*	15,5 \pm 3,1	17,0 \pm 3,5
ОГ	19,0 \pm 4,4	17,3 \pm 4,1	15,0 \pm 5,4	17,5 \pm 3,6	20,8 \pm 4,1

* Достоверные изменения при сравнении между группами ($p < 0,05$).

фаркта миокарда (ИМ). Ишемия миокарда является мощным стрессорным фактором, который потенцирует воспалительную реакцию, гиперкоагуляцию и апоптоз. Уникальным свойством препаратов омега-3 ПНЖК является их мембраностабилизирующее действие. Увеличение содержания омега-3 ПНЖК способствует повышению стойкости мембран. Это объясняется более рыхлой упаковкой полиеновых жирных кислот, чем насыщенных, в бислое и области контакта фосфолипидов с белками, что придает мембране большую пластичность, текучесть, гибкость [8]. Учитывая, что активность рецепторного аппарата обеспечивается текучестью мембраны, многие процессы (воспаление, гиперкоагуляция и апоптоз) обусловлены состоянием мембраны клетки. В клинических исследованиях доказана эффективность кардиопротективного действия омега-3 ПНЖК по показателям выживаемости, числу смертности от ИБС, случаев повторного ИМ [5]. Работ по лабораторной оценке многофакторного действия омега-3 ПНЖК с учетом их фармакодинамики, механизма действия и обоснованием сроков проведения клинико-лабораторных исследований у пациентов с ИБС недостаточно.

Цель исследования. С помощью иммунологических методов оценить влияние омега-3 ПНЖК на течение ишемической болезни сердца и обосновать сроки их выполнения.

Материалы и методы. В исследование были включены больные с диагнозом ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) — 143 человека. Диагноз ИМ и в последующем ИБС был поставлен по результатам клинических, инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ) и лабораторных методов. Возраст больных от 36 до 75 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы. Одна группа получала стандартную терапию, включающую антитромботические препараты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, нитраты по необходимости (контрольная группа), другая группа (основная группа) дополнительно к стандартной терапии получали препараты омега-3-ПНЖК в пересчете на эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую кислоты (ДГК) 750–900 мг/сут. в течение 2 месяцев с повторными курсами через 6 месяцев.

С целью оценки процессов воспаления, состояния иммунной системы и выявления наиболее информативных маркеров, адекватно отражающих действия омега-3 ПНЖК и сроки обследования, всем пациентам проводились клинико-лабораторные исследования. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), методом непрямой иммунофлуоресценции — маркер апоптоза (CD95). Для оценки антиагрегантной активности тромбоцитов использовали технологию проточной цитометрии. С этой целью определяли маркеры активации тромбоцитов — количество рецепторов для фибриногена (гликопротеинов GP IIb—IIIa) и экспрессию P-селектина на поверхности тромбоцитов с использованием оригинальной методики (Сироткина О.В. и соавт., 2010). Измеряли количества рецепторов на поверхности тромбоцитов и P-селектина в цельной крови до и после добавления индуктора активации тромбоцитов 10 мкМ АДФ. По результатам измерений рассчитывали коэффициенты K^1 (изменение количества рецепторов GP IIb—IIIa) и K^2 (изменение экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов) по формулам [7]. При значении $K^1 < 10\%$ и $K^2 < 50\%$ антиагрегантное действие препаратов расценивали как эффективное.

Определение цитокинов проводили на иммуноферментном анализаторе открытого типа «Sanofi Diagnostic Pauster» (Франция) с использованием иммуноферментных тест-систем («ProCon IL-6» и «ProCon — TNF- α », Россия) на 1–3 сутки ИМ, а затем через 2 недели, 2, 6 и 12 месяцев. Содержание CD95+лимфоцитов в крови с использованием моноклональных антител оценивали в люминесцентном микроскопе в те же сроки. Исследование функции тромбоцитов крови проводили на проточном цитометре FC-500 (Beckman Coulter) до начала приема препарата омега-3 ПНЖК и через 1 месяц.

Результаты. Результаты показали, что уровень TNF- α у пациентов контрольной группы повышался с первой недели вплоть до 2 месяца наблюдения и снижался к 6 месяцу. У пациентов, получавших омега-3 ПНЖК дополнительно к стандартной терапии, TNF- α снижался уже ко 2 неделе и затем планомерно снижался к концу года (табл. 1).

При определении провоспалительных цитокинов было установлено снижение концентрации IL-6 у пациентов после ИМ, получавших омега-3 ПНЖК, наблюдалось к 6 месяцу. У пациентов контрольной группы этот показатель имел тенденцию к снижению только к концу года (табл. 2).

Таким образом, нами установлено, что применение омега-3 ПНЖК способствует снижению уровней TNF- α и IL-6 и установлены сроки их исследования: на 2 неделе следует проводить определение уровня TNF- α — ранний маркер и на 6 месяц после начала терапии — IL-6 поздний маркер.

При определении степени экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах в группе пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, отмечалась лишь тенденция к снижению данного показателя ко 2 месяцу наблюдения. В контрольной группе через 2 месяца наблюдалась тенденция к увеличению степени экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах. Следует отметить, что в контрольной группе через 2 месяца значение данного показателя было достоверно выше, чем в основной группе. В сроки 6 и 12 месяцев после ИМ различий между сравниваемыми группами и при сравнении с исходными данными не регистрировалось (табл. 3).

Таким образом, омега-3 ПНЖК оказывали ингибирующее действие на экспрессию CD95 на лимфоцитах, которое проявлялось только в первые 2 месяца терапии.

При анализе агрегационной функции тромбоцитов было выявлено достоверное снижение количества активированных рецепторов GP IIb—IIIa на поверхности тромбоцитов с $11,81 \pm 2,40\%$ до $3,78 \pm 1,69\%$ (K^1 , $p < 0,05$) у пациентов, получающих омега-3 ПНЖК по сравнению с исходными данными и контрольной группой. Уровень экспрессии P-селектина (K^2) у пациентов с ИБС на фоне приема омега-3 ПНЖК имел тенденцию к снижению по сравнению с исходными данными (табл. 4). Таким образом, прием омега-3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии в течение 1 месяца у пациентов с ИБС

таблица 4 Изменения количества рецепторов тромбоцитов для фибриногена гликопротеинов GP IIb—IIIa (K^1 , %) и экспрессии P-селектина (K^2 , %) на поверхности тромбоцитов в цельной крови у пациентов с ИБС в контрольной и основной группе у пациентов ($M \pm m$)

Показатель/Группы		Сроки обследования	
		1—3 день	1 месяц
K^1	КГ	$7,39 \pm 2,14$	$6,07 \pm 1,94$
	ОГ	$11,81 \pm 2,40$	$3,78 \pm 1,69^*/**$
K^2	КГ	$44,55 \pm 7,62$	$46,12 \pm 7,69$
	ОГ	$47,33 \pm 5,81$	$42,04 \pm 6,12$

* Достоверные изменения при сравнении с исходными данными ($p < 0,05$),

** достоверные изменения при сравнении между группами ($p < 0,05$).

обеспечивал эффективное снижение агрегационной способности тромбоцитов.

Известно, что маркеры воспаления IL-6 и TNF- α отражают динамику процесса воспаления [4]. По нашим данным, TNF- α изменяется в начале воспаления, что, вероятно, характеризует острые процессы воспаления, IL-6 — через 6 месяцев и характеризует хроническое воспаление. Основными рецепторами, воспринимающими сигнал к апоптозу клетки, являются рецепторы к TNF и CD95 [6]. Исходя из этого, оценку мембраностабилизирующего действия омега-3 ПНЖК можно проводить по количеству экспрессированных рецепторов CD95 на поверхности лимфоцитов. Результаты исследования показали, что при ишемии миокарда повышается количество лимфоцитов с экспрессированными на их поверхности рецепторами CD95, которые являются признаками готовности клетки к апоптозу [1]. Один из механизмов антиагрегантного действия омега-3 ПНЖК обусловлен снижением активности рецептора GP IIb—IIIa на поверхности тромбоцитов, что, возможно, также связано с мембраностабилизирующим действием омега-3 ПНЖК. Другой механизм антиагрегантного действия омега-3 ПНЖК обусловлен тем, что они являются предшественниками различных эйкозаноидов, в частности тромбосана A₃, который не дает проагрегационного эффекта в отличие от тромбосана A₂, стимулирующего агрегацию тромбоцитов [2].

Заключение. По нашим данным, у пациентов с ИБС, получающих омега-3 ПНЖК, оценку противовоспалительного действия необходимо проводить по концентрации TNF- α через 2 недели, IL-6 — через 6 месяцев, мембраностабилизирующего — по содержанию CD95+ лимфоцитов в крови — через 2 месяца. Эффективность антиагрегантного действия омега-3 ПНЖК рекомендуется оценивать по количеству рецептора GP IIb—IIIa и экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов крови через 1 месяц.

Таким образом, использование иммунологических методов исследования позволяет оценить эффективность терапии и дает информацию о новых механизмах действия лекарственных препаратов на уровне рецепторного аппарата клетки. Кроме того, такая оценка действия препаратов дает возмож-

ность своевременно корректировать терапию, снижать риск возникновения осложнений. Обоснование сроков проведения этих исследований уменьшает частоту исследований и расходы на дополнительные лабораторные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бершова Т.В., Монаенков С.В., Гасанов А.Г. Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности. // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — №5. — С.147–154.
2. Бурбелло А.Т. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Фармакология. Клиническое применение. — СПб: СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2005. — 304 с.
3. Гайковская Л.Б. Мультимаркерная стратегия лабораторной оценки действия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в кардиологии. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — №10. — С.14.
4. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. Изменение продукции некоторых провоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС. // Медицинская иммунология. — 1999. — Т.1. — №5. — С.53–59.
5. Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот — дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. // Сердце. — 2007. — Т. 6. — № 2(34). — С. 64–68.
6. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом. // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Сер.11, 2008. — вып.1. — С. 14–23.
7. Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Ласковец А.Б., Кухарчик Г.А., Гайковская Л.Б., Вавилова Т.В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 12. — №3. — С. 213–218.
8. Фаллер, Джеральд М., Шилдс, Деннис. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей. / Пер. с англ. — М.: Бином-Пресс, 2003. — 268 с.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛА И ПЕРИНДОПРИЛА С ЛОЗАРТАНОМ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

Введение. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматривается как основное ключевое звено в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, а этапы континуума предопределяют поражения органов-мишеней: сосудистая эндотелиальная дисфункция, формирование артериальной гипертензии (АГ), ИБС и цереброваскулярной болезни, инфаркта миокарда или инсульта и терминального поражения органов-мишеней (сердечная или почечная недостаточность и др.). В настоящее время идет спор о приоритете ИАПФ или БРА II в лечении больных с атеросклерозом. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) оказывают органопротективные эффекты, обусловленные устранением трофического действия ангио-

тензина II и снижением симпатического влияния на органы-мишени, оказывая кардио-, ангио-, нефропротективное действие. Непрерывно возрастает значение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в лечении различных вариантов артериальной гипертензии, и в рекомендациях European Society of Hypertension пересмотра 2007 г. показания к их назначению не исчерпываются только переносимостью ИАПФ, а включают сахарный диабет 2 типа, хроническую сердечную недостаточность, перенесенный острый инфаркт миокарда, гипертрофию левого желудочка, метаболический синдром, фибрилляцию предсердий, диабетическую нефропатию и микроальбуминурию любого происхождения. Применение БРА в этих ситуациях обосновывает в первую очередь их способность существенно тормозить ремоделирование органов-мишеней и как следствие увеличивать продолжительность активной жизни больных. В настоящее время появляются работы по изучению блокирующего или замедляющего действия сартанов на процесс роста атеросклеротической бляшки, что крайне важно для клинической практики.

Цель исследования. Оценить и сравнить органопротективный эффект на миокард, экстракраниальные артерии, биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции ИАПФ (зофеноприла, периндоприла) и БРА (лозартана).

Материалы и методы: Обследовано 90 пациентов с диагнозом: острый инфаркт миокарда и фондовая артериальная гипертензия. Больные разделены на 2 группы: 1 — получающие лозартан (45 чел.), 2 — получающие зофеноприл (23 чел.) и периндоприл (22 чел.). Все они в течение 6 месяцев принимали стандартную терапию: аспирин 125 мг, метопролол в средней суточной дозировке 80 мг, аторвастатин 10 мг — принимали 67 чел. (74,4%), амлодипин — 7,5 мг — 21 чел. (23,3%), верошпирон — 37,5 мг — 15 чел. (16,6%). Средняя суточная дозировка лозартана — 37,5 мг, зофеноприла — 24,2 мг, периндоприла — 5,25 мг. Сравнимые группы сопоставимы по объему поражения миокарда и по сопутствующей патологии. На долю ОИМ «с зубцом Q» приходится 60% и 62,2% в 1 и 2 группах соответственно. В 1 группе больных с сахарным диабетом было 20%, во 2 — 17,7%.

У всех больных в первые дни госпитализации и через 6 месяцев были определены: общий анализ крови, уровень мочевой кислоты (УМК), фактор Виллебранда, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, липидный спектр, проведены ЭХО-кардиография с определением размеров полостей, оценкой фракции выброса (ФВ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), УЗИ магистральных артерий головы и шеи, с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), индексов резистентности, УАЗ почечных артерий.

Результаты. В таблицах 1–4 представлены показатели холестерина спектра, индексов резистентности и толщины КИМ и медиа общей сонной артерии (ОСА), ММЛЖ, уровня мочевой кислоты, креатинина и мочевины, фактора Виллебранда в 1 и 2 группах при поступлении, через 6 месяцев и их динамическая разность.

Среди пациентов 1 группы холестерин спектр несколько хуже: выше значение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и, следовательно, выше индекс атерогенности (ИА). В течение 6 месяцев приема лозартана

таблица 1 Показатели холестерина спектра у больных 1 и 2 (а и б) групп при поступлении и через 6 месяцев и их динамическая разность

	о. холест.(ммоль/л)			ЛПНП (ммоль/л)			ЛПВП (ммоль/л)			Т Г (ммоль/л)			ИА		
	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.
1 группа	5,47	4,88	-0,59	3,17	2,85	-0,32*	1,03	1,14	0,11*	1,62	1,77	0,15	4,29	3,74	-0,55*
2 группа (а-зофе- ноприл)	5,36	4,88	-0,48	3,06	2,75	-0,31	1,04	1,07	0,03	1,77	1,57	-0,2*	4,15	3,56	-0,59
2 группа (б-пери- ндоприл)	4,84	4,56	-0,28	3	2,85	-0,15	1,02	1,05	0,03	1,69	1,55	-0,14	3,74	3,34	-0,4
2 группа	5,1	4,72	-0,38	3,03	2,8	-0,23*	1,03	1,06	0,03	1,73	1,56	-0,17*	3,95	3,45	-0,5

* p<0,05

таблица 2 Показатели УМК, креатинина, мочевины, фактора Виллебранда у больных 1 и 2 (а и б) групп при поступлении и через 6 месяцев и их динамическая разность

	УМК			креатинин (ммоль/л)			мочевина (ммоль/л)			ф.Виллебранда (%)		
	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.
1 группа	371,1	353	-18,1*	0,13	0,11	-0,02*	5,1	5,56	0,46	118,4	102	-16,4*
2 группа (а)	374	367,1	-6,9	0,117	0,11	0,007	5,1	5	-0,1	118,2	107,2	-11*
2 группа (б)	364	357,1	-6,9	0,123	0,118	0,005	4,9	5,4	0,5	111,8	103,8	-8
2 группа	369	362,1	-6,9	0,12	0,126	0,006	5	5,2	0,2	115	105,5	11,5*

* p<0,05

таблица 3 Сравнительная оценка влияния лозартана, зофеноприла и периндоприла на миокард после 6 месяцев терапии

	КДРЛЖ (мм)		ПЖ (мм)		ЛП (мм)		ФВ (%)		ММЛЖ (гр.)	
	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м
1 группа	51	50,3	25,9	25,1	40,8	42,3	58,9	59,8	97,8	96
2 группа (а)	53	52,1	25,9	28,9	40	38,8	59,5	59,7	94	88
2 группа (б)	53,2	52,3	26,1	29,5	40	38,4	59,7	59,9	98	90
2 группа	53,1	52,2	26	29,2	40	38,6	59,6	59,8	96	89

таблица 4 Сравнительная оценка органопротективного эффекта лозартана, зофеноприла и периндоприла на магистральные брахиоцефальные артерии после 6 месяцев терапии

	RI OCA			PI OCA			КИМ (мм)			медиа (мм)		
	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.	1 м	6 м	разн.
1 группа	0,7	0,6	-0,1*	1,88	2,45	0,57	1,02	0,74	-0,28*	0,78	0,6	-0,18
2 группа (а)	0,7	0,77	0,07	2	2,26	0,26	1,03	1,02	-0,01	0,72	0,73	0,01
2 группа (б)	0,7	0,81	0,11	2,04	2,54	0,5	1,01	0,98	-0,03	0,68	0,71	0,03
2 группа	0,7	0,79	0,09	2,02	2,4	0,38	1,02	1,0	-0,02	0,7	0,72	0,02

* p<0,05

или иАПФ (зофеноприла или периндоприла), совместно с равным соотношением в обеих группах приема статинов, большее влияние на атерогенез отмечено в 1 группе. Лозартан достоверно снизил уровень ЛПНП на 0,32 ммоль/л, ИА на 0,55, повысил ЛПВП на 0,11 ммоль/л. Зофеноприл и

периндоприл повлияли на холестеринный спектр за счет понижения уровня ЛПНП на 0,23 ммоль/л и ТГ на 0,17 ммоль/л.

Повышение уровня мочевой кислоты (УМК) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и напрямую

ТАБЛИЦА 5 Оценка тревоги и депрессии по шкале HAD у больных с ОИМ

Количество баллов	1 группа		2 группа			
			2 «а» группа		2 «б» группа	
	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м
0—7	17,7%	16,5%	11%	15,78%	10%	19,56%
8—11	15%	35,2%	21,4%	33%	19,6%	33%
11—16	11,1%	15,7%	5%	9,06%	4,8%	9%
Более 16	56,2%	30,6%	62,6%	42,16%	65,6%	38,44%

ТАБЛИЦА 6 Уровень физической и эмоциональной активности по опроснику SF 36

	ФА (%)		РФ (%)		Б (%)		ОЗ (%)		ЖС (%)		СА (%)		РЭ (%)		ПЗ (%)	
	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м	1 м	6 м
1гр.	49,25	66	18,75	24	42	28	43	54,3	45	58	60,3	54	25	26	50	48
2(а)гр.	51,5	63,7	18	25	40,5	27	40	44	41,1	58,6	60	51	20,5	23	51	44,5
2(б)гр.	52,5	64,3	17	21	39,5	29	44	52	42,3	59,8	60	53	23,5	25	51	47,9
2гр.	52	64	17,5	23	40	28	42	48	41,7	59,2	60	52	22	24	51	46,2

ФА – физическая активность, РФ – ролевое физическое функционирование, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС – жизненная сила, СА – социальная активность, РЭ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье, СС – сравнение самочувствия

коррелирует с индексом атерогенности ($r = 0,514$, $p < 0,001$). У пациентов обеих групп значения этих показателей приближаются к верхней границе нормы (371,1 и 369 ммоль/л, соответственно). После 6 месяцев терапии лозартана и зофеноприла и периндоприла показатели снизились до 353 и 362,1 ммоль/л. Достоверное влияние на эндотелиальную дисфункцию доказал лозартан не только в отношении УМК, как видно из *таблицы 2*. Отмечено более значимое снижение фактора Виллебранда у лиц, получающих лозартан (на 16,4%), против 11,5%, получающих иАПФ (зофеноприл и периндоприл). Так же лозартан доказал небольшое периферическое нефропротективное действие (снижение креатинина на 0,02 ммоль/л).

В обеих группах происходит снижение маркеров воспаления СРБ и фибриногена, как следствие стабилизации процесса атерогенеза. Динамика СРБ: в 1 группе – с 5,09 до 1,76, во 2 – с 12,3 до 1,9, $p < 0,05$. Динамика фибриногена: в 1 группе – с 4,4 до 4 ммоль/л, во 2 – с 4,36 до 3,25 ммоль/л, $p > 0,05$.

В *таблице 3* представлены динамические параметры данных эхокардиографии.

На процессы ремоделирования в миокарде большее влияние оказывают зофеноприл и периндоприл (без достоверной разницы между собой). Достоверно снижаются масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и конечный диастолический объем левого желудочка (КДРЛЖ). В группе иАПФ (2-й) ММЛЖ на 7 грамм, КДРЛЖ на 0,9 мм против 1,8 грамм и 0,7 мм в 1-й, $p < 0,05$. Так же во 2 группе отмечено уменьшение ЛП и небольшое улучшение насосной функции сердца в виде повышения фракции выброса. Данные ЭхоКГ подтверждаются критериями ЭКГ. Достоверное снижение критериев Соколова–Лайна на 1,625 мм и корнелевского критерия на 0,56 мм, $p < 0,05$, во 2 группе больных. Органопротективный эффект БРА (лозартана) и иАПФ (зофеноприла и периндопри-

ла) на магистральные артерии головы и шеи представляет *таблица 4*.

Лозартан умеренно снижает жесткость сосудистой стенки (уменьшение индекса резистентности ОСА на 0,1), толщину КИМ (на 0,28 мм). Индекс резистентности почечных артерий снижается на 0,05 под влиянием лозартана, $p < 0,05$.

Оценить и сравнить клинический эффект препаратов можем по влиянию на снижение артериального давления (АД) и антиангинальному эффекту. Положительный гипотензивный эффект препаратов обеих групп более выражен у БРА, что, вероятно, связано с эффектом «ускользания» при длительной терапии иАПФ. На уменьшение приступов стенокардии препараты влияют в равной степени: уменьшение количества приступов стенокардии в неделю с 2,7 до 1 в 1 группе, с 2,6 до 1 во 2 «а» группе и с 2,5 до 0,8 во 2 «б» группе.

В настоящее время все больший интерес приобретает комплексная оценка статуса пациента, включая психическое здоровье. У больных с ИМ очень часто возникают различные по степени выраженности невротоподобные расстройства – астенические, фобические, астено-депрессивные, истероподобные, тревожно-депрессивные. В рамках работы было проведено исследование тревоги и депрессии с использованием опросника HAD. Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от количества набранных баллов:

- 0—7 – диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии;
- 8—11 – пограничные расстройства;
- 11—16 – клинически значимая депрессия;
- более 16 – тревожные расстройства.

Из представленных данных (*табл. 4*) можно сделать вывод о широком распространении тревожно-депрессивных расстройств среди больных в острую стадию инфаркта миокарда: клинически значимые нарушения наблюдаются у 67,3% паци-

ентов 1 группы и у 69% — 2 группы. С течением времени и стабилизацией состояния на первое место выходят пограничные расстройства и клинически значимая депрессия, что связано с клиническими проявлениями отдаленных осложнений ОИМ и психологической неготовностью к их восприятию пациентами более молодых возрастных групп. Изначально более высокий процент тревожных расстройств во 2 группе объясняется большим количеством пациентов старшего возраста в ней, что связано с возрастными особенностями нервной системы (табл. 5).

Оценивая уровень физической и эмоциональной активности по опроснику SF-36, процентный разброс показателей в сравниваемых группах стал следующим: (табл. 6).

Как видно из таблицы, на фоне острого инфаркта миокарда физическая и эмоциональная активность пациентов значительно снижена. Со временем эти значения возрастают, но далеко не в полном объеме, что, очевидно, связано с частой инвалидизацией и снижением трудоспособности, усугубляющихся на этом фоне тревожностью и депрессией.

Заключение. Лозартан оказывает больший эффект, чем зофеноприл и периндоприл на органопroteкцию магистральных артерий головы и шеи, почек за счет уменьшения жесткости сосудов, уменьшения КИМ, поэтому должен шире применяться среди больных острым инфарктом миокарда, сочетающимся с системным атеросклеротическим поражением сосудистого русла. Зофеноприл и периндоприл оказывают более существенный органопroteктивный эффект на миокард, поэтому должны применяться у больных с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Достоверных различий между этими иАПФ не установлено. Обе группы препаратов положительно влияют на дислипотемию, уменьшая ЛПНП, и также иАПФ — ТТ, а БРА — повышают ЛПВП. Высокий уровень тревоги и депрессии и, как взаимосвязь, снижение социальной (физической и эмоциональной) активности у больных в острую стадию связано с тяжелым течением заболевания, в отдаленные сроки — развитием осложнений на обеих схемах терапии.



АНТИМИКРОБНАЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ МАЗИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Крейцберг Г.Н., Голиков И.В., Хохлов А.Л., Грачева И.Е., Завойстый И.В., Малафеева Э.В., Хохлов А.А., Саватеев П.П.
Ярославский ГТУ, Ярославская ГМА

Введение. Возрастающая резистентность бактерий к различным антибактериальным препаратам и антисептикам в последние годы заставляет исследователей и практиков снова обращать внимание на противомикробные свойства серебра. Препараты серебра во многом лишены недостатков, присущих антибиотикам, благодаря чему серебро и

ТАБЛИЦА 1 Токсикологический тест с пероральным введением мази с наночастицами серебра экспериментальным животным

Доза, мг/кг	Гибель животных (количество павших/общее количество)	
	крысы	мыши
3000	0/6	0/10
5000	0/6	0/10
10000	0/6	0/10

ТАБЛИЦА 2 Иммунотоксическое действие мази с наночастицами серебра

Вариант опыта	Доза, мг/мышь	Титры антител (log ₂)	ИС (О/К)
Мазь	50	3,75	0,88
Контроль	—	4,25	—

его растворы завоевывают все новые ниши в медицине.

Цель исследования. Оценить антибактериальную эффективность и безопасность антибактериальной мази с наночастицами серебра.

Материалы и методы. Первоначально изучалась и сравнивалась антибактериальная эффективность различных по концентрации коллоидных растворов наночастиц серебра (в т.ч. со стабилизатором — ПВП) на штаммах различных микроорганизмов, встречаемых в повседневной практике. Для исследования был взят материал трех видов — экссудат из гнойных ран (40 проб), отделяемое со слизистой оболочки носа (43 пробы) и отделяемое со слизистой оболочки влагалища (42 пробы). Образцы изучались с использованием бактериологического метода. Были выделены чистые культуры микроорганизмов и идентифицированы по морфологическим, культуральным и ферментативным свойствам. Определение чувствительности выделенных культур к различным растворам серебра осуществлялось: 1) методом серийных разведений; 2) методом «дорожки»; 3) нанесением раствора на стерильных дисках. Вторым этапом было небольшое (на 20 штаммах микроорганизмов) исследование образцов мазей на основе наночастиц серебра различных концентраций (4 образца).

Токсикологическое исследование проводили в соответствии с «Методическими указаниями по гигиенической оценке новых пестицидов» (Киев, 1988) и методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», Москва, 2005 [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Опыты проводили в 2008—2009 гг. в виварии Всероссийского научно-исследовательского института гельминтологии им. К.И.Скрябина (ВИГИС).

Для изучения токсических свойств антибактериальной мази с наночастицами серебра использовали белых крыс, мышей и морских свинок. Антибактериальная мазь с наночастицами серебра (ООО НПО «Ликом», Россия) — лекарственный препарат, содержащий в качестве действующих веществ 0,1 г левомицетина, 10 г стабилизированного водного наноэзоля метал-

лического серебра, 0,1 г алоэ (на 100 г препарата); в качестве вспомогательных веществ — ПЭГ 400 и ПЭГ 1500. Данные обработаны статистически [1, 2, 3].

Результаты. В целом выраженность бактерицидного действия растворов серебра варьировала в прямой зависимости от их концентрации.

Было установлено, что коллоидный раствор наночастиц серебра обладает достаточно выраженным бактерицидным действием относительно большинства микроорганизмов, выделенных из экссудата гнойных ран, отделяемого со слизистой оболочки носа и влагалища. Бактерицидное действие является дозозависимым. Наиболее эффективен против бактерий, выделенных из экссудата гнойных ран, раствор наночастиц серебра с концентрацией 11 мг/л. На культуры из отделяемого со слизистой носа лучше действовал раствор 55 мг/л. Микроорганизмы со слизистой влагалища наиболее чувствительны к растворам с концентрацией 33 мг/л и 55 мг/л. Растворы наночастиц серебра проявляют высокую антибактериальную активность против грамотрицательной флоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*). Равно высока их эффективность в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*). Коллоидные растворы наночастиц серебра высокоэффективны против грибов рода *Candida* и дрожжеподобных грибов. В отличие от антибиотиков коллоидные растворы наночастиц серебра оказались эффективны против резистентных микроорганизмов.

Образцы мазей на основе серебра показали высокую антибактериальную активность как против грамотрицательной флоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), так и грамположительной (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*).

Результаты перорального введения антибактериальной мази с наночастицами серебра крысам и мышам приведены в *таблице 1*.

Как следует из приведенных данных, введение испытуемой антибактериальной мази во всех дозах, включая и самую высокую, т.е. 10000 мг/кг, не привело к гибели крыс и мышей.

Более того, во всех случаях отсутствовали признаки интоксикации.

Общее состояние и поведение крыс и мышей, прием корма и воды, видимые физиологические функции оставались без изменения.

LD_{50} антибактериальной мази с наночастицами серебра будет составлять более 10000 мг/кг.

В использованном диапазоне доз у крыс и мышей отсутствует видовая чувствительность к мази.

LD_{50} испытуемой мази для белых крыс при нанесении на кожу будет составлять более 15000 мг/кг.

Антибактериальная мазь с наночастицами серебра не оказывает раздражающего действия на слизистые глаза у кроликов.

Антибактериальная мазь при нанесении на кожу крысам в течение 30 суток (два раза в сутки с интервалом 8 часов) в дозах 3000; 1500 и 750 мг/кг (соответственно, 1/5; 1/10 и 1/20 от максимально возможной для накожной аппликации дозе, т.е.

15000 мг/кг) не оказывает отрицательного влияния на состояние и поведение животных, прирост массы тела, массовые коэффициенты органов, гематологические и биохимические показатели. В результате проведения макро- и микроскопических исследований не установлено патологических изменений в печени, легких, почках, сердце, селезенке и мозге. Гистологическое исследование участка кожной ткани, на который наносили мазь, подтвердило вывод макроскопического изучения ткани об отсутствии патологии.

При пероральном введении антибактериальной мази с наночастицами серебра в течение 30 суток в дозах 2000; 1000 и 500 мг/кг массы тела (соответственно 1/5; 1/10 и 1/20 от максимально возможной для введения в желудок дозы, т.е. 10000 мг/кг) токсической дозы установить не удалось (по данным определения динамики прироста массы тела, определения массовых коэффициентов органов, гематологических и биохимических показателей).

Антибактериальная мазь с наночастицами серебра не обладает кожно-резорбтивным действием, сенсibiliзирующей активностью [1, 12].

Результаты оценки мази на иммунотоксическое действие приведены в *таблице 2*.

Как следует из результатов, приведенных в *таблице 2*, нанесение мази на кожу в течение 30 суток в дозе 50 мг/мышь не оказывает иммунодепрессивного действия у мышей — ИС = 0,88.

Заключение. Таким образом, образец препарата, содержащий наночастицы серебра, эффективен против грамотрицательной и грамположительной флоры, а также против грибов рода *Candida* и дрожжеподобных грибов. Препараты серебра на мазевой основе действуют как на высокочувствительную к антибиотикам флору, так и на полирезистентные штаммы; как на клинические, так и на музейные штаммы.

По гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) в соответствии с установленными параметрами пероральной токсичности и накожной токсичности антибактериальная мазь относится к 4 классу опасности, т.е. малотоксичным соединениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978.
2. Бейли Н. Статистические методы в биологии. //Изд-во АН СССР, М.
3. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Госмедиздат. — 1963.
4. ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе.
5. Государственная фармакопея XI, 1987, выпуск 2, с. 182.
6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев, 1988.
7. Методы сенсibiliзации организма животных. //Новочеркасск, 1984.
8. Приказ МЗ СССР № 1045-73 от 6.04.73 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)».
9. Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.83 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».
10. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — Москва, 2005.
12. Фрадкин В.А. Аллергодиагностика in vitro. — М.: Медицина, 1975.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ПРИВОДЯЩИХ К ИЗМЕНЕНИЯМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Лейнова Е.В., Хохлов А.Л.

НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль
ОАО «РЖД», эндокринологическое отделение,
Ярославская ГМА

Введение. Сердечно-сосудистая патология до сих пор является самой частой причиной смерти, инвалидности, изменения качества жизни людей в мире и в России в частности. Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН) — одни из самых сложных в лечении, профилактике, одни из самых экономически затратных из ССЗ.

В работах, посвященных изучению ФП, эта патология описана как новая сердечно-сосудистая эпидемия [8]. Указывается, что за последние 50 лет частота распространения увеличилась в 2,5 раза. Некоторые исследователи говорят об увеличении частоты встречаемости с возрастом [1, 2, 4, 5] и среди лиц старше 80 лет, говорят о 9% распространении данной патологии. По данным Фремингемского исследования у пациентов с ФП в 1,5–2 раза более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией, у 5% ежегодно возникают нарушения мозгового кровообращения (в 2–7 раз чаще, чем у лиц без ФП). Выявление ФП наиболее часто происходит при наличии ее устойчивых клинически явных форм, а транзиторные и асимптоматические случаи часто не диагностируются из-за отсутствия явных клинических симптомов. Так, у 30% больных в исследовании Cardiovascular Health Study и у 45% больных из Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials ФП была впервые зафиксирована при случайном снятии ЭКГ. По другим данным соотношение асимптоматических пароксизмов к пароксизмам, которые себя проявляют клинически, составляет 12:1. По данным исследования «ЭПОХА» в 10,3% случаев ФП утяжеляет течение ХСН (распространенность ХСН в России 7% случаев — 7,9 млн. человек).

По международной классификации болезней (МКБ от 1995 г.) изменения сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе трактуются как «тиреотоксическая болезнь сердца» (кардиомиопатии при болезнях, классифицируемых в других рубриках, I.43.8). Именно осложнения при Т со стороны ССС определяют в большинстве случаев прогноз, тяжесть данного состояния, трудоспособность пациентов. Эпидемиология тиреотоксического поражения сердца до сих пор изучена недостаточно (исследования проводились в разные годы, пациенты проживали в разных по обеспечению йодом

районах, до сих пор нет унифицированной классификации данной патологии). Так, по данным ЭНЦ [6] распространенность тиреотоксического поражения сердца 6,1%, ФП — 4,8%. По данным других авторов, ФП при Т встречается до 15% случаев, ХСН — от 7 до 25%. Ближайшие и отдаленные механизмы действия избытка тиреоидных гормонов на ССС изучены достаточно полно, реализуются посредством вне- и ядерных механизмов. В патогенезе имеет место увеличение β -адренорецепторов, в большей степени в предсердиях, атриовентрикулярном узле, ускорение спонтанной диастолической релаксации в клетках синусового узла, изменения работы калий-натриевого насоса, усиление сократимости миокарда за счет повышения количества V1 — миозина с высокой АТФазной активностью, разобщение процессов окислительного фосфорилирования, изменения концентрации внутриклеточного Ca^{++} , снижение концентрации K^+ , снижение тонуса гладкомышечных клеток аорты, повышения минутного объема сердца при помощи механизма Франка—Старлинга. Таким образом, при Т создаются все условия для изменения структуры сердца с развитием его дистрофии, изменения диастолической функции, изменение размеров полостей сердца, а затем и с дисфункцией левого желудочка.

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости ФП, ХСН при Т в разных возрастных группах, при разной длительности течения Т, возможность их обратного развития.

Материалы и методы. В исследование были включены 340 пациентов в возрасте от 21 года до 68 лет: 23,8% (81) мужчин, 76,2% (259) женщин. Период наблюдения — 2007–2010 гг. Все пациенты являлись жителями г. Ярославля и Ярославской области, являющейся зоной умеренного йоддефицита. Проводилось комплексное обследование пациентов, анализ амбулаторных карт, историй болезни. Критериями включения были: наличие Т в результате болезни Грейвса — Базедова (БГ), узлового токсического зоба (УТЗ) или многоузлового токсического зоба (МТЗ). Критериями исключения были: инфаркт миокарда, другие ССЗ в анамнезе (ревматическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия), другие

ТАБЛИЦА 1 Основные параметры сердечной деятельности у пациентов среднего возраста (2 группа)

Признак	На момент выявления n=132 чел.	Через 1 год наблюдения n=132 чел.
ФП	13,64% (18 чел.)	11,36% (15 чел.)
Без ФП	86,36% (114чел.)	88,64% (117 чел.)
Размеры ЛП (среднее знач.±стандартное отклон.)	44 ± 2 мл	42 ± 1,5 мл
ХСН I ФК NYHA	15,91% (21 чел.)	7,58% (10 чел.)
ХСНII ФК NYHA	10,61% (14 чел.)	11,36% (15 чел.)
ХСНIIIФК NYHA	2,27% (3 чел.)	0% (0 чел.)
ХСНIVФК NYHA	0,76% (1 чел.)	0% (0 чел.)
Всего с ХСН	29,55% (39 чел.)	18,94% (25 чел.)
Диастолич. дисфунк. сердца	15,91% (21 чел.)	7,58% (10 чел.)

ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, p < 0,05

состояния, сопровождающиеся Т (подострый тиреодит, ятрогенный тиреотоксикоз в результате избыточного приема тиреоидных гормонов), злоупотребление алкоголем. Из лабораторных методов использовался иммуноферментный метод определения уровня гормонов: св. Т4 (норма 10–27 пмоль/мл), св. Т3 (норма 2,2–6,4 пмоль/мл), ТТГ (норма 0,32–5,0 МкМе/мл), УЗИ щитовидной железы, эхокардиоскопия проводилась на ультразвуковом сканере «Philips En Visor», оценивались размеры левого предсердия (ЛП) (норма до 40 мм), наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). На основании американской и европейской ассоциации кардиологов использовалась классификация ФП (транзиторная, персистирующая/интермиттирующая, устойчивая/перманентная), при оценке степени ХСН использовалась классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA от I до IV функционального класса). Объем щитовидной железы по рекомендациям ВОЗ (норма до 18 мл у женщин и до 25 мл у мужчин).

В ходе лечения пациенты получали стандартную тиреостатическую терапию (тирозол, мерказолил в дозе от 30 до 40 мг/сут.), при наличии ХСН и ФП только кардиоселективные β -блокаторы и ИАПФ/или АРА — 2). Обследование пациентов проводилось при обращении по поводу Т и через 1 год наблюдения (в течение этого времени пациенты находились в состоянии медикаментозного эутиреоза, подтвержденного данными гормонального исследования). При статистическом анализе определялись медиана (Ме), 25 и 75 процентиля, критерий значимости p принимался меньше 0,05. Пациенты были распределены по возрасту: 1 группа — молодые в возрасте 29 [24, 41] лет — 80 чел., из них 19 (23,75% чел.) мужчин, остальные — 61 (76,25%) женщина. В данной группе у 74 (92,5% человек) выявлялись синусовая тахикардия и/или суправентрикулярная экстрасистолия без признаков ХСН, у 6 (7,5%) — не было выявлено изменений по данным эхокардиоскопии или ЭКГ. В 1 группе отсутствовали признаки ХСН и ФП. 2 группа — пациенты среднего возраста — в возрасте 46 лет [43, 53] 132 человека: 32 (24,24%) муж-

чины, 100 (75,76%) женщин. 3 группа — 128 пациентов пожилого и старческого возраста — 59 лет [55, 67]. Из них: 30 (23,43%) мужчин, 98 (75,56%) женщин. Во 2 и 3 группах оценивались частота ФП, частота встречаемости разной степени тяжести ХСН, размеры (ЛП), наличие диастолической дисфункции ЛЖ.

Результаты. Основные параметры сердечной деятельности у пациентов среднего возраста (группа 2) представлены в *таблице 1*, данные параметры 3 группы (пациенты пожилого и старческого возраста) — *таблица 2*.

При анализе данных выявлено, что частота ФП составляет 13,64% во 2 группе и 21,88% — в 3 группе ($p < 0,01$). Однако через 1 год наблюдения в обеих группах количество пациентов с ФП значимо не уменьшилось (в 2 группе через 1 год лечения у 11,36% сохранялась ФП и 18,75% из 3 группы). В обеих группах наблюдения размеры ЛП были выше нормы и не изменялись через 1 год наблюдения. Во 2 группе наблюдения значимо уменьшилось количество пациентов с проявлениями ХСН с 29,55 до 18,94%, уменьшилось количество пациентов с проявлениями диастолической дисфункции ЛЖ (с 15,95 до 7,58%). Количество пациентов с ХСН было достоверно выше в 3 группе по сравнению со 2 группой (51,56 и 29,55%). Через 1 год наблюдения количество пациентов с ХСН в 3 группе тоже уменьшилось и не было выявлено пациентов с самыми тяжелыми степенями ХСН III — IVФК. При оценке группы пациентов с сохраняющейся ФП было выявлено, что прогностическими факторами являются длительность течения недиагностируемого Т ($p < 0,001$), возраст ($p < 0,05$), пол (мужской) ($p = 0,08$) (не совсем достоверно, возможно, мала выборка пациентов), размеры ЛП (увеличение больше 40 мл — $p < 0,05$) (ДИ — 95%). При выявлении причин длительно недиагностируемого Т оказалось, что 49% пациентов длительно не обращались за медицинской помощью (недооценивали свое состояние, боялись остаться без работы), у 30% пациентов врачи долго не диагностировали Т (мужской пол и реже встречающаяся патология щитовидной железы, нетипичное течение Т у пожилых пациентов), 21% пациентов не выполняли и/или недостаточно выполняли врачебные рекомендации

(недоверие врачу, недооценка своего состояния — «я хорошо себя чувствую, зачем я буду пить так много таблеток»).

Закключение: В процессе данного исследования выявлено, что ФП при тиреотоксикозе встречается в среднем возрасте в 13,64% наблюдений, в пожилом возрасте — в 21,88% случаев; а ХСН, соответственно, в 29,55 и 51,56% наблюдений. Сохранение ФП на фоне компенсации тиреотоксикоза достоверно зависит от размеров ЛП (при нормальных размерах до 40 мл — обратимы, при больших — нет). Одной из основных причин отсутствия обратимых изменений со стороны ССС является длительность недиагностируемого Т. В качестве факторов раннего выявления Т является привлечение пациентов и врачей широ-

ТАБЛИЦА 2 Основные параметры сердечной деятельности у пациентов пожилого и старческого возраста (группа 3)

Признак	На момент выявления $n=128$ чел.	Через 1 год наблюдения $n=128$ чел.
ФП	21,88% (28 чел.)	18,75% (24 чел.)
Без ФП	78,12% (100 чел.)	81,25% (104 чел.)
Размеры ЛП (среднее знач. \pm стандартное отклон.)	44 \pm 2 мл	42 \pm 2 мл
ХСН I ФК NYHA	24,22% (31 чел.)	18,75% (24 чел.)
ХСН II ФК NYHA	16,41% (21 чел.)	20,31% (26 чел.)
ХСН III ФК NYHA	6,25% (8 чел.)	0% (0 чел.)
ХСН IV ФК NYHA	4,69% (6 чел.)	0% (0 чел.)
Всего с ХСН	51,56% (66 чел.)	39,06% (50 чел.)
Диастолич. дисфунк. сердца	24,22% (31 чел.)	18,75% (24 чел.)
$p < 0,01$		

кого профиля к данной проблеме, разработка скринингов для более раннего выявления данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Конишева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. Т. 5 — №11 — 2003.
2. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе. *Consilium medicum*, Т. 1, №3, 2006.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998.
4. Килинский Е.Л., Славина Л.С. Поражение сердца при эндокринных заболеваниях. — М.: Медицина, 1972.
5. Котова Г.А., Лившиц Г.Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе. *Проблемы эндокринологии* №1, 1992.
6. Шульгина В.Ю. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Тиреотоксическая кардиомиопатия: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз».
7. Шустов С. Б., Кищышин В.П. Особенности суточного распределения нарушений ритма у больных с эндокринными кардиомиопатиями. *Consilium medicum*. Т. 1, №3, 2006.
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, ФП (третий пересмотр). Москва, 2010.
9. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):625–30.
10. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31–50.
11. Laurberg P., Pedersen K.M., Vestergaard H., Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J. Inter. Med*. 1991. Vol. 229; 415–420.
12. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W., et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentration in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol*. 1991. Vol. 34; 77–83.
13. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001. Vol. 358; 861–865.
14. Poelman E.T., McAuliffe T.L., Van Houten D.R., Danforth E. Influence of age and endurance training on metabolic rate and hormones in healthy men. *Am J. Physiol* 1990; 259; E 66–77
15. Sawin C.T., Chopra D., Fzizi F., et al. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*, 1979; 242; 247–250.
16. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 331; 1249–1252.



РОЛЬ МИКРОБНО-ПАЗИТАРНЫХ АССОЦИАЦИЙ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Лучинина Е.В.¹, Гасанова Т.А.²,
Хачатуров К.А.², Богословская С.И.¹

¹ Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России» (зав. — д.м.н., проф. С.И.Богословская),

² МУЗ «Городская клиническая больница №8», г. Саратов

Введение. В последние годы пиелонефрит вышел на второе место по частоте среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, что определяет его значение среди факторов, влияющих на исходы беременности и родов [3, 4, 9].

Считается доказанным, что факультативно-анаэробная и аэробная бактериурия в диагностических концентрациях является ведущим этиологическим фактором острого пиелонефрита (ОП) [11, 19]. В то же время известно, что в значительном количестве случаев острый пиелонефрит ассоциирован с вирусами, мико- и уреоплазмами, хламидиями и трихомонадами в различных сочетаниях [4, 6, 7, 15, 16, 18, 20]. Базисными в лабораторной диагностике острого пиелонефрита остаются количественные методы оценки бактериурии и лейкоцитурии [2, 10].

Цель исследования. Установление этиологической роли простейших (*T. vaginalis*), микоплазм (*M. hominis* и *Ur. urealiticum*) и вирусов (*Herpes simplex I, II* типов — HSV и *Cytomegalovirus* — CMV), а также их ассоциаций в развитии ОП и острого гестационного пиелонефрита (ОГП) для оптимизации диагностики и выбора тактики лечения.

Задачи исследования включали в себя: изучение частоты выявления в моче женщин репродуктивного возраста трихомонад, вирусов герпеса, цитомегаловирусов, микоплазм и уреоплазм в диагностических концентрациях, а также изучение частоты выявления специфических антител класса Ig G к *T. vaginalis*, классов Ig A и Ig G к *M. hominis* и *Ur. urealiticum*, классов Ig G и Ig M к HSV I, II типов и CMV.

Материалы и методы. Исследования были проведены в 4 группах женщин репродуктивного возраста: 1 группа — 63 женщины с благоприятным акушерским анамнезом (БАА), физиологическим течением беременности, закончившейся рождением здорового ребенка, 2 группа — 57 практически здоровых женщин, проходящих прегравидарное обследование перед планируемой беременностью. 1 и 2 группы являлись группами контроля. 3 группа — 86 пациенток с острым гестационным пиелонефритом (ОГП), 4 группа — 72 небеременных пациентки с острым пиелонефритом (ОП).

В группах исследования было проведено изучение частоты выявления в моче *T. vaginalis*, *M. hominis* и *Ur. urealiticum*, HSV и CMV, а также определение в периферической крови специфических антител к простейшим, вирусам и микоплазмам. Забор средней порции утренней мочи у женщин осуществлялся при свободном мочеиспускании (с соблюдением соответствующего туалета).

Культуральное выделение микоплазм проводили с использованием тест-систем *Mycoplasma Duo 62740* производства «Sanofi Diagnostics Pasteur» (Франция), тест-систем для культивирования уреоплазм производства НИИ дерматологии и венерологии АМН Украины и на селективных питательных средах «Уреоплазма-96», «Микоплазма-96» производства НИИ ЭМ им. Пастера (Санкт-Петербург).

Диагностику ДНК-содержащих вирусов осуществляли методом прямой и непрямой иммунофлуоресценции с использованием моно- и поликлональных антител в центрифугате мочи без биологического обогащения.

Для идентификации CMV использовали непрямую иммунофлуоресценцию с использованием следующих моноклональных антител (МАТ):

— Monoclonal Mouse AntiCytomegalovirus (Daco-CMV-AAC-10) к матричному протеину pp 65 (pp UL83PK);

— Monoclonal Mouse AntiCytomegalovirus (Daco-CMV-CCH2) к

сверхранним антигенам CMV I Ер72 и кроличьи антимышьиные FITC-конъюгаты F026102 — Daco corporation, USA; — RBA Mouse Ig /FITC-ICC/, Daco MAT Daco CMV AAC10 и MAT Daco CMV CCH2.

Для идентификации Herpes viruses type I, II применяли метод иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител HSV1 FITS, 30490; HSV2 FITS 30491. MAT смешивали в соотношении 1:1 для повышения чувствительности метода.

Для лабораторной диагностики *T. vaginalis* использовали следующие методы: исследование нативного препарата и в окраске по Романовскому—Гимза, а также изоляцию *T. vaginalis* на питательных средах Джонсона—Трассела на основе печеночного бульона по стандартной прописи и тест-системах Vagicult, «Orion», Финляндия.

Определение специфических антител к простейшим, вирусам, микоплазмам и уреаплазмам проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах производства ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск: «ТрихомоноБест-Ig G-стрип», «УреаплазмаБест-Ig G-стрип», «МикоплазмаБест-Ig G», «Уреаплазма Бест-Ig A», «МикоплазмаБест-Ig A», «Векто-ВПГ-Ig G-стрип», «Векто-ВПГ-Ig M-стрип», «Векто-ЦМВ-Ig G-стрип», «Векто-ЦМВ-Ig M-стрип».

Исследования крови и мочи выполнялись в первые 3 дня нахождения в стационаре.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (Release 5.0; Stat Soft Inc., США) на IBM PC. Достоверными считались различия при вероятности ошибки $p < 0,05$ (95% доверительный интервал). Результаты исследования параметров в группах сравнения представлены в виде $P \pm mp\%$, где P — процентная доля, mp — стандартная ошибка доли.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования было проведено изучение частоты выявления *T. vaginalis* в центрифугате мочи и в репродуктивном тракте, а также специфических противотрихомонадных Ig G — антител у женщин сравниваемых групп (табл. 1).

Из представленных данных следует, что в контрольных группах из мочеполювых путей женщин 1 и 2 группы в 7,9 и 12,3% случаев, соответственно, были выделены трихомонады. Однако протистоурии, т.е. выделения трихомонад с мочой, выявлено не было. Противотрихомонадные антитела регистрировались у 19,1% женщин 1 группы и 26,3% 2 группы.

В то же время из центрифугата мочи у 31,4% пациенток 3 группы (ОП) и 33,3% 4 группы (ОП) были изолированы *T. vaginalis*. Трихомонады из половых путей были выделены у 39,5% женщин 3 группы и 37,5% 4 группы. Значительная частота протистоурии у женщин 3 и 4 групп и отсутствие ее у женщин контрольных групп (1 и 2 групп) указывает на этиопатогенетическую причастность *T. vaginalis* к развитию пиелонефритов.

Установлено, что у женщин с физиологическим течением беременности (1 группа) и у женщин, находящихся на прегравидарном обследовании (2 группа), антитела к *T. vaginalis* регистрировались, соответственно, в 2,4 и 2,1 раза чаще, чем изолировались культуры *T. vaginalis* из репродуктивного тракта (при отсутствии их в моче).

У женщин с 3 группы (ОП) и 4 группы (ОП) противотрихомонадные антитела выявлялись, наоборот, в 2,3 и 3,0 раз реже, чем изолировались культуры *T. vaginalis* из мочи, и в 2,8 и 3,4 раз реже, чем выделялись трихомонады из репродуктивного тракта.

Преобладание в контрольных группах противотрихомонадных антител, а в группах исследования (ОП и ОП) протистоурии и культуральное выделение *T. vaginalis* указывают на отсутствие адекватного иммунного ответа на протозойную инвазию у женщин с ОП и ОП.

Следующим этапом исследования было изучение выделения из мочи *M. hominis* и *Ur. urealiticum* в диагностических концентрациях (>104 ЦОЕ/мл) и специфического антителообразования к ним у женщин репродуктивного возраста (табл. 2).

Установлено, что в контрольных группах только у женщин 2 группы, проходящих прегравидарное обследование, в 15,8% случаях с мочой выделялись микоплазмы и в 10,5% — уреаплазмы в диагностических концентрациях > 104 ЦОЕ/мл, в то время как у женщин 1 группы (БАА) микоплазм и уреаплазм в диагностических концентрации выделено не было.

В группах исследования у 53,5% пациенток 3 группы (ОП) и у 48,6% 4 группы (ОП) из мочи выделены в диагностических концентрациях микоплазмы, а у 31,4 и 36,1% пациенток, соответственно, — уреаплазмы. Высокая частота выделения с мочой мико- и уреаплазм в диагностических концентрациях, достоверно и значительно превышающая аналогичные показатели женщин контрольных групп, свидетельствует об этиопатогенетической причастности микоплазм и уреаплазм к развитию острого пиелонефрита.

ТАБЛИЦА 1 Частота выявления *T. vaginalis* и противотрихомонадных Ig G — антител у женщин репродуктивного возраста

Клинические группы	Репродуктивный тракт (абс. кол-во+ %)		Центрифугат мочи (абс. кол-во+ %)		Ig G к <i>Tr. vaginalis</i>
	Бактериоскопия	Культуральный метод	Бактериоскопия	Культуральный метод	
1 группа (благ. ак. анамнез)	1 (1,6%)	5 (7,9%)	—	—	12 (19,1%)
2 группа (преграв. обслед.)	2 (3,5%)	7 (12,3%)	—	—	15 (26,3%)
3 группа (остр. гест. пиел.)	6 (7,0%)	34 (39,5%)	12 (13,9%)	27 (31,4%)	12 (13,9%)
4 группа (острый пиелонефрит)	6 (8,3%)	27 (37,5%)	8 (11,1%)	24 (33,3%)	8 (11,1%)

ТАБЛИЦА 2 Частота выявления *M. hominis* и *Ur. urealiticum* в диагностических концентрациях и специфических антител классов Ig A и Ig G у женщин репродуктивного возраста

Клинические группы	<i>M. hominis</i> > 10 ⁴ ЦОЕ/мл	<i>Ur. urealiticum</i> > 10 ⁴ ЦОЕ/мл	Ig A		Ig G	
			<i>M. hominis</i>	<i>Ur. urealiticum</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Ur. urealiticum</i>
1 группа (благ. ак. анамнез)	—	—	7 (11,1%)	4 (6,4%)	18 (28,6%)	11 (17,5%)
2 группа (преграв. обслед.)	9 (15,8%)	6 (10,5%)	15 (26,3%)	9 (15,8%)	16 (28,1%)	15 (26,3%)
3 группа (остр. гест. пиел.)	46 (53,5%)	27 (31,4%)	—	2 (2,3%)	19 (22,1%)	7 (8,1%)
4 группа (острый пиелонефрит)	35 (48,6%)	26 (36,1%)	—	4 (5,6%)	17 (23,6%)	5 (6,9%)

ТАБЛИЦА 3 Частота выявления АГ ВПГ I, II типа и цитомегалии в центрифугате осадка мочи и специфических антител к ним у женщин репродуктивного возраста

Клинические группы	Антигены вирусов		Ig G к		Ig M к	
	HSV	CMV	HSV	CMV	HSV	CMV
1 группа (благ. ак. анамнез)	—	—	58 (92,1%)	53 (84,1%)	4 (6,4%)	—
2 группа (преграв. обслед.)	9 (16,7%)	5 (9,3%)	51 (94,4%)	44 (81,5%)	6 (11,1%)	2 (3,7%)
3 группа (остр. гест. пиел.)	55 (63,9%)	38 (44,2%)	83 (96,5%)	79 (91,9%)	28 (32,6%)	14 (16,3%)
4 группа (острый пиелонефрит)	42 (58,3%)	28 (38,9%)	67 (93,1%)	63 (87,5%)	22 (30,6%)	10 (13,9%)

Антитела класса Ig A к микоплазмам (11,1%) и уреаплазмам (6,4%) были зарегистрированы у женщин 1 группы (БАА) и в 26,3 и 15,8% случаев — у женщин II группы.

В то же время Ig A к микоплазмам отсутствовали в группах исследования, а Ig A к уреаплазмам встречались у пациенток 3 и 4 групп в 2,8 раз реже, чем у женщин контрольных групп.

Наличие IgA у женщин контрольных групп, достоверно превышающих показатели у женщин с пиелонефритом, у которых одновременно были выделены микоплазмы и уреаплазмы, может свидетельствовать о недостаточности местного иммунитета к представителям семейства *Mycoplasmataceae* в слизистом и подслизистом слоях мочевыводящих путей (МВП) у женщин с пиелонефритом.

Причиной отсутствия или снижения Ig A к микоплазмам и уреаплазмам может быть и их уникальная протеазная активность, направленная на разрушение Ig A человека, что способствует колонизации нижних и верхних отделов мочеполового тракта другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [6, 8, 15].

На третьем этапе исследования было изучено наличие вирусурии (определение антигенов вирусов герпеса и цитомегалии в центрифугате средней порции мочи) и регистрации специфических Ig G и Ig M антител к вирусам семейства *Herpes viridae*. (табл. 3).

Установлено, что в моче женщин I контрольной группы (БАА) не было выявлено вирусурии, обусловленной вирусами герпеса I, II типа (HSV) и цитомегалии (CMV). В то же время у 16,7% женщин II группы, проходящих прегравидарное обследование, в моче были обнаружены антигены (АГ) вируса герпеса, а у 9,3% — цитомегалии. Вирусурия, обусловленная вирусами герпеса и цитомегалии, была зафиксирована, соответственно, у 63,9 и 44,2% пациенток с ОГП (3 группа) и у 58,3 и 38,9% пациенток с ОП (IV группа).

Таким образом, антигены вирусов герпеса и цитомегалии регистрировались в моче пациенток 3 группы в 3,8 и 4,8 раз чаще, а у пациенток 4 группы в 3,5 и 4,2 раза чаще, чем у женщин, проходящих прегравидарное обследование (2 группа), а в группе женщин с нормально протекающей беременностью вирусурии не выявлено вообще.

При серологическом исследовании иммуноглобулинов IgM (антител, свидетельствующих об обострении хронической инфекции) наблюдалась та же закономерность: Ig M — регистрировались достоверно и значительно чаще у пациенток 3 (ОГП) и 4 (ОП) групп по сравнению с женщинами контрольных групп. Таким образом, иммуноцитохимическими методами (МФА) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) установлено, что вирусурия, обусловленная вирусами герпеса и цитомегалии, как и антитела IgM, встречались достоверно и значительно чаще у женщин с ОГП и ОП по сравнению с жен-

щинами контрольных групп. Это подтверждает данные многочисленных исследований об этиопатогенетической роли вирусов герпеса и цитомегалии в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний почек [4, 7, 8, 15, 17].

Повышение содержания IgA и IgM у женщин с ОГП и ОП является следствием чрезмерного раздражения иммунной системы микроорганизмами и свидетельствует о наличии активного очага инфекции в организме женщины [21, 22].

Заключение. Протистоурия, вирусурия, а также выявленные в диагностических концентрациях микоплазмы и уреоплазмы (не менее чем у 30% пациенток) свидетельствуют о существовании в мочевыводящих путях женщин с ОГП и ОП анаэробного паразитоценоза, представленного трихомонадами, микоплазмами, уреоплазмами, вирусами герпеса и цитомегалии в различных сочетаниях. Данный факт свидетельствует о значительной роли протозойно-вирусно-микоплазменных ассоциаций в этиологии пиелонефритов.

Таким образом, классический постулат «один микроб — одна болезнь» в современных условиях неприменим: все большее значение в патологии мочевыводящих путей приобретают полимикробные протозойно-микоплазменно-вирусные ассоциации с различной степенью этиологической значимости ассоциантов. При этом смешанные инфекции имеют нередко более тяжелое течение, лишают заболевания нозологической специфичности и являются качественно новой формой инфекционного процесса [8, 16, 18, 20].

Высокая частота изоляций микоплазм и уреоплазм из мочи в диагностических концентрациях при отсутствии Ig A к *M. hominis* и низкой частоте выявления Ig A к *U. urealiticum*, наличие соответствующих Ig A у женщин контрольных групп (достоверно превышающих аналогичные показатели у женщин с ОГП и ОП) свидетельствует о недостаточности местного иммунитета в виде снижения секреции Ig A к представителям семейства *Mycoplasmataceae* в слизисто-подслизистом слое МВП у пациенток с ОП.

Пациентки с ОГП и ОП характеризуются высокой степенью инфицированности урогенитального тракта возбудителями некоторых оппортунистических инфекций: цитомегаловирусом, вирусом герпеса, микро- и уреоплазмами, что свидетельствует о наличии у них иммунной недостаточности.

Значительная частота изоляций из мочи *T. vaginalis* (при отсутствии протистоурии у женщин контрольных групп) и низкая частота регистрации противотрихомонадных антител класса Ig G у пациенток с ОГП и ОП, достоверно меньшая средней распространенности Ig G к *T. vaginalis* у здоровых женщин, свидетельствует об отсутствии адекватного гуморального иммунного ответа на протозойную инвазию у женщин с ОП и ОГП.

В современных условиях традиционная эмпирическая терапия ОП и ОГП в ряде случаев должна дополняться совместимыми химиотерапевтическими средствами, активными в отношении *T. vaginalis* и представителей семейства *Mycoplasmataceae*.

Клинико-лабораторная диагностика ОГП и ОП требует привлечения существенных лабораторных ресурсов: внедрения методов количественной оценки не только бактериурии, но и протистоурии и вирусурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева К.М. Особенности пиелонефрита у женщин с хроническими генитальными инфекциями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М.; 2004.— С. 14—18.
2. Дмитриев, Г.А. Урогенитальные бактериальные инфекции: диагностика. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — Т.5. — №1. — С. 5—11.
3. Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных.— М.: Медицина, 2004. — 216 с.
4. Дядык, А.И. Инфекции мочевыводящих путей при беременности: современные представления. / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, Н.Ф.Ярлова и др. // Киев: Медицинские аспекты здоровья женщины.— 2009.— Т. 9 — №2.
5. Журавлев, В.Н. Острый гестационный пиелонефрит с позиции синдрома системной воспалительной реакции / В.Н.Журавлев, М.А.Франк, Д.В.Петров. // Урология.— 2006.— № 4.— с. 40—44.
6. Камчакова, М.А. Этиологическая значимость условно-патогенных бактерий в развитии инфекций мочевыводящей системы / М.А.Камчакова, Л.А.Журавлева, С.А.Мухамеджанова, В.Н. Бучин. // Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 2002. — Т.1. — С. 182—183.
7. Каражас, Н.В. Эпидемиологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза как оппортунистических инфекций: Автореферат дис. ... докт. биол. наук. — М., 2002. — 40 с.
8. Кутырев, В.В. Экология микроорганизмов человека. / В.В.Кутырев, О.В. Бухарин, А.В. Валышев и др. // ЖМЭИ. — 2007.— № 4. — С.123 — 124.
9. Лекции по урологии: Учебное пособие CD. / Под ред. Ю.Г. Аляева.— М.: Медицина, 2010. — 128 с.
10. Литвинов, В. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммунодиагностики / В.Литвинов, Н.Черепанина, А.Санаев, О.Котенко. // Врач.— 2008.— №1.— С.12—17.
11. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 1071 с.
12. Лоран О.Б., Синякова Л.А. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. — М.: МИА, 2008. — 88 с.
13. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: Пособие для врачей. — М.: МИА, 2005. — 32 с.
14. Лоран, О.Б. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин (часть 1) / О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, И.В. Косова. // Урология. — 2005. — №2. — С. 74—79.
15. Лоран, О.Б. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин (часть 2) / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова. // Урология. — 2005.— №3. — С. 63—66. Машков, П.Р. Этиологическая структура возбудителей гестационного пиелонефрита и роль микробных ассоциаций. // Акушерство и гинекология.— 2000. — №3. — С. 45—46.
16. Мальцева, Л.И. Клинико-диагностические особенности пиелонефрита у беременных с урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекцией / Л.И.Мальцева, И.М.Шишюкина. // Практическая медицина. — Казань, 2003. — №3. — С. 19—21.
17. Овсянникова Т.В. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности / Т.В. Овсянникова, И.С. Сидорова, О.С. Данилова. // Гинекология. — 2004. — Т.6.— N2. — С. 285—288.
18. Пухнер, А.Ф., Козлова В.И. Хламидийные урогенитальные и экстрагенитальные заболевания. / А.Ф.Пухнер, В.И.Козлова. — М.: Триада-Х, 2004. — С. 8—40.
19. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — Триада-Х, 2007.— 816 с.
20. Шишюкина, И.М. Клинико-диагностические особенности пиелонефрита у беременных с урогенитальной микоплазменной и смешанной инфекцией: автореф.дис...канд.мед.наук. — Казань, 2003. — 22 с.
21. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P. et al. Probiotics: effects on immunity. *J. Clin. Nutr.* 2001, 73 (suppl.2): 444S—450S.
22. Poblete A. Fetal and maternal white cells and B— and T-lymphocyte subpopulations in pregnant women with recent infection. / A. Poblete, A. Roberts, L. Trespidi, et al. // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2001. — Vol.16, N6. — P. 378—383.

ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРЫЙ И РАННИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ

Малыгин А.Ю.¹, Хохлов А.Л.², Степанов И.О.¹

¹ МУЗ Клиническая больница №8 г. Ярославля,

² Кафедра клинической фармакологии ЯГМА

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем. Это обусловлено большой распространенностью, высокой смертностью и тяжелыми последствиями. Ежегодно инсульт уносит свыше 5 млн. жизней и на его долю приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти, у выживших инвалидизация составляет более 60%. По эпидемиологическим данным, каждый пятый выживший пациент перенесет повторный ишемический инсульт в течение 5 лет после первого. Предложено значительное количество препаратов, влияющих на мозговой кровоток, улучшающих когнитивную функцию и более раннее восстановление сенсорно-моторных функций. Однако немногие препараты имеют убедительную доказательную базу.

Ведущим патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта является атеротромбоз — процесс тромбобразования на атеросклеротически измененных сосудах. Возможными причинами дестабилизации атеросклеротической бляшки могут быть: истончение покрышки; большое липидное ядро, богатое эфирами холестерина; дисфункция эндотелия сосудов. Единственной группой препаратов, влияющих на все три механизма, являются статины. Один из наиболее важных моментов — способность статинов предотвращать инсульт. Недавно осуществленный мета-анализ клинических испытаний показал, что статины обладают способностью предотвращать инсульты у пациентов и без ИБС. При этом было выявлено, что снижение уровня холестерина другим способом (использование фибратов, полиненасыщенных жирных кислот, диеты) не обеспечивает достоверного снижения частоты инсульта. Тем не менее в настоящее время препараты данной группы являются наименее часто назначаемыми препаратами при лечении ишемического инсульта.

В исследовании Heart Protection Study, проводившемся в Великобритании с участием более 20 000 больных в 1994—2001 гг. для оценки эффективности и безопасности применения симвастатина у больных ИБС, установлено снижение риска развития инсульта на 27% при приеме симвастатина в дозе 40 мг/сут. В группе больных, принимающих симвастатин, установлено также уменьшение общей смертности на 12%, смертности от сердечно-сосудистых осложнений на 17%. Максимальный эффект от применения симвастатина отмечен среди больных ИБС, перенесших инсульт, а также у пожилых лиц, больных сахарным диабетом и при поражении периферических артерий. Важно отметить, что поло-

жительный эффект от применения симвастатина наблюдали не только при высоком уровне общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но и при нормальном и даже низком уровне их содержания в крови. Это указывает, что профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний при приеме симвастатина связана не только с гиполипидемическим действием, но и с pleotropicными эффектами статинов. Одной из доказанных мишеней воздействия статинов является эндотелий — полупроницаемая мембрана, отделяющая кровоток от других слоев сосудистой стенки, который непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ. К настоящему времени имеются все основания полагать, что хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, маркером которого является повышение уровня СРБ плазмы, играет весьма существенную роль в развитии атеросклероза.

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

Необходимо заметить, что каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза. Недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, отнюдь не всегда происходят в зоне максимального стенозирования коронарной артерии, напротив, зачастую случаются в местах небольших сужений — менее 50% по данным ангиографии. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах, и для этого не требуется продолжительных сроков лечения.

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивалась по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови (Hladovec J., 1978). У пациентов, перенесших ишемический инсульт, выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов. Подобные результаты были получены и в работах других исследователей. Все эти данные позволяют рассматривать увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток как показатель степени повреждения сосудистой стенки.

Цель исследования. Определить влияние препарата симвастатин (Зокор форте) на эндотелиальную дисфункцию, уровень общего холестерина и триглицеридов крови, регрессию неврологической симптоматики у пациентов в острый и ранний восстановительный период ишемического инсульта.

Параметр	I группа; n=36	II группа, Зокор форте 40 мг; n=31	P
Возраст	62,5 ± 7,32 лет	64,16 ± 7,37 лет	0,64
Мужчины	15	12	
Женщины	21	19	
АГ	28	22	
ИБС, стенокардия. Инфаркт миокарда	12	9	
Мерцательная аритмия, клинически значимая ХСН	5	5	

Группа препаратов	I группа; n=36	II группа, Зокор форте 40 мг; n=31
Аспирин	34 (94,4%)	30 (96,8%)
Антикоагулянты	7 (19,4%)	8 (25,8%)
β-адреноблокаторы	21 (58,3%)	18 (58,1%)
иАПФ	31 (86,1%)	28 (90,3%)
Диуретики (per os)	8 (22,2%)	6 (19,4%)
СГ и/или амиодарон	5 (13,9%)	5 (16,1%)
Глицин	36 (100%)	30 (96,8%)

	1 сут.	60 сут.	P= 1—60 сут.	180 сут.	P= 60—180 сут.
I группа; n=36	6,37 ± 1,75	6,22 ± 1,05	0,78	6,43 ± 1,26	0,65
II группа, Зокор форте 40 мг; n=31	6,65 ± 2,31	5,25 ± 1,12	0,0014	4,93 ± 0,83	0,086
P 1—2	1,0	0,021		0,001	

	1 сут.	60 сут.	P= 1—60 сут.	180 сут.	P= 60—180 сут.
I группа; n=36	1,56 ± 0,66	1,58 ± 0,68	1,0	1,67 ± 0,66	0,45
II группа, Зокор форте 40 мг; n=31	1,63 ± 0,74	1,01 ± 0,46	0,0001	1,13 ± 0,1	0,85
P 1—2	0,48	0,0008		0,001	

симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения от ясного до умеренного оглушения — 13—15 баллов по шкале комы Глазго. В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, имеющие прогностически неблагоприятные соматические заболевания.

В I группу, которым проводилось стандартное лечение, было включено 36 пациентов (15 мужчин и 21 женщина), средний возраст составил 62,5 ± 7,32 лет. Во II группу, получавшую 40 мг препарата симвастатин (Зокор форте) в добавление к стандартной терапии, вошли 31 человек (12 мужчин и 19 женщин), средний возраст составил 64,16 ± 7,37 лет (табл. 1). Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические и нейромодуляторы. Также производилась коррекция артериальной гипертензии, мерцательной аритмии и ХСН (табл. 2). Пациенты наблюдались в течение 180 дней, во время которых им проводилось комплексное обследование на 1—3 сутки (момент включения), на 60 сутки (2-й визит) и на 180 день (3-й визит) исследования, включавшее в себя оценку неврологического статуса, оценку по шкалам: MMSE, NIHSS, а также Скандинавской шкале оценки неврологического дефицита. Проводился контроль общесоматических показателей (АД, ЧСС), динамика показателей эритроцитов, гемоглобина, глюкозы, мочевины, холестерина и триглицеридов. Всем пациентам на 1, 60 и 180 день наблюдения выполнялось исследование уровня трансаминаз и креатининфосфокиназы, проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия.

Данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения и соответствующим образом описаны. Точность количественных данных определялась точностью измерений того метода или прибора, с которого сняты по-

Материалы и методы. В сравнительное исследование было включено 67 пациентов обоего пола от 40 до 75 лет с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированный с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга в острый период заболевания (в течение первых 24 часов от момента появления первых

казания. Затем было произведено сравнение исследуемых групп. Для сравнения величин, имеющих непараметрическое распределение, применяли критерий Вилкоксона, для данных, имеющих нормальное распределение — t-тест Стьюдента. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического

уровня значимости $\alpha=0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты и обсуждение. Отмечено значительное и достоверное снижение уровня холестерина у пациентов 2 группы к 60 дню исследования по сравнению с пациентами 1 группы, не принимавшими Зокор форте. Целевых значений ОХ в 4,0 ммоль/л достигли 18 пациентов — 58,1% (табл. 3).

Отмечено достоверное снижение уровней триглицеридов у пациентов 2 группы в течение 60 суток с незначительным ростом к 180 дню (табл. 4). При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. При оценке данных показателей выявлено высокодостоверное ($P=0,000$) различие в данных показателях у пациентов 2 группы, принимавших 40 мг препарата Зокор форте, по сравнению с 1 группой (табл. 5).

Шкала Mini Mental State Examination (MMSE по Folstein M., et al., адаптированная 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о наибольшей сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций отмечается более раннее восстановление когнитивных способностей у пациентов, принимающих статины (табл. 6).

Шкала NIHNS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), основные неврологические нарушения (парезы, зрение, чувствительность). Во всех группах отмечается улучшение показателей по шкале NIHNS, более высокая степень достоверности на фоне приема Зокор форте в дозе 40 мг (табл. 7).

Для оценки возможного влияния препарата Зокор форте на функцию эндотелия был произведен подсчет циркулирующих эндотелиоцитов по методике Hladovc J. Как видно из приведенной таблицы 8, происходит достоверное уменьшение количества клеток эндотелия у пациентов обеих групп, принимавших статины уже к 60 дню наблюдения

ТАБЛИЦА 5 Оценка неврологического статуса по Скандинавской шкале

	1 сут.	60 сут.	P (1—60 сут.)	180 сут.	P= 60—180 сут.
1 группа; n=36	35,81 ± 2,01	45,46 ± 1,53	P = 0,00044	52,32 ± 4,02	P=0,0011
2 группа, Зокор форте 40 мг; n=31	36,83 ± 1,86	51,0 ± 0,84	P = 0,00001	56,12±4,65	P=0,00014
P 1—2	P=0,96	0,011		0,023	

ТАБЛИЦА 6 Оценка неврологического статуса по шкале MMSE

	1 сут.	60 сут.	P (1—60 сут.)	180 сут.	P= 60—180 сут.
1 группа; n=36	17,91 ± 3,37	22,27 ± 2,75	P = 0,007	26,54 ± 2,31	0,034
2 группа, Зокор форте 40 мг; n=31	16,83 ± 2,1	26,33 ± 0,96	P = 0,002	27,85 ± 2,81	0,73
P 1—2	0,87	0,024		0,65	

ТАБЛИЦА 7 Оценка неврологического статуса по шкале NIHNS

	1 сут.	60 сут.	P (1—60 сут.)	180 сут.	P= 60—180 сут.
1 группа; n=36	8,909 ± 1,88	6,545 ± 1,32	P = 0,014	5,72 ± 1,21	P = 0,041
2 группа, Зокор форте 40 мг; n=31	7,917 ± 1,35	4,0 ± 0,67	P = 0,002	3,08 ± 0,54	P = 0,041
P 1—2	0,76	0,0012		0,001	

ТАБЛИЦА 8 Динамика числа клеток десквамированного эндотелия

	1 сут.	60 сут.	P (1—60 сут.)	180 сут.	P= 60—180 сут.
1 группа; n=36	10,68 ± 2,49	9,51 ± 1,77	P = 0,002	8,59 ± 0,41	P = 0,92
2 группа, Зокор форте 40 мг; n=31	10,72 ± 0,47	7,31 ± 0,31	P < 0,00001	6,91 ± 0,39	P = 0,4
P 1—2	P=1,0	P=0,0067		P=0,004	

на фоне сосудистой терапии, иАПФ. Тем не менее различия между группами становятся более достоверными к концу наблюдения.

Заключение. Применение статинов (в частности Зокор форте) у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует более быстрой регрессии неврологической симптоматики. Отмечено уменьшение количества эндотелиальных клеток в циркулирующей плазме у пациентов, принимавших Зокор форте, что может свидетельствовать об улучшении функции эндотелия.

ОЦЕНКА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Петроченко А.С.¹, Якусевич В.В.¹,
Лыченко С.В.¹, Петроченко Е.П.²

¹ Ярославская ГМА,

² Лаборатория по изучению реологии крови и микроциркуляции, Ярославский ГПУ

Введение. Цереброваскулярная патология является в настоящее время третьей по значимости причиной смерти и одной из основных причин инвалидности в большинстве стран мира. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) по распространенности занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний [2].

Современная концепция фармакотерапии цереброваскулярной патологии основана прежде всего на устранении таких факторов риска, как артериальная гипертензия и атеросклероз с применением широкого спектра антигипертензивных препаратов и лекарственных средств, нормализующих липидный обмен. Одновременно в большинстве случаев ишемических церебральных нарушений показано применение дезагрегантов (аспирин, клопидогрель) и антикоагулянтов (варфарин).

Разные формы нарушений мозгового кровообращения характеризуются различной выраженностью отклонения тех или иных гемореологических показателей: при хронических нарушениях мозгового кровообращения отмечается значительное повышение вязкости плазмы, высоко- и низкосдвиговой вязкости крови; для транзиторной ишемической атаки характерно увеличение концентрации фибриногена в плазме, повышение ее вязкости; при инфаркте мозга существенно увеличивается высокосдвиговая вязкость крови и вязкость плазмы [7].

Локальные гемореологические изменения играют важную роль в патофизиологии нарушений мозгового кровообращения. Экспериментально установлено, что при инсульте агрегация эритроцитов возрастает на 80% в сравнении с нормой, причем это характерно не только для сосудистой системы мозга, но и для системного кровотока [8]. При нарушениях мозгового кровообращения значительно уменьшается показатель гематокрита как в капиллярах, так и в емкостном звене, также одновременно это снижение фиксируется в церебральном и системном кровотоке [16, 17]. В работах группы исследователей под руководством Г.И.Мчедlishvili было убедительно доказано, что локальные нарушения мозгового кровообращения приводят к выраженным изменениям гемореологического статуса не только на уровне мозгового кровотока, но и в системной циркуляции [16, 17].

Для нацеленной коррекции указанных изменений предложены различные группы лекарственных средств, обладающих реокорригирующими возможностями (пентоксифиллин, винпоцетин, ноотропы, растительные препараты *Ginkgo Biloba* и др.). Однако их оценка у разных категорий больных с цереброваскулярной патологией требует предварительного углубленного изучения реологического статуса и состояния микроциркуляции у каждой категории пациентов.

Цель исследования. Комплексная оценка микроциркуляции и реологических параметров крови при дисциркуляторной энцефалопатии.

Материалы и методы. В исследование были включены 2 группы обследуемых: практически здоровые добровольцы (n=23) и пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии (n=19). Диагноз ДЭП подтверждался медицинской документацией на основании неврологического обследования в стационаре. Для определения реологических параметров забор крови проводился утром натощак из локтевой вены без наложения жгута в условиях клинического стационара квалифицированным медицинским персоналом. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл). Все измерения и манипуляции с образцами крови проводились в течение 4 часов после ее забора при комнатной температуре (21±2°C).

Эритроциты использовались в исследованиях после отделения от плазмы путем центрифугирования и 3-кратной отмывки в растворе NaCl (0,154M).

Реологические измерения. Кажущуюся вязкость плазмы, крови и суспензий эритроцитов со стандартным показателем Ht=40% в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра [4]. Измерения производили при следующих напряжениях сдвига (Па): 1,06; 0,85; 0,64; 0,42; 0,21. Определение показателя гематокрита производили общепринятым методом с использованием микрогематокритной центрифуги CM-70 (Латвия). Степень агрегации эритроцитов в аутоплазме определяли с помощью метода оптической микроскопии при стандартном уровне Ht=0,5% с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [5] и рассчитывали степень агрегации (отношение числа агрегатов к числу одиночных клеток) и показатель агрегации (среднее количество эритроцитов, приходящееся на один агрегат). Деформируемость эритроцитов оценивали по их фильтруемости через полимерные мембраны («Владипор», Владимир) с фиксированным диаметром пор 5 мкм [13,18]. Эффективность доставки кислорода к тканям оценивали по формуле $TO_2 = Ht/\eta$ [10]. Отдельной частью исследования было изучение влияния на макро- и микрореологические свойства крови *in vitro* у здоровых добровольцев и пациентов с ДЭП препаратов, широко применяющихся для лечения больных с ДЭП, — пентоксифиллина и винпоцетина. Для этого выбранные препараты добавляли к суспензии эритроцитов, после чего вновь оценивали реологические показатели.

Оценку состояния микроциркуляции в обеих группах производили методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). В неинвазивном методе ЛДФ результирующий параметр определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови — изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондирующем объеме. Оценивали показатель микроциркуляции (M), среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока (σ), коэффициент вариации Kv. С помощью спектрофотометрического канала прибора ЛАКК-02 измеряли показатель фракционного объемного кровенаполнения ткани в зоне измерения (Vr) и средний относительный уровень кислородной сатурации (оксигенации) крови микроциркуляторного русла биоткани (SO₂). Эффективными диа-

гностическими параметрами в методе ЛДФ являются индекс перфузионной сатурации кислорода в крови: $Sm=SO_2/M$, где M — средняя перфузия; и параметр удельного потребления кислорода: $U=(100 - SO_2)/Vr$. С помощью вейвлет-преобразования рассчитывали амплитудно-частотный спектр и оценивали вклад эндотелиальных, нейрогенных и миогенных компонентов тонуса микрососудов, а также дыхательных и сердечных ритмов. Рассчитывали миогенный и нейрогенный тонус микрососудов и показатель шунтирования. Световодный зонд устанавливали в зоне Захарьина—Геда для сердца на предплечье.

Результаты. У пациентов с ДЭП по сравнению с контролем наблюдалась достоверно более низкая вязкость цельной крови при напряжении сдвига 0,21 Па — на 18,6% ($p < 0,05$), при напряжениях сдвига 1,06, 0,85, 0,64 и 0,42 Па существенных различий вязкости цельной крови не наблюдалось.

Вязкость суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом в аутоплазме была существенно выше по сравнению со здоровыми лицами при напряжениях сдвига 1,06, 0,85 и 0,64 Па — на 33,5, 29,6 и 26,9%, соответственно ($p < 0,001$). При напряжениях сдвига 0,42 и 0,21 Па значимых отличий вязкости суспензии эритроцитов у пациентов с ДЭП по сравнению с контролем не было.

Достоверно более высокая вязкость суспензий эритроцитов с фиксированным гематокритом в физиологическом растворе у пациентов с ДЭП наблюдалась при напряжениях сдвига 1,06 и 0,85 Па — на 16,1 и 12,2%, $p < 0,05$, при других напряжениях сдвига разница в этом показателе не была статистически значимой.

В группе пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией также были выявлены характерные для нарушений мозгового кровообращения гемореологические сдвиги — агрегация эритроцитов была выше на 84% ($p < 0,01$), а показатель гематокрита ниже на 10% ($p < 0,01$) в сравнении со здоровым контролем. Уменьшение объемной доли форменных элементов при этом состоянии можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на оптимизацию кровоснабжения органов и тканей, хотя вязкость цельной крови практически не отличалась от нормальных значений, при приведении к стандартному показателю гематокрита вязкость крови пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оказалась на 33% ($p < 0,001$) выше в сравнении с нормой. Значительный вклад в снижение текучести крови при изучаемой патологии принадлежал вязкости плазмы (превышение над уровнем здорового контроля составило 27% ($p < 0,001$)).

Деформируемость, оцениваемая по фильтруемости красных клеток крови, статистически не отличалась от нормы (выявля-

Таблица 1 Реологические характеристики пациентов с ДЭП и здоровых доноров ($M \pm \sigma$)

Параметр	Здоровые добровольцы (n=23)	Пациенты с ДЭП (n=19)	Разница в %
ВК при 1,06 Па (мПа•с)	5,06±0,52	5,76±1,47	+13,8
ВК при 0,85 Па (мПа•с)	6,49±0,83	7,40±1,84	+14,0
ВК при 0,64 Па (мПа•с)	8,76±1,04	9,40±2,26	+7,31
ВК при 0,42 Па (мПа•с)	13,4±1,8	12,7±3,6	-5,23
ВК при 0,21 Па (мПа•с)	26,9±4,8	21,9±7,1*	-18,6
ВП (мПа•с)	1,69±0,21	2,15±0,29***	+27,2
ВСП при 1,06 Па (мПа•с)	3,73±0,64	4,98±1,02***	+33,5
ВСП при 0,86 Па (мПа•с)	4,76±0,85	6,17±1,19***	+29,6
ВСП при 0,64 Па (мПа•с)	6,20±1,16	7,87±1,44***	+26,9
ВСП при 0,42 Па (мПа•с)	9,48±2,00	10,7±2,1	+12,9
ВСП при 0,21 Па (мПа•с)	17,6±4,6	18,8±4,3	+6,81
ВСФ при 1,06 Па (мПа•с)	2,23±0,45	2,59±0,46*	+16,1
ВСФ при 0,85 Па (мПа•с)	2,95±0,57	3,31±0,55*	+12,2
ВСФ при 0,64 Па (мПа•с)	4,04±0,81	4,41±0,72	+9,15
ВСФ при 0,42 Па (мПа•с)	6,17±1,13	6,64±1,21	+7,62
ВСФ при 0,21 Па (мПа•с)	12,8±2,7	13,3±2,7	+3,91
Hct (%)	48,9±4,4	43,8±5,1**	-10,4
СА (отн.ед.)	0,090±0,043	0,166±0,106**	+84,4
ЧЭА (отн.ед.)	4,78±0,88	4,55±0,68	-4,82
Деформируемость (отн.ед.)	0,660±0,082	0,636±0,105	-3,64
ТО ₂ при 1,06 Па (отн.ед.)	9,71±1,00	7,77±1,14***	-19,9

Здесь и далее различия достоверны: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$. ВК — вязкость цельной крови; ВП — вязкость плазмы; ВСП — вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40%; ВСФ — вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40%; вязкость измерена при напряжениях сдвига: 1 — 1,06 Па, 2 — 0,85 Па, 3 — 0,64 Па, 4 — 0,42 Па, 5 — 0,21 Па. Hct — показатель гематокрита; СА — степень агрегации; ЧЭА — число эритроцитов в агрегате; ТО₂ — эффективность доставки кислорода тканям.

на лишь тенденция к снижению), в то время как вязкость суспензии эритроцитов в неагрегирующей среде была повышенной в сравнении с контролем. Значение деформируемости эритроцитов для микроциркуляции на отдельных ее участках особенно велико в условиях, когда диаметр кровеносных сосудов меньше размеров статического эритроцита. Снижение деформируемости красных клеток крови обуславливает развитие застойных явлений в микроциркуляторном русле и, как следствие, возникновение тканевой гипоксии. Степень ригидности эритроцитов оказывает существенное влияние на реологические свойства крови, на проявление феномена Фареуса—Линдквиста.

Можно предполагать, что в капиллярах мозга, люминальный диаметр которых меньше, чем в других органах, и эритроциты перемещаются в значительно деформированном состоянии, сильно вытянутыми вдоль оси микрососуда [9], способность красных клеток крови к деформации будет играть важную роль, и снижение их деформируемости будет критичным фактором в развитии ишемических повреждений мозговой ткани. Поэтому некоторое повышение деформируемости красных клеток крови, отмеченное нами при дисциркуляторной энцефалопатии, можно

ТАБЛИЦА 2 Параметры микроциркуляции в группах здоровых добровольцев и пациентов с ДЭП (M±s)

Параметр		Здоровые добровольцы (n=23)	Пациенты с ДЭП (n=19)	Разница в %
ПМ	M	13,2±10,2	11,5±3,9	-12,9
	σ	1,56±1,32	0,684±0,254**	-56,2
	Kv	12,0±5,3	6,19±1,78***	-48,4
SO ₂	M	54,9±15,0	45,8±11,1*	-16,6
	σ	1,72±1,13	1,59±0,74	-7,56
	Kv	3,89±3,80	3,78±2,13	-2,83
VR	M	9,67±3,74	11,6±2,2*	+19,9
	σ	0,280±0,163	0,277±0,136	-1,08
	Kv	3,19±1,82	2,37±1,10*	-25,7
HT		1,78±0,40	2,56±1,05***	+43,8
MT		1,84±0,48	2,83±1,78**	+65,0
ПШ		1,69±0,48	2,79±1,98**	+65,1
(Amax/3s)* 100%	Э	17,0±5,7	12,7±4,7*	-25,3
	Н	19,6±4,3	15,1±6,2**	-22,9
	М	19,4±5,7	15,9±7,8*	-18,1
	Д	10,1±3,7	9,27±3,71	-8,22
	С	7,15±2,99	12,5±6,2***	+74,8
(Amax/M)* 100%	Э	5,03±3,01	2,40±0,92***	-52,3
	Н	7,11±3,54	2,71±1,34***	-61,9
	М	7,25±4,49	2,96±1,89***	-59,2
	Д	3,73±2,52	1,63±0,73***	-56,3
	С	2,52±1,64	2,28±1,03	-9,52
Amax	Э	0,495±0,328	0,705±0,964	+42,4
	Н	0,971±1,048	0,658±0,828	-32,2
	М	1,01±1,07	0,569±0,744	-43,6
	Д	0,475±0,380	0,313±0,454	-34,1
	С	0,377±0,396	0,364±0,420	-3,45
Sm		5,39±2,59	4,49±2,10	-16,7
U		5,31±3,39	4,89±1,56	-7,91

ПМ – показатель перфузии; SO₂ – относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла биоткани; Vr – объемное кровенаполнение; M – среднееарифметическое значение показателя микроциркуляции; σ – среднее колебание перфузии относительно значения потока крови M; Kv – коэффициент вариации; HT – нейрогенный тонус; MT – миогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования; (Amax/3s)*100% – амплитуда нормированная; (Amax/M)*100% – амплитуда приведенная; Amax – амплитуда максимальная; Э – колебания эндотелиальной природы; Н – колебания нейрогенной природы; М – колебания миогенной природы; Д – колебания дыхательной природы; С – колебания сердечной природы; Sm – индекс перфузионной сатурации кислорода; U – параметр удельного потребления кислорода.

также рассматривать в качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание мозгового кровотока.

Тем не менее указанные изменения гемореологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией негативно отразились на кислородтранспортной функции крови — она оказалась сниженной на 20% (p < 0,001) в сравнении с нормой.

Основные задачи системы мозгового кровообращения заключаются в минимизации отклонения циркуляторного и химического гомеостаза головного мозга при различных функциональных состояниях, что предполагает сложную структурно-функцио-

нальную организацию процесса регулирования мозгового кровотока [8]. В настоящее время общепризнано взаимодействие трех основных механизмов регуляции мозгового кровотока — миогенного, метаболического и нейрогенного [16].

Традиционно считалось, что регуляция мозгового кровотока осуществляется исключительно на уровне приносящих артерий, кровотоков в которых контролируется автономной нервной системой; на уровне артериол регуляция осуществляется за счет метаболических медиаторов, а движение крови в капиллярах и венах является полностью зависимым от регуляторных влияний на уровне резистивных сосудов [17]. Однако результаты исследований, выполненных с помощью новейших оптических методов, поставили под сомнение доминирующую роль резистивного звена в регуляции мозгового кровотока [11, 14]. Было выдвинуто предположение, основанное на экспериментальных данных, что мозговое кровообращение зависит не только от сопротивления артерий и артериол, но может изменяться и на уровне индивидуальных капилляров независимо от регуляторного влияния резистивных сосудов [11].

Оценка состояния микроциркуляции при дисциркуляторной энцефалопатии методом лазерной доплеровской флоуметрии выявила тенденцию к снижению показателя микроциркуляции и статистически достоверное уменьшение вариабельности микрокровотока (уменьшение σ на 56% (p < 0,01) и коэффициента вариации на 48% (p < 0,001)), что свидетельствует о глубоких нарушениях ритмической структуры колебаний тканевого кровотока [1].

Увеличение параметра Vr, характеризующего объемное кровенаполнение ткани, при дисциркуляторной энцефалопатии (на 20%, p < 0,05) в сравнении с нормой при сниженных значениях показателя гематокрита может быть обусловлено увеличением плотности функционирующих ка-

пилляров, что является адаптивной реакцией на гипоксию ткани, и свидетельствовать о застойных явлениях в тканях, в результате чего имеет место увеличение тканевого гематокрита.

Достоверное снижение относительного насыщения кислородом крови микроциркуляторного русла биоткани у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения (так же как и при ишемической болезни сердца) в совокупности со снижением показателя перфузии отразились в недостоверных изменениях индекса перфузионной сатурации кислорода, который рассчитывается как соотношение двух вышеуказанных параметров.

Поскольку объемное кровенаполнение у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было выше, чем в норме, а показатели SO_2 и Sm характеризуют среднее насыщение кислородом крови в исследуемом объеме биоткани, можно заключить, что кислородтранспортная функция крови при данной патологии (как и при ИБС и гипертонической болезни) оказывается сниженной. Это подтверждается и выраженной тенденцией к падению (на 8%) параметра удельного потребления кислорода тканью (U).

На выраженные изменения регуляции микроциркуляции при нарушениях мозгового кровообращения указывает существенный рост как миогенного, так и нейрогенного тонуса микрососудов, что привело к значительному повышению показателя шунтирования на 65% ($p < 0,01$), т.е. повышенному сбросу крови через анастомозы, минуя нутритивный кровоток.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока показал, что значения максимальных амплитуд колебаний различной природы достоверно не отличались от здорового контроля ввиду значительного разброса данных. Для приведенных значений амплитуд (амплитуд, отнесенных к среднему показателю перфузии) было отмечено достоверное снижение величин всех амплитуд, за исключением амплитуды пульсовой волны.

При анализе показателей нормированной амплитуды, которые рекомендовано использовать для анализа вклада активных и пассивных факторов в регуляцию микрогемодинамики [3, 15], было выявлено значительное снижение амплитуд колебаний эндотелиальной, миогенной и нейрогенной природы. Дыхательная волна по амплитуде не отличалась от нормы, а амплитуда пульсовой волны была на 75% ($p < 0,001$) выше, чем у здорового контроля (рис).

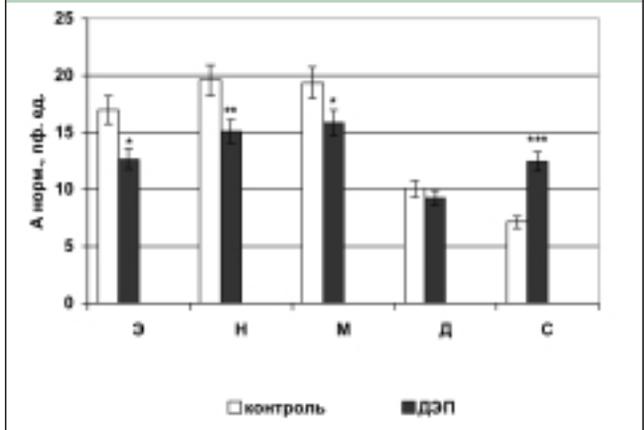
Снижение амплитуды осцилляций эндотелиального происхождения (на 25%, $p < 0,01$), наблюдавшееся и при гипертонической болезни [6], свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении физиологических регуляторных механизмов кровотока при данном заболевании.

Следует отметить, что характерной чертой картины микроциркуляции при дисциркуляторной энцефалопатии было снижение амплитуд осцилляций нейрогенной и миогенной природы и рост амплитуды пульсовой волны (рис). Такое доминирование кардиоритма в ЛДФ-грамме пациентов с гипертонической болезнью отмечено в исследованиях Козлова В.И. и соавт. [1], которое во многом было обусловлено возрастными изменениями эластичности сосудистой стенки и развитием атеросклероза. Авторы также отмечают увеличение нейрогенных влияний и нарастание застойных явлений в сосудах микроциркуляторного звена при этой патологии. Причем в данном исследовании показано, что прогрессивное ухудшение микроциркуляции, фиксируемое методом ЛДФ, стоит в прямой связи с тяжестью течения артериальной гипертонии.

Пульсовые колебания кровотока в микрососудах характеризуют тот гемодинамический механизм, который обуславливает течение в них крови. Его следует рассматривать как базовый, основной механизм движения эритроцитов по микрососудам; он во многом связан с влиянием автономной нервной системы на регуляцию сердечно-сосудистой системы, в т.ч. и микроциркуляции.

Заключение. У пациентов с ДЭП в сравнении со здоровыми добровольцами имеются выраженные изменения гемореологического профиля. Они заключаются в более высокой вязкости плазмы и

рисунок Амплитудно-частотный спектр (нормированные амплитуды осцилляций $A/3\sigma$) колебаний кровотока в норме и при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП): э — эндотелиальные; н — нейрогенные; м — миогенные; д — дыхательные; с — сердечные ритмы (пульсовая волна)



степени агрегации эритроцитов. Указанные реологические нарушения влекут снижение эффективности транспорта кислорода. Микроциркуляторные нарушения у этих пациентов проявляются уменьшением вариабельности микрогемодинамики. Последнее обусловлено депрессией медленных ритмов кровотока, характеризующих миогенный и нейрогенный тонус, и увеличением сброса крови через анастомозы. Эти данные косвенно указывают на эндотелиальную дисфункцию и снижение эластичности сосудистой стенки при изученной патологии.

Таким образом, комплексная оценка гемореологического профиля и состояния микроциркуляции при дисциркуляторной энцефалопатии позволяет выявить механизмы, лежащие в основе наблюдаемых нарушений микрогемодинамики и тем самым определить цели корригирующей терапии.



Список литературы вы можете запросить в редакции.

ОТНОШЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ К НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМ И АЛЬТЕРНАТИВНЫМ МЕТОДАМ ТЕРАПИИ

Речкина Е.В.¹, Коршунов Н.И.¹, Плешкова Н.А.²

¹ Ярославская ГМА, кафедра терапии института последипломного образования,

² ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница»

Введение. В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ревматоидным артритом (РА) фармакотерапия является наиболее существенным элементом. В то же время она не всегда эффективна, а ее опасность, связанная с возможностью возникновения разнообразных осложнений, описанных при применении различ-

ных (селективных и неселективных по отношению к ЦОГ-2) нестероидных противовоспалительных средств, современных базисных препаратов, средств биологической терапии и глюкокортикоидов, заставляет больных сдержанно относиться к назначаемому медикаментозному лечению, нарушать необходимый комплаенс и обращать взор на немедикаментозные и нетрадиционные способы воздействия на патологический процесс. Разговоры о «вреде химии» поддерживаются широкой рекламой многочисленных средств, «полученных из натуральных продуктов» и чудесным образом исцеляющих суставы. Чрезвычайно важную роль играет степень магической настроенности населения. Психотерапевтические механизмы воздействия многих средств и способов лечения при этом несомненны. Не исключается и реальное участие других механизмов, но этот психотерапевтический вклад часто больше, чем иные гипотетические недоказанные механизмы влияния. Какую позицию должен занимать в этих вопросах врач общей практики, участковый терапевт, ревматолог?

Немногочисленные попытки изучения отношения больных РА к немедикаментозным и альтернативным методам лечения предпринимались главным образом зарубежными исследователями [1, 2, 3, 4, 5, 6], в отечественной литературе данный вопрос практически не освещен (если не считать периодической общественно-политической и популярной литературы).

Методы. Нами изучено отношение 100 больных РА как к некоторым официально признанным и широко применяемым методам немедикаментозного воздействия, доказательная база которых достаточно основательна, по крайней мере для некоторых из них (лечебная физкультура, физиотерапия, психотерапия), так и, возможно, имеющим вспомогательное значение и еще требующим дополнительных доказательств (диета, иглорефлексотерапия, гомеопатия, фитотерапия), а также к некоторым нетрадиционным и даже «экзотическим» методам диагностики и лечения (астрологические советы и иридодиагностика, уринотерапия, лечение у экстрасенсов и снятие «порчи», «сглаза»). Оценка отношения больных к указанным методам производилась по пятибалльной системе (крайне негативное отношение, скорее негативное, нейтраль-

таблица ● **Отношение больных РА к некоторым немедикаментозным, в т.ч. нетрадиционным методам диагностики и лечения (в случаях и процентах)**

Оценки		2008—2009 n 100	1998—1999 n 100
ЛФК	негативные	03	03
	нейтральные	03	09 ртмф = 0,067
	положительные	94	88
Физиотерапия	негативные	03	03
	нейтральные	07	09
	положительные	90	88
Психотерапия у врача-специалиста	негативные	11	09
	нейтральные	25	47* ртмф = 0,001
	положительные	64	44* ртмф = 0,003
Диета	негативные	10	08
	нейтральные	18	17
	положительные	72	75
Иглорефлексо- терапия	негативные	08	09
	нейтральные	28	42* ртмф = 0,001
	положительные	64	49
Гомеопатия	негативные	17	14
	нейтральные	38	62* ртмф = 0,001
	положительные	45	24* ртмф = 0,001
Фитотерапия	негативные	4	10 ртмф = 0,082
	нейтральные	11	07
	положительные	85	83
Советы астрологов	негативные	30	34
	нейтральные	53	49
	положительные	17	17
Иридодиагностика	негативные	11	10
	нейтральные	53	51
	положительные	36	39
Лечение у «экстрасенса»	негативные	50	61 ртмф = 0,077
	нейтральные	39	4* ртмф = 0,016
	положительные	11	15
Урино-терапия	негативные	66	37* ртмф = 0,000
	нейтральные	24	22
	положительные	10	41* ртмф = 0,000
Снятие «порчи», «сглаза»	негативные	51	40 ртмф = 0,078
	нейтральные	28	23
	положительные	21	37* ртмф = 0,009

ное, скорее позитивное и безусловно позитивное). Обобщая две первых и две последних из них, можно говорить в целом о негативном, нейтральном и положительном отношении. Именно так оно оценивалось ранее, 10 лет назад при анкетировании группы, состоящей также из 100 больных РА. Учитыва-

вая сопоставимость групп по возрастно-половому составу (все опрошенные — женщины, большинство из которых в возрасте от 40 до 60 лет) и по клиническим характеристикам (большинство с умеренной активностью и II—III стадией болезни), такое сравнение возможно.

Результаты. Результаты исследования представлены в таблице.

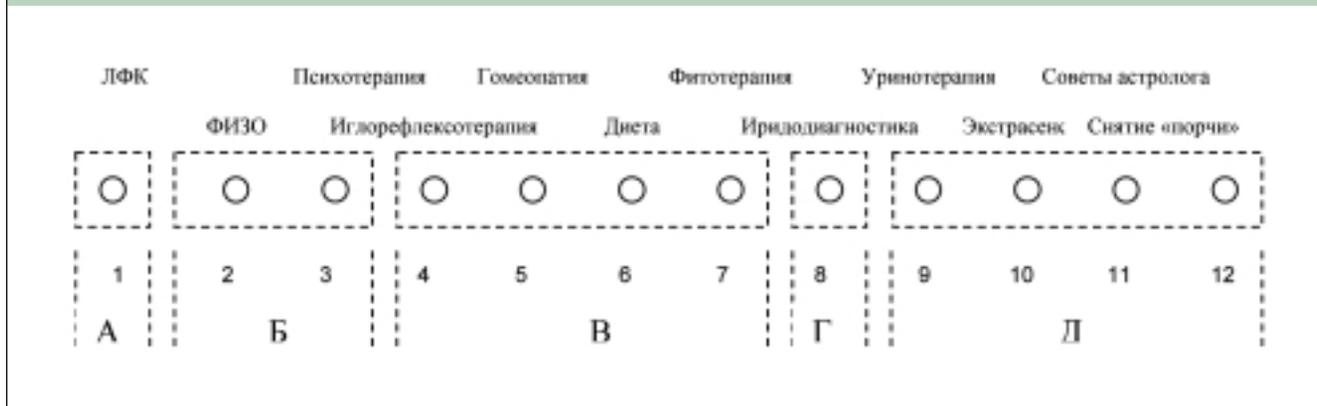
Как видно, десятилетний период мало или совсем не отразился на таких общепризнанных методах, как ЛФК, физиотерапия или диетические мероприятия. Практически не изменилось отношение к лечению травами, иридодиагностике, советам астрологов. Значительно больше стало нейтральных оценок (за счет уменьшения преимущественно негативных) по отношению к лечению у экстрасенсов. Отмечается достоверный сдвиг в сторону увеличения положительных оценок за счет уменьшения нейтральных в отношении гомеопатии. Достоверно реже стали встречаться положительные оценки уринотерапии, а негативные значительно чаще, что связано с уменьшением «бума» уринотерапии, приходящегося на конец XX столетия и сопровождавшегося изданием соответствующей литературы. Как позитивный момент можно расценить достоверное уменьшение положительных оценок такой «дремучей» суевой процедуры, как «снятие порчи и сглаза», и, наоборот, достоверный сдвиг в сторону положительных оценок психотерапии, проводимой врачом-специалистом. Безусловно, эта динамика во многом определяется местными особенностями и традициями, а также организацией ревматологической помощи в данном регионе, и экстраполяция ее на более широкий популяционный уровень должна быть весьма осторожной и с многочисленными оговорками. Тем не менее эти данные являются отражением реальной ситуации, с которой следует считаться при организации помощи больным РА. Существенный вклад ($p < 0,05$) в позитивное отношение к ЛФК (метод дисперсионного анализа для качественных неравномерных комплексов) вносит собственный опыт ($\eta^2 0,069$; $F 7,306$) и степень активности в сочетании с титром РФ ($\eta^2 0,056$; $F 5,620$), в отношении к физиотерапии — длительность болезни ($\eta^2 0,080$; $F 8,749$) и уровень образования ($\eta^2 0,040$; $F 4,434$); в отношении к психотерапии не удалось выявить каких-то значимых факторов. По отношению к диете заметим, что число больных РА с положительным отношением гораздо меньше среди лиц с высокой активностью (14 из 25 — 56,0%), чем с умеренной (34 из 43 — 79,1%; $ртмф = 0,042$) или минимальной и умеренной вместе взятых (58 из 75 — 77,3%; $ртмф = 0,038$). Иначе говоря, среди лиц с высокой активностью более часто встречается скепсис по отношению к диете, и, как выяснилось, эта категория больных РА реже и применяет диетические мероприятия на практике. Это каждый пятый больной (5 из 25 — 20,0%), в то время как при минимальной активности таких больных около 2/3 (19 из 32 — 59,4%; $ртмф = 0,029$), а при умеренной — чуть больше половины (22 из 43 — 51,2%; $ртмф = 0,010$). Таким образом, вклад степени активности в количество больных, реализующих принципы диетических рекомендаций, оказался существенным ($\eta^2 = 0,097$; $F = 10,536$). Традиционно иглорефлексотерапия в нашей стране весьма популярный метод лечебного воздействия при различной патологии, и заболевания опор-

но-двигательного аппарата, в частности РА, здесь не исключение. В целом преобладали положительные оценки, но каждый четвертый больной относился к данному методу нейтрально, а почти 10% — скорее негативно. Негативные оценки достоверно чаще давали лица с высшим образованием, чем со средним (соответственно, 5 из 29 — 17,2% и 3 из 71 — 4,2%; $ртмф = 0,043$), и наоборот, положительные оценки они давали значительно реже (14 из 29 — 48,3% и 50 из 71 — 70,4%; $ртмф = 0,032$).

Боязнь осложнений от традиционных лекарств заставляет больных обращаться к их сверхмалым дозам. В ревматологии, прежде всего, это касается сообщений об эффективности использования у больных РА сверхмалых доз афинно очищенных антител к фактору некроза опухоли- α , действие которых, по мнению разработчиков препарата, можно рассматривать вне рамок гомеопатической концепции (Эпштейн). Выяснилось, что на отношение к этим средствам сильное влияние оказывает опыт их применения. Так, из числа больных, не имеющих опыта использования гомеопатических средств, положительные оценки зарегистрированы у 21 из 70 (30,0%), в то время как у лиц, применявших эти препараты, положительно относятся к ним значительное большинство (24 из 30 — 80,0%); разница высокодостоверна ($ртмф = 0,000$). Тем не менее тенденция более редкого положительного отношения к гомеопатии при высокой активности процесса (8 из 25 — 32,0%) по сравнению с минимальной (16 из 32 — 50,0%) и умеренной (23 из 43 — 53,5%) очевидна ($ртмф = 0,065$). Эта тенденция превращается в закономерность, когда речь идет о применении гомеопатических средств на практике, поскольку больные с высокой степенью активности их применяли значительно реже (3 из 25 — 12,0%), чем лица с минимальной (15 из 32 — 46,9%) или умеренной (14 из 43 — 32,6%) активностью ($ртмф$, соответственно, равно 0,005 и 0,052).

Фитотерапия — один из наиболее популярных видов народной медицины, считающийся среди населения одним из безопасных. Подавляющее большинство больных РА (84) использовало его в своей практике, хотя лица с высшим образованием его использовали значительно реже (20 из 29 — 69,0% и 64 из 71 (90,1%; $ртмф = 0,012$). Выяснилось, что лица с крайними вариантами активности болезни (минимальной и высокой) реже давали положительные оценки, чем больные с умеренной активностью (соответственно, 24 из 32 — 75,0%, 20 из 25 — 80,0% и 41 из 43 — 95,3%; $ртмф = 0,013$ и 0,055), однако если рассматривать высокие оценки, то как и при некоторых других нетрадиционных методах лечения, высокая активность заставляла больных более сдержанно относиться к фитотерапии. Так, при минимальной и умеренной активности каждый пятый больной давал высокую оценку (16 из 75 — 21,3%), в то время как при высокой активности РА эта оценка зафиксирована лишь в одном случае из 25 (4,0%); разница в частоте является достоверной ($ртмф = 0,037$). Все больные обращают внимание на астрологические прогнозы, публикуемые в периодической и популярной печати, передаваемые по другим средствам массовой информации. Они мало касаются собственно болезни, но поведенческие рекомендации воспринимаются больными РА в большинстве случаев нейтрально, несколько меньше — негативно и еще чуть меньше отмечает-

рисунки ● **Дополнительные общепринятые и нетрадиционные немедикаментозные методы воздействия, применяемые больными РА, расположенные в континууме от «А» до «Д»: «доказательные — недоказательные»**



ся положительное отношение к ним. При этом ни длительность болезни, ни уровень образования, ни личный опыт на отношение больного к астрологическим прогнозам и соответствующим советам не влияют, хотя они чаще игнорируются при высокой активности процесса (η^2 0,046; F 4,739).

Уринотерапия (независимо от способа применения) чаще негативно оценивается лицами с высшим образованием, но сильное влияние на отношение к ней оказывает факт применения в собственной практике. Лица, которые его не применяли, чаще говорят о негативном отношении по сравнению с теми, кто его использовал (62 из 80 — 77,5% и 4 из 20 — 20,0%; $\text{p} < 0,000$) и гораздо реже дают положительные оценки (1 из 80 — 1,2% и 9 из 20 — 45,0%; $\text{p} < 0,000$). Интерпретация этого факта может быть неоднозначной и связана (впрочем, как и многих других альтернативных методов лечения) не только, а может и не столько с реальной эффективностью, сколько с особенностями личности пациента и мотивацией к необычным видам лечения. То же можно сказать и в отношении лечения у «экстрасенсов», и в отношении к такому экзотичному альтернативному виду лечения, как «снятие порчи, глаза», когда каждый десятый и каждый пятый больной РА относятся к ним скорее позитивно, при этом существенно опираясь на «свой личный опыт», вклад которого в эту оценку несомненен (соответственно, η^2 0,148; F 18,299 и η^2 0,078; F 8,286). Но характерно, что на частоту положительных оценок этих знахарских методов влияют определенные клинико-иммунологические характеристики. Например, положительное отношение встречалось чаще всего при серонегативности по РФ или низких его титрах и минимальной активности болезни, а реже всего — при той же минимальной активности, но значительно повышенных титрах РФ (5 из 14 — 35,7% и 1 из 18 — 5,6%; $\text{p} < 0,043$), что достаточно наглядно демонстрирует «цену» этого опыта.

В данной статье рассмотрено отношение больных к некоторым видам лечебного воздействия, которые по отношению к фармакотерапии базисными и противовоспалительными препаратами условно могут быть рассмотрены как дополнительные. Эта условность заключается, с одной стороны, в том, что вряд ли сегодня такой метод, как ЛФК, является дополнительным (он скорее обязательный метод, обеспечивающий сохранение функции), с другой — некоторые крайние из них,

являющиеся представителями альтернативной медицины, как например, ритуальные знахарские подходы снятия заговоров, «порчи», «глаза» или советы экстрасенсов и астрологов, или уринотерапия, вообще с официальных позиций не могут считаться приемлемыми. В континууме между ними, с одной стороны, находятся методы реабилитации, одобряемые медицинской наукой (физиотерапевтические методы, психотерапия), с другой — не признанные всеми, но и не запрещенные (и даже нередко рекомендуемые) в медицинской практике иглорефлексотерапия, гомеопатические средства, диетические меры, фитотерапия. Иридодиагностика, по-видимому, занимает самую неопределенную позицию (рис.). Местоположение того или иного метода в этом континууме определялось на основании данных опроса 10 ревматологов и соответствует нашему личному представлению о степени их доказательности, хотя, безусловно, можно дискутировать по поводу места каждого из указанных методов.

В целом можно сказать, что отношение больных РА к традиционным и нетрадиционным методам диагностики и лечения до некоторой степени повторяет официальную точку зрения: наибольшее количество положительных оценок, в т.ч. самых высоких, касается первых двух методов, находящихся в зоне «А» и «Б», особенно это относится к ЛФК; наибольшее количество негативных оценок приходится на методы, относящиеся к зоне «Д». Установлено, что позитивное, нейтральное или негативное отношение к ряду методов определяется длительностью болезни, уровнем образования пациента, наличием собственного опыта применения. Кроме того, в формировании этого отношения иногда играют роль и клинико-иммунологические характеристики болезни, а именно: степень ее активности и титр РФ. «Стаж» болезни увеличивал число больных с положительным отношением к физиотерапевтическим методам лечения, диетическим мероприятиям и фитотерапии. Почти при всех методах диагностики и лечения, как принятых в официальной медицине, так и нетрадиционных, большое значение в формировании отношения к нему играл личный опыт, при этом почти никогда он не ухудшал мнения о методе, касалось ли это общепринятых ЛФК и физиолечения или других относительно понятных (диета, лечение травами, гомеопатия) или весьма сомнительных методов (уринотерапия, лечение у экстрасен-

са или снятие «порчи»). Последние более негативно оценивались лицами с высшим образованием. Они давали также более скромные оценки лечению травами, гомеопатии и физиотерапевтическим методам. По отношению к некоторым из рассматриваемых методов (диета, фитотерапия, советы астролога, иридодиагностика и уринотерапия) отмечено более критичное отношение пациентов с высокой активностью болезни.

Заключение. Высокая частота положительного отношения не только к принятым в официальной медицине (явно превышающая официальные более скептические оценки), но и к сомнительным «народным» средствам или даже совершенно бездоказательным методам свидетельствует о достаточно высокой магической настроенности больных, которая несколько уменьшается (далеко не всегда!) высоким образовательным цензом или вследствие разочарования в методе при тяжелом активном процессе.

Как должен вести себя ревматолог или участковый терапевт, наблюдающий больного РА, — советовать применять или категорически отвергать сомнительные нетрадиционные методы терапии? По-видимому, крайние и категорические рекомендации не всегда приносят пользу. К некоторым методам можно отнестись достаточно снисходительно. Это касается гомеопатических средств, диетических мер фито- или игло-рефлексотерапии, постоянно напоминая, что эти мероприятия не основные, а вспомогательные. Другие экзотические и шарлатанские меры, безусловно, не должны приветствоваться (хотя, без сомнения, в них заложен определенный психотерапевтический потенциал). В то же время полученные данные свидетельствуют, что положительные оценки, данные этим мерам, не только распространены, но и достаточно устойчивы (положительное влияние личного опыта) и могут индуцироваться другим больным. Подобное явление является дополнительным обоснованием необходимости «школ» для больных, где в присутствии группы пациентов в корректной форме можно нивелировать неверные распространяемые сведения о методах лечения и реабилитации болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуновский И. Российский рынок БАД— тенденции и перспективы. Поликлиника. 2005, 3, 2—3.
2. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю. Оценка мнений пациентов — важнейший компонент мониторинга эффективности программ лекарственного обеспечения населения. Здравоохранение, 2006, 2, 27—33.
3. Beardmore T. Rehabilitation In: Primer on the Rheumatic Diseases. Edition 12. Ed. Klippel J.H. Atlanta, Georgia 1991; 555—562.
4. Hill J., Bird H., Johnson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Ann. Rheum. Dis. 2001, Sep.; 60(9): 869—875.
5. Sluka K.A., Christy M.R., Peterson W.L., Rudd S.L., Troy S.M. Reduction of pain-related behaviors with either cold or heat treatment in an animal model of acute arthritis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80: 313—317.
6. Welch V., Broseau L., Shea B., McGowan J., Wells G., Tugwell P. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis (Cochrane review). Cochrane Database Syst. Rev. 2000; 4: CD002826.

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ НОЧНОГО СНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ КАРСИЛОМ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГАПАТИТОМ

Русейкин В.М., Кулес В.Г., Ших Е.В.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ГКБ №23

Введение. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — наиболее часто диагностируемое диффузное заболевание печени, которое встречается у 7—9% населения стран Западной Европы и США [10, 13]. Однако эти показатели не отражают распространенности неалкогольного стеатогепатита в популяции в целом [1]. Чаще всего НАСГ сочетается с ожирением [2, 12], сахарным диабетом [3, 14], гиперлипидемией [7, 8]. Реже наблюдается взаимосвязь НАСГ с обширной резекцией тонкой кишки, полным парентеральным питанием, дивертикулезом кишечника, сопровождающимся избыточным бактериальным ростом, с лечением амиодароном, тамоксифеном, глюкокортикоидами и синтетическими эстрогенами [6, 8, 11]. Общепринятых схем лечения НАСГ не существует. Обычно рекомендуется снижение избыточной массы тела, мероприятия по нормализации липидного и углеводного обмена, ограничивается контакт с гепатотоксичными веществами (проф. вредности) и прием некоторых лекарств [4, 5]. Из медикаментозных препаратов с целью лечения стеатогепатита практикующими врачами часто назначаются гепатопротекторы. Однако эффект от такого лечения бывает разным, что, по-видимому, зависит как от причин, приведших к стеатогепатиту, так и от индивидуальных особенностей пациента, образа его жизни и наличия сопутствующих заболеваний. Нами было замечено, что медикаментозное лечение пациентов, ведущих нездоровый образ жизни, обычно менее успешно. В настоящем исследовании мы оценивали влияние полноценного сна на эффективность лечения НАСГ.

Цель исследования. Определить влияние продолжительности ночного сна на эффективность лечения гепатопротектором карсил пациенток с неалкогольным стеатогепатитом.

Материалы и методы. В основу исследования положены материалы наблюдения и лечения 70 женщин в возрасте от 40 до 49 лет с неалкогольным стеатогепатитом. Диагноз подтвержден неоднократными углубленными обследованиями, в т.ч. 27 пациенткам выполнялась биопсия печени с морфологической верификацией диагноза. При сборе анамнеза было подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в неделю). У 17 пациенток в анамнезе сахарный диабет 2 типа (табл. 1). На фоне приема сиофора в суточной дозе 1000 мг глюкоза крови утром натощак у всех пациенток не превышает 7 ммоль/л. У 10 пациенток (14,3%) избыточная масса тела. 48 женщин (68,6%) длительное время страдают ожирением, они соблюдают диету (ограничение калорийности пищи в основном за счет жиров и углеводов), питаются по совету диетолога 5 раз в сутки малыми порциями. Гиперлипидемия была характерна для 44,3%

ТАБЛИЦА 1 Сопутствующие заболевания пациенток с неалкогольным стеатогепатитом

Группы	Сахарный диабет 2 типа	Ожирение 1 стадии (ИМТ от 29,9 до 34,9 кг\м ²)	Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия)
1 гр. (n=29)	6 (20,7 %)	21 (72,4 %)	12 (41,4 %)
2 гр. (n=41)	11 (26,8 %)	27 (65,8 %)	19 (46,3 %)
Всего (n=70):	17 (24,3 %)	48 (68,6 %)	31 (44,3 %)

ТАБЛИЦА 2 Динамика аминотрансфераз на фоне лечения больных неалкогольным стеатозом 2

Группы	АЛТ до лечения	АЛТ на 31 сутки	АСТ до лечения	АСТ на 31 сутки
1 гр. (n=29)	69,8+4,3	49,3+3,1	62,3+3,5	47,0+1,9
2 гр. (n=41)	67,4+4,6	42,2+2,8	63,7+4,9	41,5+2,5
Всего (n=70):	68,43+4,5	45,2+2,93	63,1+4,3	43,9+2,24

больных. Женщины с ожирением 2–3 стадии в исследование включены не были, также в исследование не включены пациентки с декомпенсированным сахарным диабетом.

Пациентки лечились амбулаторно в течение месяца. Все больные принимали внутрь карсил по 2 драже 3 раза в день (210 мг силимарина в сутки). Пациентки были разделены на две группы: в 1 группу были включены 29 женщин, продолжительность сна которых в течение 5 суток в неделю не превышала 5 часов. Эти пациентки по роду своей профессии (повара, сотрудники метро) либо за счет удаленности от места работы (дальнее Подмосковье), а также по семейным обстоятельствам (большая нагрузка после работы в неполной семье) не имели возможности для полноценного отдыха. Женщины из 2 группы (41 чел.) имели возможность полноценно отдыхать в течение всего срока наблюдения, их сон составлял 8–9 часов в сутки. Исследование проводилось до лечения и повторно на 31 сутки лечения.

Результаты. Субъективно все пациентки (100%) отмечали быструю утомляемость, у 11 (15,7%) женщин с НАСГ определялась тяжесть в правом подреберье, вздутие живота — у 24 (34,3%), непереносимость жирной пищи — у 8 (11,4%). На фоне лечения субъективно все пациентки отмечали улучшение общего самочувствия. Однако к 31 суткам лечения утомляемость несколько уменьшилась только у 46 пациенток (65,7%), полностью же не купировалась. Тяжесть в правом подреберье купировалась у 4 больных, по 2 пациентки в каждой группе. У остальных 7 больных тяжесть в правом подреберье сохранялась, возможно, она была следствием остеохондроза позвоночника. Вздутие живота и непереносимость жирной пищи сохранялись, так как лечение ферментами не проводилось. У всех больных при ультразвуковом обследовании органов

брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия. Средний косой размер правой доли печени у пациенток 1 группы составил 15,7+0,5 см, средний косой размер правой доли печени у обследуемых из 2 группы — 15,86+ 07 см. Привлекает внимание, что на фоне проводимого лечения существенной динамики размеров печени не наблюдалось, что, вероятно, связано с малой его продолжительностью. По-видимому, для оценки динамики размеров печени необходимо проведение лечения с контрольными УЗИ-исследованиями не менее 5–6 месяцев.

При биохимическом исследовании крови до лечения общий билирубин был незначительно повышен (не более 28,7 мкмоль/л) у 2 наблюдаемых из 1 группы и у 2 пациенток из 2 группы (5,7% от общего числа обследуемых). К 31 дню лечения общий билирубин нормализовался у двух больных из 2 группы и у одной женщины из 1 группы. У всех пациенток имел место цитолитический синдром. Значение аланинаминотрансферазы

(АЛТ) в сыворотке крови в среднем составляло у пациенток 1 группы 69,8+4,3 ед., а у лиц из 2 группы этот показатель был несколько ниже 67,4+4,6 ед. Содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови пациенток из 1 группы до лечения 62,3+3,5 ед., содержание в крови аналогичного показателя у больных из 2 группы — 63,7+4,9 ед. Динамика биохимических показателей цитолитического синдрома на фоне лечения была более выражена у пациенток из 2 группы (табл. 2).

Щелочная фосфатаза была незначительно повышена только у 4 пациенток (13,8%) из первой группы и 5 пациенток (12,2%) из 2 группы. К 31 дню лечения щелочная фосфатаза превышала нормальные значения у 2 пациенток (4,9%) из 2 группы и у 2 пациенток (6,9%) из 1 группы.

Таким образом, применение гепатопротектора карсила было эффективнее у пациенток, продолжительность сна которых была не менее 8 часов. Вероятно, централизация кровообращения во время сна способствует улучшению микроциркуляции в печени, что ускоряет регенераторные процессы в гепатоците. С другой стороны, недостаток сна косвенно способствует переяданию и грубым нарушениям диеты (обильный поздний ужин, отсутствие завтрака из-за раннего пробуждения, некачественные блюда общественного питания и др.). Кроме того, уменьшение времени сна может способствовать прогрессированию нарушений углеводного обмена у больных сахарным диабетом.

Заключение. Лечение неалкогольного стеатогепатита целесообразно проводить комплексно в течение продолжительного времени (не менее 6 месяцев). Оно может быть эффективно при изменении образа жизни, правильном питании, использовании гепатопротекторов, пищеварительных ферментов, препаратов, корригирующих углеводный и липид-

ный обмена. Качественный сон с продолжительностью не менее 8 часов, несомненно, улучшает результаты лечения больных неалкогольным стеатогепатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: Ивашкин В.Т., Болезни печени и желчных путей. 2-е изд. — М.: М-Вести, 2005. — С. 205—216.
2. Богомолов П.О., Буевров А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени. Гепатол. форум. 2006; 3: 4—10.
3. Буевров А.О., Маевская М.В. Некоторые клинические и патогенетические аспекты неалкогольного стеатогепатита. Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2003; 3: 4—8.
4. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. // Справочник поликлинического врача, 2008. В 3. — С. 71—74.
5. Задюченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. // Consilium medicum. 2004; 6 (9).
6. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. // Hepatology. 2005; 42: 44—52.
7. Diehl A.M., et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Am. J. Physiol. 2002; 282: 1—5.
8. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. J. Hepatol. 1997; 26 (suppl. 1): 13—22.
9. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. J. Hepatol. 2000; 32 (sup-pi. 1): 39—47.
10. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434—8.
11. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery. // J Hepatol. 2006; 45: 600—606.
12. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. In: Hepatology 2000. Falk symposium 117. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. 57—76.
13. Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 1995; 108: 1607.
14. Caldwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40: 61—66.



АНТИОКСИДАНТЫ И ИХ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Собакарь М.С., Ших Е.В.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В настоящее время быстро растет интерес к активным формам кислорода (АФК) и реакциям с их участием, к антиоксидантам, блокирующим эти реакции, поскольку с АФК связывают развитие у человека широкого спектра хронических заболеваний. Чрезмерная активация реакций свободно-радикального окисления является типовым патологическим процессом, который встречается 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 способностью 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.

Чрезмерная активация процессов цепного свободно-радикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, 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 существует следующее обобщающее определение антиоксидантам. Антиоксидант — это любое вещество, которое, 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

таблица 1 Наиболее широко распространенные антиоксиданты, применяемые в кардиологии, формы их выпуска и область применения

Название препарата	Формы выпуска	Область применения
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.
Гистохром	Раствор для инъекций	В кардиологии (острый инфаркт миокарда, ИБС: стенокардии), офтальмологии (диабетическая ретинопатия, эпи- и субретинальные кровоизлияния, дистрофии сетчатки, контузиях и ранениях)
Диквертин, Токсифолин	Таблетки	В пульмонологии (пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма), в кардиологии (ИБС, наджелудочковые аритмии)
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
Липамид	Капсулы, таблетки	Гепатологии (цирроз печени, гепатиты, интоксикации), гиперлипидемии
Мексикор	Капсулы, раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой	В кардиологии (инфаркт миокарда, ИБС, артериальная гипертония), в неврологии (ишемические инсульты, когнитивные расстройства)
Олифен	Таблетки, раствор для инъекций	В кардиологии (инфаркт миокарда, ХСН, ИБС), пульмонологии (пневмонии), хроническое топление, острый деструктивный панкреатит
Пробукол, Липомал, Лурселл, Фенбутол, Бифенабит	Таблетки	В кардиологии при атеросклерозе, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии IIa и IIb типов по Фридрихсону
Ресвератрол	Капсулы	В кардиологии (гипертония, инфаркт, атеросклероз), офтальмологии (ретинопатии) профилактика варикозного расширения вен и тромбофлебитов
Церекард	Раствор для инъекций	В неврологии и психиатрии (тревожные состояния при невротических и невротоподобных состояниях, ДЭП, ОНМК, абстинентный синдром, ЧМТ), кардиологии (инфаркт миокарда)
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)
Энергостим	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	В кардиологии (инфаркт миокарда, миокардиодистрофия, миокардит; алкогольная энцефалопатия; экстрасистолия, парасистолия, брадисистолическая форма мерцательной аритмии, AV-блокада, слабость синусного узла)

образования этих продуктов (реакции оксидации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакций антиоксидации).

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

Ежегодно сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной 4,3 млн. смертей в Европе в целом и свыше 2 млн. в странах Европейского союза, что составляет, соответственно, 48 и 42% от общего числа всех случаев смерти. Наиболее распространенным в мире сердечно-сосудистым заболеванием является ишемическая болезнь сердца.

Термин «ишемическая болезнь сердца» был предложен Комитетом экспертов ВОЗ в 1962 г. для обозначения острых и хронических заболеваний сердца, вызванных недостаточным снабжением миокарда кровью. К ним приводят как морфологические (стеноз), так и функциональные (спазм) изменения коронарных артерий или нередко их сочетание. В результате при определенных условиях развивается несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и величиной коронарного кровотока, т.е. коронарная недостаточность. ИБС проявляется симптомами и признаками ишемии миокарда, и этот термин тождественен понятию «коронарная болезнь сердца» (ВОЗ, 1959).

Основной задачей препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний является коррекция ишемии миокарда — это устранение несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. С этой целью используют антиангинальные и антиишемические средства,

ТАБЛИЦА 2 Преимущества и недостатки некоторых антиоксидантов

Препарат	Преимущества	Недостатки
Ионол (Дibuнол)	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 кортикостероидам	
Фридокс или Тирилазид		Побочные действия: отек легких, сепсис, тромбоцитопения, внутримозговые кровотечения, тахикардия
Мексидант, Мексифин, Нейрокс, Медомекси, Мексидол, Мексикор, Мексиприм, Церекард	Усиливает действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противоэпилептических (карбамазепин), противопаркинсонических (леводопа) лекарственных средств, нитратов	В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Берлитион 300, Альфа-липоевая кислота, Липамид, Липотиоксон, Октолипен, Тиоктацид 600, Тиолипон, Диалипон, Тиоктацид 600, Тиоктацид БВ, Тиолепта, Эспа-липон	Усиливает гипогликемическое действие гипогликемических препаратов и инсулина	Необходимость хранить в темном месте, не совместим с растворами Рингера, декстрозы, этанола
Цитофлавин		Снижение уровня глюкозы в плазме крови, гиперурикемия, обострение подагры

такие как нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические препараты. Традиционная антиангинальная терапия осуществляется препаратами трех лекарственных групп: пролонгированными нитратами, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов. К сожалению, эти препараты не обеспечивают непрерывного контроля симптомов заболевания и не гарантируют эффективную защиту от развития острых форм ИБС. По данным крупных международных исследований (TIBET, IMAGE,

CESAR), российского исследования («Триумф»), на фоне приема этих препаратов в среднем сохраняется до 10 приступов в неделю, причем комбинированная терапия этими препаратами не дает достоверных преимуществ по сравнению с адекватной монотерапией каждым из них. Кроме того, для этих препаратов характерно наличие побочных эффектов. Доказано, что частота приступов стенокардии существенно влияет на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией, в частности на частоту возникновения вне-

запной смерти, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Результаты терапии зачастую не удовлетворяют ни клиницистов-кардиологов, ни больных — 62% пациентов с ИБС оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое, из них только 17% не испытывают приступов стенокардии.

В связи со всем вышеперечисленным, использование при ишемии лекарственных препаратов, способных прервать или уменьшить каскад неблагоприятных метаболических процессов в миокарде, имеет несомненные клинические перспективы. В качестве основных средств фармакологической коррекции ишемии миокарда в настоящее время рассматриваются антиоксидантные препараты.

В последнее время пристальное внимание ученых привлекает изучение антиоксидантных препаратов с широким фармакологическим действием. Создаются новые синтетические антиоксидантные средства, проявляющие свои свойства *in vitro* и *in vivo*, обладающие плейотропными эффектами, в частности влияющие на биоэнергетику клетки, обладающие цитопротективными свойствами.

Изучаются возможности применения различных антиоксидантных препаратов как вспомогательных средств при традиционном лечении ИБС с дислипидемией для коррекции изменений в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита».

Но многочисленные результаты исследований, проведенных за последние 15 лет учеными в разных странах мира, позволили пересмотреть концепцию, касающуюся собственной антиоксидантной защиты организма человека и применения антиоксидантов в качестве ЛС. Были пересмотрены результаты некоторых, проведенных ранее исследований, получены и обработаны результаты нескольких последних плацебо-контролируемых исследований с участием в той или иной степени антиоксидантов непосредственно или оценкой свободно-радикального статуса человека [Stampfer M. J., Hennekens C. H. 1993 г.; Muntwyler J., Hennekens CH 2002 г.; The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; the Zutphen elderly study. *Lancet*, 1993].

Так, ранее было известно, что диета, богатая содержащими природные антиоксиданты овощами и фруктами, снижает риск возникновения инфарктов и инсультов. Однако в плацебо-контролируемых экспериментах не было обнаружено статистически достоверного снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у тех, кто регулярно принимал содержащие антиоксиданты пищевые добавки, в сравнении с контрольной группой.

Более того, в последние годы были выявлены серьезные побочные эффекты от профилактического приема препаратов, содержащих сильные антиоксиданты. Например, прием препаратов с бета-каротином повышает вероятность возникновения онкологических заболеваний, а употребление витаминов Е и С и бета-каротина по отдельности или в комбинации не только не защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, но и ухудшает результаты терапии, при которой используют препараты, направленные на снижение уровня холестерина в крови [9]. По данным клинических исследований, у пациентов с заболеваниями коронарных артерий

смертность от сосудистых заболеваний и риск несмертельных острых коронарных заболеваний снижаются в отличие от смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8]. По данным исследования Womens' Health Initiative, витамин Е не оказывал положительного воздействия [4]. Мета-анализ показал отсутствие пользы, а возможно, даже вреда при приеме высоких доз витамина Е [7]. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) было показано, что витамин Е не только не оказывает положительного влияния, но и повышает риск сердечной недостаточности [5]. В недавно проведенном обобщенном анализе витаминов и антиоксидантов было показано незначительное положительное влияние витамина С на сердечно-сосудистую систему [6]. Однако, несмотря на разные мнения об эффективности и целесообразности применения антиоксидантов, 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, ишемическая 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 процесса 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. ФарМиндекс-Практик, выпуск 5, 2003. — С. 85—111.
2. Методическое пособие «Исследование антиоксидантных свойств лекарственных препаратов» Москва 2009 г. / Под редакцией профессора Н.В.Юргеля, докт биол. наук К.Н.Новикова.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
4. Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Gordon D., Ridker P.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 56—65.
5. Lonn E., Bosch J., Yusuf S., Sheridan P., Pogue J., Arnold J.M., Ross C., Arnold A., Sleight P., Probstfield J., Dagenais G.R., for the HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293: 1338—1347.
6. Nekt P., Ritz J., Pereira M.A., O'Reilly E.J., Augustsson K., Fraser G.E., Goldbourt U., Heitmann B.L., Hallmans G., Liu S., Pietinen P., Spiegelman D.,

Stevens J., Virtamo J., Willett W.C., Rimm E.B., Ascherio A. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1508—1520.

7. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37—46.

8. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M., Kelly F., Cheeseman K., Mitchinson M.J. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996; 347: 781—786.

9. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K., et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017—23.



ДЕРМАТОРЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПЕЦИЛОМИКОЗЕ

Ахунов В. М., Сизова Ж.М.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. В настоящее время сочетанные проявления кожной и респираторной аллергии, представленные в виде атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) у одного и того же больного, принято обозначать как дерматореспираторный синдром (ДРС). Считается, что в основе АД, как и БА, лежит сложный воспалительный процесс, включающий местную активацию лимфоцитов, моноцитов-макрофагов, тучных клеток и эозинофилов. К причинным факторам возникновения ДРС относят поливалентную сенсибилизацию организма пищевыми, пыльцевыми, пыльцевыми, эпидермальными, лекарственными, бактериальными и грибковыми аллергенами. Среди последних в настоящее время особое внимание привлечено к грибам рода *Raecilomyces*, обладающих условно-патогенными свойствами.

Цель исследования. Изучение роли грибов рода *Raecilomyces* в развитии дерматореспираторного синдрома у больных с пециломикозом.

Материалы и методы. Обследованы 41 больной (жен. 32, муж. — 9, ср. возраст — 41,6±6,7 лет) с атопическим дерматитом. Проводилось определение общего и аллергенспецифических Ig E — антител к различным группам стандартных наборов экзоаллергенов. В отсутствие стандартных наборов диагностикума к грибам рода *Raecilomyces* использовали метод экспресс-диагностики пециломикоза, разграничивающий пецилоносительство (1000—6000 грибных клеток в 1 мкл крови) от клинически выраженного пециломикоза (свыше 6000 грибных клеток в 1 мкл крови). С целью выделения культур гриба производился посев образцов крови на твердые питательные среды. Специфическая диагностика осуществлялась в реакции агглютинации.

Результаты. В образцах крови у всех обследуемых больных была обнаружена тканевая форма грибов рода *Raecilomyces* — сферула. В соответствии с показателями аллергодиаг-

ностики больные с ДРС разделились на 2 группы. В первую группу вошли 6 (30%) больных, у которых содержание общего Ig E было нормальным или сниженным и составило в среднем 48,85±10,5 МЕ/мл. Аллергенспецифические IgE антитела порогового уровня (1+) были обнаружены у одного больного к аллергену клещей и шерсти собаки.

Во 2 группе у 14 (70%) больных с ДРС в сыворотке крови был обнаружен высокий уровень общего IgE-654±57,3 МЕ/мл при норме 86,60±4,32 МЕ/мл. Экспресс-диагностика пециломикоза у всех 20 больных с ДРС выявила повышенное содержание сферул гриба рода *Raecilomyces* от 12500 до 55000 при норме 1000—6000. Реакция агглютинации с аллергеном гриба рода *Raecilomyces* колебалась от 1:48 до 1:192. Среди 20 больных с ДРС у 3 из крови были выделены культуры грибов рода *Raecilomyces*: в одном наблюдении *P. variotii* и в двух *P. Lilacinus*.

У 15 из 20 больных с ДРС развитие заболевания отмечалось на фоне ОРВИ при повышенном количественном содержании клеток гриба в крови, а гистологическая картина пораженной кожи свидетельствовала об инфицированности кожи тканевыми формами грибов рода *Raecilomyces*. На гематогенное распространение инфекции указывало обнаружение грибных клеток в просвете сосудов кожи. Развитие инфекционно-аллергической реакции в коже свидетельствует о местных иммунных защитных механизмах, направленных на элиминацию возбудителя грибной инфекции.

Заключение. Полученные нами результаты исследования могут послужить основой в изучении этиологии и патогенеза дерматореспираторного синдрома.



ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОПЛАЗМ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ СРЕДСТВАМ

Батурин В.А., Демиденко И.Ф.,

Батурина М.В., Щегинин Е.В.

Ставропольская ГМА,

ООО «Центр клинической фармакологии

и фармакотерапии», г. Ставрополь

Введение. В последние годы стало очевидным, что *M. pneumoniae* играет важную роль в развитии внебольничных пневмоний, а также некоторых других заболеваний респираторной системы (бронхит, рецидивирующие тонзиллит и фарингит, синуситы). Большое значение микоплазмы имеют и для развития ИППП. В частности, в развитии этих заболеваний принимают участие *M. hominis*, *U. Urealyticum* и др. Основными антибактериальными средствами для лечения заболеваний, вызванных микоплазмами, являются макролидные антибиотики, несколько реже используются фторхинолоны. Редко приме-

няется в последние годы доксициклин. Известно, что масштабное применение антибиотика приводит к постепенному снижению чувствительности к нему у микроорганизмов.

Цель исследования. В связи с этим представлялось интересным оценить изменение чувствительности микоплазм к антибактериальным средствам.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе бактериологической лаборатории ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» (г. Ставрополь), которое обслуживает в системе обязательного медицинского страхования ряд стационаров и поликлиник г. Ставрополя. С помощью систем экспресс-диагностики «Пневмо-тест» (для *M. pneumoniae*) и «Уро-тест» (для *M. hominis*, *U. urealyticum*), выпускаемых ООО НПО «Иммунотэкс» (г. Ставрополь), проводилось выделение микоплазм и определение их чувствительности к противомикробным средствам. Анализ изменения чувствительности микоплазм был проведен за последние 5 лет.

Результаты. Установлено, что чувствительность *M. pneumoniae* к макролидным антибиотикам прогрессивно снижалась. Так, доля устойчивых штаммов *M. pneumoniae* к эритромицину выросла с 16,2% в 2005 г. до 30,5% в 2010 г.; к азитромицину с 3,2 до 27,8%; к кларитромицину с 3,2 до 27,1%. Заметно нарастала устойчивость к офлоксацину с 3,3% в 2005 г. до 14,6% в 2010 г. В то же время чувствительность *M. pneumoniae* к доксициклину, который в последние годы стал применяться крайне редко, имела тенденцию к нарастанию. Если в 2005 г. устойчивыми к доксициклину были 10,3% штаммов *M. pneumoniae*, то в 2010 — 5,25%. Аналогичным образом выявлялась тенденция к снижению резистентности к ципрофлоксацину с 16,2% в 2005 г. до 4,1% в 2010 г. Очевидно, что это также связано с уменьшением потребления данного антибактериального средства при респираторных инфекциях в последние годы.

Для микоплазм, участвующих в развитии ИППП, также выявлялось изменение чувствительности к антибактериальным средствам. Если устойчивость к макролидным антибиотикам у *U. urealyticum* существенно не изменилась за последние 5 лет (около 10—15% резистентных штаммов), то к ципрофлоксацину количество резистентных микроорганизмов, выделяемых от больных, возросло до 62,6%. В то же время к офлоксацину чувствительность сохранилась достаточно высокой (число резистентных штаммов не превысило 10%). Доксициклин также сохранял высокую активность.

Анализ изменения резистентности *M. hominis* за последние 5 лет показал снижение чувствительности к макролидам (до 30—50% устойчивых микроорганизмов) и ципрофлоксацину. При этом для офлоксацина и доксициклина сохранялся высокий уровень чувствительности.

Заключение. Таким образом, при лечении инфекций, вызываемых микоплазмами, очевидна необходимость выбора антибактериальных средств с учетом возможной резистентности, обусловленной масштабами применения противомикробных препаратов у определенных категорий больных.



КАЧЕСТВО ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

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

Введение. Обеспечение безопасности и эффективности лекарственной терапии является одной из актуальнейших задач современной базовой и клинической фармакологии. Ежегодно регистрируется более сотни новых препаратов и тысячи генерических. Их различная стоимость, терапевтическая эффективность, а также ограниченность финансовых ресурсов требует эффективного менеджмента процесса назначения препаратов. Качественно изменилась структура заболеваемости, что связано с постарением населения и ростом числа хронических болезней. Увеличение числа лекарственных препаратов ведет к полипрагмазии, которая ассоциируется с появлением нежелательных лекарственных реакций, которые являются самостоятельной проблемой, требующей решения. Одним из путей решения поставленных задач является соблюдение принципов рациональной фармакотерапии.

Цель исследования. Анализ качества фармакотерапии больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на этапе реабилитации.

Материалы и методы. В настоящем исследовании был проведен анализ 163 карт санаторного лечения больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Для оценки использовались статистические, фармакологические, фармакоэпидемиологические методы.

Результаты. Анализ структуры заболеваемости показал, что изолированная патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ) встречалась только у 14,7% пациентов. У 36,1% больных регистрировалось сочетание двух заболеваний и в 45,3% больные имели сочетание трех заболеваний одновременно. 3,6% имели заболевания сердечно-сосудистой системы, отличные от вышеуказанных.

С целью анализа качества фармакотерапии больных с ишемической болезнью сердца был проведен ретроспективный анализ, который позволил выявить, что лечение ИБС проводилось с использованием ингибиторов АПФ (ИАПФ) — 13,3%, β -адреноблокаторов (АБ) — 93,3%, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) — 100%, антиагрегантов (ИА) — 6,7%, гиполипидемических средств (ГС) — 73,3%, антиангинальных препаратов (АС) — 13,3%. При сочетанной патологии количество лекарственных препаратов менялось неоднозначно. Сочетание ИБС с ХСН и АГ повышало частоту использования ИАПФ с 13,3 до 36,2%. В то же время в группе ИБС+ХСН частота назначения препаратов не менялась и составляла 15,2%. Назначение препаратов из группы блокаторы ангиотензиновых рецепторов регистрировалось только в группе сочетанной патологии трех заболеваний у 4,3% пациентов. Назначение АБ было равнозначным во всех группах и колебалось на уровне от 75 до 93%. Частота назначения антагонистов кальция была минимальной и регистри-

ривалась в группах ИБС+ХСН — 6,1% и ИБС+ХСН+АГ — 5,8%. Частота назначения диуретиков колебалась от 5,9% в группе ИБС+АГ до 12,1% в группе ИБС+ХСН. Частота назначения НПВС отличалась стабильностью и была более 80% во всех исследуемых группах. Частота назначения антиагрегантов увеличивалась по мере увеличения сопутствующих заболеваний и была максимальной в группе больных, имеющих три сочетанные патологии. Частота назначения гиполипидемических препаратов оставалась относительно стабильной и составляла от 75,8 до 66,7%.

Заключение. Полученные факты указывают на высокую вариацию назначения препаратов различных групп, отсутствие системности в изменении тактики фармакотерапии по мере увеличения тяжести и присоединения сопутствующих заболеваний. В то же время отсутствие единых и четких критериев качества фармакотерапии делает проведение подобной оценки невозможной. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки единой и полновесной системы оценки качества фармакотерапии, основанной на формализованных критериях.



ВЫБОР ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВАРИАНТА ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ С ПОМОЩЬЮ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

Волкова А.С., Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В.
Алтайский ГМУ, г. Барнаул

Введение. Выбор антигипертензивных лекарственных средств в повседневной клинической практике осуществляется на основании их гипотензивной эффективности, без учета индивидуальных особенностей центральной и церебральной гемодинамики. При этом пациенты с артериальной гипертензией (АГ) нередко имеют церебральную симптоматику, которая может быть связана как с самим заболеванием, так и с развитием неблагоприятных гемодинамических реакций в ответ на гипотензивную терапию.

Цель исследования. Определить возможность использования острой фармакологической пробы (ОФП) для выявления индивидуальных гемодинамических реакций на различные антигипертензивные лекарственные средства у пациентов с АГ.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 пациентов с АГ 1–2 степени в возрасте $45,0 \pm 3,2$. Пациенты были рандомизированы на четыре группы, в которых после отмывочного периода проводилась ОФП с одним из препаратов: амлодипином (Норваском), верапамилом SR (Изоптином СР), метопрололом (Метокардом), квинаприлом (Аккупро). Оценивали показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем (УО), общее периферическое сопротивление (ОПС) методом тетраполярной интегральной реоплетизмографии. Изучали показатели мозгового кровотока (МК) с помощью метода реоэнцефалографии: пульсовое кровенаполнение (ПК), сопротивление

артерий крупного, среднего, мелкого калибра, а также венозный отток и коэффициент асимметрии. Все параметры регистрировали исходно, а также через 2 часа и 4 часа приема препаратов.

Результаты. В ОФП на фоне приема препаратов происходило достоверное снижение САД и ДАД: амлодипина — на 11,4 и 12,4% ($p < 0,0001$), соответственно, при уменьшении ОПС на 23,6% ($p < 0,0001$), без изменения показателей ЧСС и УО; верапамила SR — на 10,3 и 9,7% ($p < 0,0001$), соответственно, при снижении ЧСС на 9%, УО на 13% ($p < 0,0001$); метопролола — на 16,1 ($p < 0,0001$) и 8,5% ($p < 0,05$), соответственно, при снижении ЧСС на 9,6%, УО на 16,5% ($p < 0,0001$); квинаприла — на 8,6 ($p < 0,0001$) и 6,2% ($p < 0,001$), соответственно, при уменьшении ОПС на 10% ($p < 0,001$).

В ОФП с амлодипином и верапамилом SR наблюдалось достоверное снижение сопротивления крупных мозговых артерий на 21 и 19%, соответственно ($p < 0,001$), средних и мелких мозговых артерий на 25 и 21%, соответственно ($p < 0,001$), увеличение ПК на 23 и 20%, соответственно ($p < 0,001$). Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась при ангиоспастическом типе МК, при этом многие больные отмечали уменьшение интенсивности головной боли. У пациентов с исходной гипотонией крупных мозговых артерий после приема амлодипина и верапамила SR происходило чрезмерное снижение сопротивления сосудов с появлением выраженного головокружения. У пациентов с нормотоническим вариантом МК не наблюдалось достоверного изменения показателей. При использовании метопролола наблюдалась тенденция к снижению сопротивления крупных артерий и повышению ПК у лиц с исходным ангиоспастическим типом МК ($p < 0,05$), а у пациентов с нормотоническим и гипотоническим типом МК на фоне применения метопролола не происходило достоверных изменений показателей. Квинаприл в ОФП не приводил к достоверно значимым изменениям показателей МК при ангиоспастическом, гипотоническом и нормотоническом вариантах церебральной гемодинамики.

Заключение. Острая фармакологическая проба с одновременной регистрацией параметров центральной и церебральной гемодинамики позволяет выявить ранние церебродинамические реакции на фоне приема первой дозы препарата, что определяет эффективность и безопасность дальнейшей персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии.



ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛИЦ ОПЕРАТОРСКИХ ПРОФЕССИЙ

Гончарова Н.Ю., Чернов Ю.Н.,
Провоторов В.М., Батищева Г.А.
Воронежская ГМА

Введение. Обеспечение профессионального долголетия лиц операторских профессий (машинисты, диспетчеры) в настоящее время приобретает все более актуальное значение. Для повышения эффективности их трудо-

вой деятельности необходим определенный уровень здоровья и функциональных резервов организма. Актуальное значение приобретает разработка системы комплексной оценки состояния здоровья лиц операторских профессий с использованием интегральных показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции и психофизиологических функций. В железнодорожной медицине данный подход направлен на обеспечение объективного контроля показателей, определяющих профессионально значимые параметры функционирования организма человека.

Цель исследования. Обоснование и разработка системы комплексной психофизиологической оценки состояния здоровья лиц операторских профессий с проведением эффективной фармакологической коррекции артериальной гипертензии.

Материалы и методы. 240 работников локомотивных бригад Юго-Восточной железной дороги, из них 48 здоровых лиц в возрасте от 24 до 52 лет, среднего возраста $40,7 \pm 0,2$ лет и 192 работника локомотивных бригад, страдавших гипертонической болезнью 1–2 степени. Программа обследования включала определение параметров центральной и периферической гемодинамики (САД, ДАД, КДО, КСО, УО, ФВ, ОПСС), показатели вегетативной регуляции по результатам определения variability сердечного ритма, контроль скорости простой и сложной двигательной реакции, определение показателей липидного обмена и адренореактивности клеточных мембран эритроцитов (В-АРМ). В зависимости от проводимой фармакотерапии было выделено 5 групп наблюдения: 1 группа ($n=34$) получала амлодипин 2,5–5 мг/сут.; 2 группа ($n=40$) — лизиноприл 5–10 мг/сут.; 3 группа ($n=30$) — эналаприл по 5–10 мг/сут.; 4 группа ($n=35$) — ателолол 50 мг/сут.; 5 группа ($n=24$) — комбинированную терапию небивололом 2,5 мг и зофеноприлом 15–30 мг.

Результаты. Результаты обследования здоровых лиц и больных гипертонической болезнью позволили на основе факторного анализа выделить наиболее информативные показатели и разработать комплексную оценку здоровья, включавшую расчет четырех интегральных показателей (патент №2364333) — индекс регуляторных систем (ИРС), индекс психофизиологических функций (ИПФ), индекс сердечно-сосудистой системы (ИСС), индекс метаболических функций (ИМФ). В результате расчета интегральных индексов у здоровых лиц установлено, что значения $ИРС \leq 10$ усл. ед., $ИСС \leq 14$ усл. ед., $ИПФ \leq 10$ усл. ед., $ИМФ \leq 9$ усл. ед. могут быть использованы в качестве диагностических критериев удовлетворительного функционального состояния организма. Для лиц, страдавших гипертонической болезнью, отмечено увеличение интегральных индексов (ИРС, ИПФ, ИСС) в среднем в 1,3–1,5 раза, что связано с усилением симпатической активности и увеличением времени простой и сложной двигательной реакции.

По результатам наблюдения больных, принимавших антигипертензивную терапию, достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. сопровождалось уменьшением интегральных индексов. Напротив, у пациентов с отсутствием эффекта величина интегральных индексов оставалась на исходном уровне либо имела тенденцию к увеличению.

Заключение. Формирование артериальной гипертензии у лиц операторских профессий сопровождается ростом симпатикотонии и замедлением скорости зрительно-моторной реакции. Разработанный способ комплексной оценки состояния здоровья, включающий определение интегральных индексов, позволяет определять уровень здоровья и контролировать эффективность и безопасность антигипертензивной терапии у работников железнодорожного транспорта с оценкой состояния профессионально важных психофизиологических функций.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОЗАРТАНА, ЗОФЕНОПРИЛА И ПЕРИНДОПРИЛА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Груздева А.А., Хохлов А.Л., Костылев А.И.
Ярославская ГМА

Цель исследования. Изучить экоструктурные и гемодинамические особенности сосудистых поражений магистральных артерий головы при ИБС у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), а также оценить влияние лекарственной терапии лозартаном, зофеноприлом, периндоприлом.

Материалы и методы. Было обследовано 100 пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении и через 6 месяцев терапии лозартаном или зофеноприлом или периндоприлом. Из них 55 человек с ОИМ как манифестацией ИБС (1 группа) и 45 с повторным инфарктом или многолетней стенокардией до данного инфаркта миокарда (2 группа). Из 100 обследованных больных инфаркт миокарда «с зубцом Q» перенесли 71, «без Q» — 29. Женщины составили 26%, мужчины 74%. Возраст от 34 до 77 лет.

ТАБЛИЦА 1		
1 группа ОИМ-манифестация ИБС	Показатель	2 группа с длительно-текущей ИБС, повторным ОИМ
До пробы с нитратами		До пробы с нитратами
67,76±0,93*	ЛСК ОСА (см/с)	55,65±0,83*
54,68±0,72	ЛСК ВСА (см/с)	73,63±0,64
70,9±0,87	ЛСК НСА (см/с)	83,23±0,92
0,7*	RI ОСА	0,74*
2	PI ОСА	2,02
0,95*	КИМ (мм)	1,14*
0,47*	медиа (мм)	0,53*
* p<0,05		

ТАБЛИЦА 2

1 группа (лозартан)		Показатель	2 группа (зофено-, периндоприл)	
1 м	6 м		1 м	6 м
61,2±0,73*	64,7±0,68*	ЛСК ОСА (см/с)	59,02±0,64*	60,4±0,58*
66,3±0,69	65,2±0,73	ЛСК ВСА (см/с)	68,5±0,66	66,2±0,76
76±0,68	72,1±0,8	ЛСК НСА (см/с)	78,4±0,54	71,3±0,49
0,636*	0,6*	RI ОСА	0,714*	0,7
1,9	1,91	PI ОСА	2,02	2
1*	0,95*	КИМ	1,1	1,03
0,48	0,47	медиа	0,52	0,51

* p<0,05

Результаты. У больных 2 группы (с повторным инфарктом или многолетней стенокардией) по сравнению с 1-ой (данный инфаркт миокарда является первым проявлением ИБС) выявлено снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) с повышением индексов периферического сосудистого сопротивления по общим сонным артериям (ОСА).

Данная тенденция отражает снижение эластичности сосудистой стенки ОСА с течением заболевания и коррелирует со снижением фракции выброса по данным ЭхоКГ: 56,7% против 61,3%, p<0,05. У больных с инфарктом миокарда «с зубцом Q» ЛСК ОСА ниже, чем в группе «без Q»: 65,25±0,46 см/с против 84,05±0,32 см/с в 1 группе и 50,7±0,34 см/с против 60,6±0,3 см/с во 2 группе. ЛСК по внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной (НСА), наоборот, выше во 2 группе, что связано с большей жесткостью церебральных сосудов и повышением внутримозгового кровотока при прогрессировании атеросклероза при длительном течении ИБС. У больных 2 группы происходит утолщение КИМ, пролиферация меди сосудистой стенки, с нарушением дифференцировки слоев 42,85% — во 2 группе и 25% — в 1 группе. Затем все 100 больных были разделены на 2 группы: 1-я — принимающие в течение 6 месяцев лозартан, 2-я — иАПФ (зофеноприл и периндоприл). В обеих группах отмечено достоверное повышение ЛСК ОСА, снижение индекса резистентности. Уменьшение КИМ в 1 группе, p<0,05. Более существенное влияние в 1 группе (лозартана).

Заключение. Выявлена прямая связь длительности ИБС со снижением линейной скорости кровотока по общим сонным артериям с повышением индексов периферического циркуляторного сосудистого сопротивления, связанных со снижением их эластичности и снижением сократительной способности миокарда. Напротив, повышение линейных скоростных показателей в ВСА и НСА отражает поражение атеросклерозом церебральных сосудов. Выявлено утолщение сосудистой стенки с увеличением меди и нарушением дифференциации слоев в общих сонных артериях, более значимое с ростом стажа заболевания. Лозартан оказывает большее органопротективное действие на брахиоцефальные артерии, чем иАПФ (зофеноприл и периндоприл).

ВЛИЯНИЕ ЛОЗАРТАНА, ЗОФЕНОПРИЛА И ПЕРИНДОПРИЛА НА УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Груздева А.А., Хохлов А.Л.
Ярославская ГМА

Введение. Положительная связь между уровнем мочевой кислоты (УМК) и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена почти 50 лет назад. Вопрос о том, является ли высокий УМК независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, еще пока не решен. Предполагают, что повышение УМК отражает повреждение эндотелия.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи УМК и процесса атерогенеза у больных инфарктом миокарда, его медикаментозная коррекция.

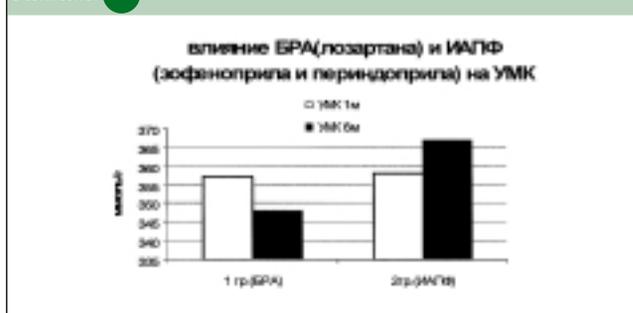
Материалы и методы. В исследовании принимали участие 100 пациентов (69 мужчин и 31 женщина) с диагнозом острого инфаркта миокарда, из них у 70 чел. — «с зубцом Q» и у 30 чел. — «без зубца Q». Длительный анамнез ИБС (свыше 1 года) — у 48 чел., менее 1 года — у 52 чел. Клинических проявлений подагры ни у кого зарегистрировано не было. У всех больных на острой стадии в первые дни госпитализации и через 6 месяцев лечения было определено: УМК, липидный спектр с индексом атерогенности (ИА).

Результаты. Исходный УМК выше у мужчин (382,8 ммоль/л), чем у женщин (336,5 ммоль/л). С увеличением стажа заболевания и, как правило, возраста пациентов отмечается прямая зависимость с повышением ИА: коэффициент корреляции $r = 0,2322$ (p<0,05). УМК также имеет тенденцию к увеличению с возрастом: 349,75 ммоль/л (средний показатель у мужчин моложе 60 лет), 449 ммоль/л (у мужчин старше 61 года). Также нами выявлена взаимосвязь УМК и ИА: коэффициент корреляции $r = 0,5148$ (p < 0,05).

ТАБЛИЦА

УМК			
ОИМ «с зубцом Q»	ИБС<1года	302,5	342,5
	ИБС>1года	341	
ОИМ «без зубца Q»	ИБС<1года	370,6	423
	ИБС>1года	384,2	

РИСУНОК



В *таблице* подчеркивается связь УМК со стажем заболевания, а не с объемом поражения при инфаркте миокарда.

Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (n=50) — получали лозартан в средней суточной дозе 37 мг, во 2-й — зофеноприл (24,2 мг, n=25) и периндоприл (5,5 мг, n=25). Из *рисунка* видно положительное влияние лозартана ($p < 0,05$) на УМК через 6 месяцев терапии по сравнению с ИАПФ (зофеноприлом и периндоприлом).

Заключение. Имеется положительная связь между повышением уровня мочевой кислоты и индекса атерогенности с длительностью ИБС. УМК и ИА не отражают объема поражения при инфаркте миокарда. Лозартан оказывает достоверное положительное влияние на снижение УМК.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С НАРУШЕНИЯМИ СИМПТОМОВ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ В ПРАКТИКЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ТЕРАПЕВТА

Давлетова Л.С.

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль Главный» ОАО РЖД

Введение. Гипертоническая болезнь занимает важное место в структуре общей заболеваемости. Анализ эпидемиологической ситуации во всем мире свидетельствует об устойчивой тенденции роста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений, связанных с данной патологией. В течение 5 лет обследованы 1200 машинистов и их помощников ежегодно. В 2004 г. количество лиц с гипертонической болезнью Локомотивного депо ТЧ — 1 Северной железной дороги (СЖД) составляло 166 человек (13,8% от общей численности работающих), на 2005 г. наблюдалось 191 человек (15,9%), в 2008 г. — 221 человек (17% от общей численности работающих), а в 2010 г. — 232 человека (19,3% от общей численности работающих).

Цель исследования. Оценить влияние ателолола и небиволола на показатели гемодинамики и психофизиологической адаптации у работников локомотивных бригад, страдающих мягкой и умеренной гипертонической болезнью, имеющих нарушения психофизиологической адаптации по данным автоматизированной системы предрейсовых медицинских осмотров.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Ярославль» ОАО РЖД. Обследованы 50 машинистов и их помощников в возрасте 34–52 года с мягкой и умеренной гипертонической болезнью. В первой группе А (25 человек) получали ателолол в средней суточной дозе 76 мг, во второй группе В (25 чело-

век) — небиволол в средней суточной дозе 4,2 мг. В обеих группах препараты назначались как монотерапия. Оценка показателей гемодинамики и индексов психофизиологической адаптации (SDR, SIT, ИН) проводилась с использованием автоматизированной системы предрейсовых медицинских осмотров (АСПО). Все пациенты имели нарушения симптомов психофизиологической адаптации и состояли в группе риска по данным АСПО.

Результаты. На фоне лечения снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) достоверно выше в группе у пациентов, принимающих ателолол (23,4%, $p < 0,05$), по сравнению с группой небиволола (10,2%, $p < 0,05$). Уровень снижения САД выше в группе лиц, принимающих небиволол (% снижения САД в группе А 12,3% ($p < 0,05$), в группе Б — 9,5% ($p < 0,05$); % снижения ДАД в группе А 9,6% ($p < 0,05$), в группе Б — 9,5% ($p < 0,05$)). Индекс SDR в группе Б снизился на 31,4% ($p > 0,05$), в группе А на 7,9% ($p < 0,05$); индекс SIT в группе Б снизился на 24,9% ($p < 0,05$), в группе А снижение индекса SIT недостоверно на 6,0% ($p > 0,05$); индекс напряжения регуляторных систем в группе Б снизился на 29,7% ($p < 0,05$), в группе А на 10,6% ($p < 0,05$). Нарушений психофизиологической адаптации за период при приеме ателолола — 476, что составило 31,7% от общего количества осмотров, небиволола — 78 случаев, что составило 5,2% от общего количества осмотров. Срывы психофизиологической адаптации при приеме ателолола возникли в 484 случаях, что составило 32,3% от общего количества осмотров, в группе небиволола в 176 случаях, что составило 11,7% от общего количества осмотров.

Заключение. На фоне проведения антигипертензивной терапии ателололом в средней суточной дозе 76 мг и небивололом в средней суточной дозе 4,2 мг достигнуты целевые показатели гемодинамики. На фоне применения антигипертензивной терапии небивололом у работников, связанных с безопасностью движения поездов, отмечается улучшение психофизиологической адаптации. Небиволол по сравнению с ателололом способствует снижению риска возникновения срывов психофизиологической адаптации, что позволило исключить данных пациентов из группы риска по АСПО.



ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА И ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ РАЗНОДОЗОВОЙ ТЕРАПИИ ВАЛСАРТАНОМ И АЛИСКИРЕНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Дралова О.В., Максимов М.Л.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. В основе развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП) лежит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Альдостерон является одним

из ключевых звеньев РААС и самостоятельным предиктором развития сердечно-сосудистых событий. В данном исследовании для коррекции артериального давления АД и уровня альдостерона у больных АГ и ХБП применялись блокатор рецепторов ангиотензина валсартан, тиазидоподобный диуретик индапамид и прямой ингибитор ренина алискирен.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи гипотензивной эффективности и изменения уровня альдостерона при применении комбинированной терапии валсартаном 160 мг и индапамидом 1,5 мг с добавлением алискирена в дозах 150 и 300 мг у больных с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 пациент (22 женщины и 19 мужчин) в возрасте от 45 до 70 лет с АГ 2–3 степени и ХБП. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие: валсартан 160 мг и индапамид 1,5 мг; валсартан 160 мг, индапамид 1,5 мг и алискирен 150 мг; валсартан 160 мг, индапамид 1,5 мг и алискирен 300 мг. Время наблюдения составило 16 недель.

Критериями включения были АГ 2–3 степени, ХБП, отсутствие в проводимой ранее терапии ИАПФ или БРА. Показатели гипотензивной эффективности оценивались по данным офисного измерения и суточного мониторинга АД. Уровень альдостерона сыворотки определялся с помощью наборов реактивов «Риа-альдостерон» фирмы Immunotech (Франция).

Результаты. По результатам данного исследования комбинированная терапия валсартаном 160 мг, индапамидом 1,5 мг и алискиреном 300 мг оказывала достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с хроническими заболеваниями почек и АГ 2–3 степени ($p < 0,05$). Так, в группе пациентов, получавших валсартан 160 мг и индапамид 1,5 мг через 16 недель, было отмечено снижение САД на $26,5 \pm 2,5$ мм рт.ст., в группе пациентов, получавших валсартан 160 мг, индапамид 1,5 мг и алискирен 150 мг через 16 недель, — на $30,8 \pm 2,9$ мм рт.ст., а в группе валсартан 160 мг, индапамид 1,5 мг и алискирен 300 мг через 16 недель — на $33,1 \pm 3,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); снижение ДАД через 16 недель терапии валсартаном 160 мг и индапамидом 1,5 мг составило $12,9 \pm 1,0$ мм рт.ст., через 16 недель терапии валсартаном 160 мг, индапамидом 1,5 мг и алискиреном 150 мг — $16,2 \pm 1,6$ мм рт.ст., через 16 недель терапии валсартаном 160 мг, индапамидом 1,5 мг и алискиреном 300 мг — $19,6 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В группе пациентов, получавших валсартан 160 мг и индапамид 1,5 мг через 16 недель, было отмечено снижение альдостерона на 17,0%, в группе пациентов, получавших валсартан 160 мг, индапамид 1,5 мг и алискирен 150 мг на 19%, а в группе пациентов с терапией валсартаном 160 мг, индапамидом 1,5 мг и алискиреном 300 мг снижение альдостерона составило 23%. Таким образом, уменьшение уровня альдостерона плазмы при добавлении к комбинированной терапии алискирена у больных с АГ и ХБП дозозависимо ($p < 0,05$).

В исследовании была выявлена прямая связь средней силы между уменьшением уровня альдостерона и снижением САД ($R = 0,322$) и ДАД ($R = 0,433$) ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с АГ и ХБП может быть рекомендована комбинированная фармакотерапия, которая обеспечивает наиболее полное снижение АД и уровня альдостерона как

одного из показателей активности РААС, что позволяет улучшить прогноз сердечно-сосудистых и почечных событий у данной группы пациентов.



ОЦЕНКА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПО ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ И ДАННЫМ ЛДФ

Егорова М.М.¹, Петрович А.С.¹, Якушев В.В.¹, Овчинникова О.А.², Тихомирова И.А.²

¹ Ярославская ГМА,

² Лаборатория по изучению реологии крови и микроциркуляции, Ярославский ГПУ

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это одна из причин заболеваемости и смертности в мире. Функциональные и структурные нарушения, наблюдаемые у пациентов с ХОБЛ, приводят к необратимой и медленно прогрессирующей обструкции просвета бронхов, развитию гипоксемии, гипоксии тканей. Эффективность транспорта кислорода в системе кровообращения определяется состоянием сосудистого тонуса и собственной текучестью крови. Однако реокорректирующие возможности препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, остаются недостаточно изученными. Для оценки этих возможностей необходимо предварительное изучение гемореологического профиля и параметров микроциркуляции больных ХОБЛ.

Цель исследования. Оценка кислородтранспортной функции крови по гемореологическим показателям и данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. В исследование включены 26 мужчин с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), средний возраст 63 ± 7 лет. Группу контроля составили 11 практически здоровых мужчин ($22,3 \pm 2,9$ лет). Гемореологические показатели: вязкость цельной крови, вязкость суспензий эритроцитов с $Ht = 40\%$ в плазме и в неагрегирующей среде и вязкость плазмы измеряли с помощью капиллярного полуавтоматического вискозиметра. Определение эффективности доставки кислорода к тканям производили по формуле: $TO_2 = Ht/\eta$. Степень агрегации (СА) оценивали с помощью микроскопии разбавленной крови с видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения. Оценку состояния микроциркуляции производили с помощью лазерного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Были определены показатели базального кровотока и показатели микроциркуляции при задержке дыхания (показатель перфузии — ПМ, параметр σ — среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ, рассчитан показатель шунтирования — ПШ).

Результаты. Анализ реологических свойств крови показал более низкие значения текучести цельной крови на 35% у боль-

ных ХОБЛ ($p < 0,001$). Это может быть обусловлено более высоким показателем Hct (на 19%, $p < 0,05$) и вязкости плазмы (на 21%, $p < 0,001$) у больных ХОБЛ. На изменение реологических свойств при ХОБЛ указывает повышенная вязкость суспензии эритроцитов в плазме при фиксированном Hct в среднем на 8,5% ($p < 0,01$). Степень агрегации эритроцитов была выше в группе пациентов на 83% ($p < 0,05$), о снижении деформируемости клеток крови свидетельствует более высокая вязкость суспензии эритроцитов при фиксированном значении Hct=40% в физиологическом растворе у пациентов по сравнению с группой контроля на 8,5% ($p < 0,01$). Существенные изменения реологических свойств крови привели к снижению ее кислородтранспортного потенциала: показатель эффективности доставки кислорода к тканям (TO2) в группе лиц с ХОБЛ был на 15% ($p < 0,001$) ниже по сравнению со здоровыми добровольцами.

У больных ХОБЛ отмечено достоверное снижение на 14% ПМ ($p < 0,01$) на фоне повышения вазомоторной активности (увеличение показателей Kv и σ). К неблагоприятным изменениям картины микроциркуляции при ХОБЛ можно отнести достоверное снижение индекса перфузионной сатурации кислорода на 20% и показателя удельного потребления кислорода, ПШ при этом возрастает на 23% ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленные изменения указывают на снижение эффективности микроциркуляции в группе пациентов с ХОБЛ. О снижении кислородтранспортной функции крови свидетельствуют и реологические показатели, и параметры ЛДФ. 

ТИПИЧНАЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Емельянов Е.С., Хохлов А.Л.
Ярославская ГМА

Введение. Проблема заболеваний печени как самостоятельных, так и развивающихся в связи с другими заболеваниями, остается актуальной в современной медицине. Основанием для акцента на функции печени в связи с сахарным диабетом является ее вклад в инсулинорезистентность и повышение гликемии натощак, т.е. ключевые звенья патогенеза СД.

Цель исследования. Определить пути успешной терапии жирового гепатоза у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ пациентов с сахарным диабетом типа 2 с сохранением структуры возрастных и гендерных отличий.

Результаты. Из 240 проанализированных историй болезней амбулаторных пациентов с сахарным диабетом мужчин 25, женщин 215. Признаки структурных и функциональных изменений печени были выявлены у 102 человек: 12 мужчин, 90 женщин. Проведены объективизирующие исследования: ультразвуковые характеристики, биохимические показатели. Указания на заболевание печени с выставлением диагноза обнаружены у 56 человек, статистически отмечены шифром МКБ-10 — 39.

Из них рекомендации по лечению соблюдали 9 человек, при этом в полном объеме (соблюдение дозировок и длительности лечения от 1 до 3 месяцев) случаев зарегистрировано не было. Лечение проводилось на амбулаторном этапе пероральными препаратами: эссенциале — 5 человек, фосфоглив — 2 человека, урсосан — 2 человека. У 1 пациента сомнительная реакция на вирусный гепатит В, у 2 пациентов подтвержден диагноз вирусного гепатита. Зарегистрировано 2 случая цирроза печени по причине сопутствующих заболеваний. В ряде случаев наблюдалась ремиссия симптомов без проводимого специфического лечения: у 8 человек ультразвуковая картина (размеры и структура) приходили к показателям нормы, данные лабораторных исследований укладывались в референсные значения. У 29 человек клинические данные за жировой гепатоз сохранялись, ультразвуковая картина оставалась без существенных изменений или указывала на тенденцию к увеличению размеров печени. Факты спонтанной ремиссии оценивались без учета временных интервалов и составляли от 1 месяца до 6 лет, сохранение структурных и функциональных изменений определялись за аналогичный период, до 6 лет. Эффективность лекарственной терапии жирового гепатоза оказалась сомнительной.

Таким образом, при наличии сахарного диабета как фактора риска сердечно-сосудистой патологии и патологии печени как патогенетического звена сахарного диабета, комплексная терапия жирового гепатоза в рутинной поликлинической практике проводится недостаточно. Это может быть обусловлено отсутствием у пациентов достаточной информированности и мотивации к лечению, с одной стороны, с другой — терапевтическими приоритетами и стандартами.

Заключение. Учитывая сложившуюся ситуацию, распространенность патологических и пограничных состояний печени, ее вклад в инсулинорезистентность, современные терапевтические возможности и функциональные резервы печени, приходится признать недостаточность внимания к проблеме жирового гепатоза. Необходимо акцентироваться на значимых в клиническом отношении результатах обследований и проводить лечение с учетом распространенности заболеваний и долгосрочного прогноза. 

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Кащеева Н.Е.¹, Самойлова О.С.¹,
Самарина И.Н.², Еременко Н.Н.³, Савельева М.И.³

¹ НОКБ им. И.М.Семашко, Нижний Новгород,

² МУЗ «БСМП», Дзержинск,

³ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. Хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в России страдает каждый пятый пациент, которому установлен диагноз лейкоза. Стандартом терапии ХМЛ на сегодняшний день является иматиниб — современный препарат, способный вызывать длительный ответ на терапию и

продлевать сроки безрецидивной выживаемости. Иматиниб обладает благоприятным фармакокинетическим профилем: быстрая абсорбция, высокая биодоступность, период полувыведения 18 часов, достижение стационарного уровня концентрации в плазме через 5–7 дней терапии позволяет использовать препарат во всех фазах ХМЛ. Однако, несмотря на высокую эффективность иматиниба, у ряда пациентов не удается достичь оптимального ответа на терапию.

Цель исследования. Определение корреляции концентрации иматиниба в плазме крови с уровнем достигнутого ответа на терапию у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. У 70 пациентов с ХМЛ, которые получали терапию иматинибом, была определена минимальная остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (C_{\min}), а также проведено цитогенетическое и молекулярное исследование. Большой молекулярный ответ (БМО) определяли как снижение уровня транскрипта не менее чем на 0,1% по международной шкале. Полный цитологический ответ (ПЦО) определяли путем проведения стандартного цитогенетического исследования клеток костного мозга (20 метафаз). Полный гематологический ответ (ПГО) определяли путем подсчета лейкоцитарной формулы в общем анализе крови. Определение концентрации иматиниба C_{\min} в плазме крови проводилось на базе лаборатории медицинской генетики ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ СР» методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. При оценке ответа на терапию иматинибом было получено: у 42 человек был достигнут БМО, у 28 человек отсутствовал БМО, при этом у 15 из них не был достигнут ПЦО и у 1 пациента наблюдалось отсутствие ПГО. У 56 наблюдался рост уровня транскрипта $Vcr-Abl$ в крови и Ph-хромосомы в клетках костного мозга. Пациенты, достигшие ПЦО и БМО, принимали одинаковые среднесуточные дозы иматиниба. У пациентов, не имеющих БМО, но достигших к моменту оценки ПЦО ($n=13$), среднее значение уровня C_{\min} иматиниба в плазме составило 1326 ± 617 нг/мл и было значительно выше, чем у пациентов, не достигших ПЦО ($n=15$): 937 ± 476 нг/мл, $p=0,03$. Среднее значение C_{\min} иматиниба у пациентов с БМО и ПЦО ($n=42$) было также значительно выше и составило 1457 ± 649 нг/мл, чем у пациентов без БМО ($n=28$) 1115 ± 428 нг/мл, $p<0,0001$.

Полученные результаты показали, что более высокий уровень плазменной концентрации иматиниба (C_{\min}) связан с большей вероятностью достижения БМО или ПЦО при приеме стандартной дозы иматиниба. Низкий уровень C_{\min} свидетельствует о нарушении пациентами режима терапии. Мониторинг C_{\min} иматиниба в сыворотке крови показал важность использования данного метода при поиске причины отсутствия оптимального ответа у пациентов с ХМЛ и в совокупности с другими лабораторными данными позволяет врачу своевременно принять решение об оптимизации терапии.

Заключение. Достижение уровня C_{\min} иматиниба в плазме ≥ 1000 нг/мл и поддержание его постоянным на протяжении всего периода лечения помогает пациентам с ХМЛ достичь оптимального ответа на терапию.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАСТ «КАЛЬСЕПТ-ЙОДО» И «МЕТАПЕКС»

Ковалева И.П., Кетова Г.Г.
Челябинская ГМА

Введение. Общие принципы консервативного лечения хронических верхушечных периодонтитов сводятся к лечебному воздействию лекарственных препаратов на очаг деструкции костной ткани, доступ к которому осуществляется через канал корня зуба.

Был проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с хроническим верхушечным периодонтитом, применяя пасты российского производства «Кальсепт-Йодо» и пасты «Метапекс» (производство Южная Корея).

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности паст «Кальсепт-Йодо», «Метапекс» при лечении деструктивных форм периодонтита.

Материалы и методы. Клинические исследования с применением паст «Кальсепт-Йодо» проведены у 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчин), у которых патологический очаг локализован в области верхушек зубов верхней и нижней челюстей. Возраст 17 человек от 18 до 35 лет, 3 человека от 40 до 55 лет. Из них у 15 был установлен диагноз хронического гранулематозного, а у 5 — гранулирующего периодонтита. У второй группы пациентов пломбирование корневых каналов проводилось пастой «Метапекс». На основании клинико-рентгенологических данных больным был поставлен диагноз хронического гранулематозного (18) и гранулирующего (2) периодонтитов. Возраст 18 пациентов составлял от 16 до 35 лет, 2 человека от 40 до 55 лет. Все процессы протекали без обострения. Размеры дефектов в периапикальных тканях составляли от 0,1 до 0,5 см.

Результаты. Пациентам обеих групп постоянные пломбы были поставлены при втором посещении после дополнительной медикаментозной обработки и пломбирования методом латеральной конденсации. На рентгенограммах зубов, запломбированных «Кальсепт-Йодо» и «Метапекс», через 1 месяц во всех случаях выявлялся пломбировочный материал в каналах. В периапикальных тканях картина была разной. Паста «Кальсепт-Йодо» присутствовала в небольшом количестве или отсутствовала полностью. Размеры очагов деструкции костной ткани оставались без изменения. При пломбировании пастой «Метапекс» наблюдалось уменьшение количества пасты, выведенное за верхушку корня, и заметное усиление четкости границ очагов деструкции костной ткани, особенно больших размеров. Появление новых костных балок заметно через 3 месяца как в первой, так и во второй группе. Оптическая плотность костной ткани значительно выше при пломбировании пастой «Метапекс», чем при пломбировании пастой «Кальсепт-Йодо». Спустя 3 месяца после пломбирования каналов корней зубов пастой «Кальсепт-Йодо» уменьшение размеров патологического очага отмечалось у 13 больных, через 6 месяцев у 16, а через 9 месяцев у всех 20. Однако полное восстановление структуры периапикальных тканей отмечалось в этот срок только у 15 пациентов. В группе, где плом-

бирование каналов корней зубов проводилось пастой «Метапекс», размеры патологического очага через 3 месяца уменьшились у 16 человек, через 6 месяцев — у 18 человек, а через 9 месяцев — у всех 20. Полное восстановление периапикальных тканей произошло у 16 пациентов. В основном размеры очага деструкции костной ткани у этих пациентов (первой и второй группы) составляет от 0,1 до 0,4 см. При больших размерах очага деструкции костной ткани происходит, по-видимому, в более поздние сроки. В целом полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым после пломбирования каналов корней зубов при лечении периодонтита восстановление околоверхушечных тканей происходит в течение 9 месяцев и более. Клинические наблюдения позволяют констатировать уменьшение частоты и выраженности ранних осложнений выведения паст «Кальсепт-Йодо» и пасты «Метапекс» за верхушку корней зубов при лечении периодонтита.

Заключение. Клиническое наблюдение показало, что паста, которая имеет высокий уровень рН, оказывает более активное действие на восстановление очагов деструкции костной ткани при лечении периодонтитов.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДАПТИВНОСТИ У НОРМОТОНИКОВ И ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Компаниец О.Г., Покровский В.М.
Кубанский ГМУ

Введение. Исследования последних лет показали существование у ряда лекарственных средств эффектов, отличных от основного фармакодинамического. В отношении антигипертензивных препаратов активно изучаются воздействие на метаболический профиль, скорость распространения пульсовой волны, вариабельность ритма сердца, почечный кровоток и ряд других плейотропных влияний. Медикаментозная модуляция регуляторно-адаптивного статуса пациентов не изучена.

Цель исследования. Изучение регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с артериальной гипертензией при медикаментозно достигнутой нормотонии с дальнейшим сопоставлением с уровнем адаптивности здоровых лиц.

Материалы и методы. Результаты работы основаны на данных обследования пациента с диагнозом АГ 1–2 степени. Больные были рандомизированы на 2 группы по 31 человеку в каждой. Первая группа в качестве антигипертензивной терапии получала доксазозин в стартовой дозе 2 мг/сут.; 2-я — лозартан 25 мг/сут. Если монотерапия была недостаточно эффективной, доза доксазозина увеличивалась до 8 мг/сут., лозартана до 100 мг/сут. Третья группа — относительно здоро-

вые лица без соматической патологии и не принимающие какие-либо лекарственные средства. Показатели гемодинамики и адаптивности анализировались исходно и через 6 месяцев. Для оценки РАС использовалась неинвазивная проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) В.М.Покровского, позволяющая анализировать количественные показатели адаптивности. Регистрировались диапазон сердечно-дыхательной синхронизации (ДС), минимальная и максимальная граница СДС, длительность развития СДС на границах диапазона, рассчитывался индекс РАС.

Результаты. Целевого уровня АД на фоне доксазозина достигли 52,4% больных в 1 группе, 68,7% — во 2-й. В группе контроля АД — $128,5 \pm 8,1$ мм рт. ст., ДС — $18 \pm 1,9$ синхронных кардиореспираторных циклов длительность развития синхронизации на минимальной и максимальной границах, соответственно, $14 \pm 2,4$ и $21 \pm 3,1$ кардиоцикл. В 1 группе длительность развития синхронизации на минимальной и максимальной границах увеличились, соответственно, на 59,1% ($p < 0,01$) и 42,3% ($p < 0,05$), ДС уменьшился на 71,2% ($p < 0,01$). Во 2 группе длительность развития синхронизации на минимальной и максимальной границах уменьшилась на 32,4% ($p < 0,05$) и 19,5% ($p < 0,05$), ДС увеличился на 65,4% ($p < 0,01$). Состояние РАС в группе 3 сопоставлялось только с группами пациентов, достигших целевого уровня АД. Расчетный интегральный индекс РАС составил в 1 группе — 18,5, во 2 группе — 70,2, в 3 группе — 89,1. Показатели свидетельствуют об ухудшении РАС в сравнении с исходным во 2 группе. Медикаментозная компенсация АД в 1 группе привела к оптимизации РАС, но в сравнении со здоровыми лицами показатели адаптивности не достигли нормальных значений.

Заключение. Результаты, полученные в нашей работе, позволяют сделать вывод о наличии у исследуемых препаратов дополнительного адаптивного (для лозартана) и дезадаптивного (для доксазозина) эффектов при сопоставимом снижении уровня АД. Таким образом, направленность адаптивного эффекта антигипертензивных препаратов демонстрирует независимость от уровня АД. Медикаментозно достигнутый уровень артериального давления не обеспечивает полное восстановление уровня регуляторно-адаптивных возможностей, характерных для здоровых лиц.



НАРУШЕНИЯ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лыченко С.В., Якусевич В.В., Петроченко А.С.
Ярославская ГМА

Введение. В течение последних десятилетий ишемическая болезнь сердца является одной из самых актуальных проблем для взрослого населения большинства стран. В качестве одного из звеньев ее патогенеза

выступает снижение текучести крови, особенно в микро-русле, которое в сочетании с нарушением микроциркуляции может обуславливать ухудшение транспорта кислорода. Изучение вариантов фармакологической коррекции этих нарушений служит основанием для предварительного детального исследования реологического статуса и параметров микроциркуляции у данной категории пациентов.

Цель исследования. Оценить особенности гемореологического профиля и состояние микроциркуляции у пациентов с ИБС.

Материалы и методы. Обследовано 50 человек, разбитых на 2 группы. В группу 1 были включены 30 пациентов (средний возраст $64 \pm 9,5$ лет) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК II. Группу 2 составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст $50 \pm 4,8$ лет). Оценку состояния микроциркуляции производили с помощью лазерного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Тестировали кожу ладонной поверхности II пальца кисти. Были определены показатели базального кровотока и показатели микроциркуляции.

Объем реологических исследований включал: определение вязкости цельной крови, вязкости плазмы и вязкости суспензии эритроцитов. Из агрегационных характеристик эритроцитов рассчитывали показатель агрегации красных клеток, средний размер агрегата и интегральный индекс агрегации. Деформируемость эритроцитов оценивали с помощью индекса их ригидности. Липидный спектр определяли с помощью прибора COBAS INTEGRA 400 plus Roche (Швейцария). Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы «Statistica 8.0 for Windows». Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные в ходе работы данные свидетельствуют об отчетливых нарушениях некоторых показателей гемореологического профиля в группе 1 по сравнению с контролем. Так, вязкость плазмы оказалась более высокой в исследуемой группе ($1,79 \pm 0,2$ мПаХс; контроль $1,67 \pm 0,1$ мПаХс, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных изменений вязкости цельной крови. Нарушения агрегационных свойств красных клеток проявлялись большим размером эритроцитарных агрегатов ($7,67 \pm 1,01$ отн. ед.; контроль $6,18 \pm 0,63$ отн. ед., $p < 0,05$) и практически двукратным увеличением показателя агрегации ($0,63 \pm 0,29$ отн. ед.; контроль $0,32 \pm 0,19$ отн. ед., $p < 0,05$). При этом показатель вязкости суспензии эритроцитов оказался более низким в исследуемой группе по сравнению с контрольной ($2,97 \pm 0,89$ мПаХс; контроль $3,72 \pm 0,84$ мПаХс, $p < 0,05$). У пациентов группы 1, помимо реологических, были зарегистрированы нарушения микроциркуляции, выражавшиеся в тенденции к снижению показателя микроциркуляции и достоверно повышенном насыщении крови кислородом. Эти изменения наблюдались на фоне сниженного параметра удельного потребления кислорода тканями.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало ряд особенностей гемореологического профиля у пациентов с ИБС по сравнению с контролем. На фоне высоких показателей вязкости плазмы и агрегации эритроцитов,

нарушающих текучесть крови, отмечалось увеличение деформируемости красных клеток, вероятно, направленное для нивелирования гемореологических расстройств. При этом наблюдалось компенсаторное увеличение насыщения крови кислородом, но тем не менее удельное потребление кислорода тканями снижалось.



НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Малыгин А.Ю.¹, Лыченко С.В.²

¹ МУЗ клиническая больница №8 г. Ярославля

² Кафедра клинической фармакологии ЯГМА

Введение. Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивалась по количеству циркулирующих эндотелиоцитов в крови. У пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов можно рассматривать в качестве показателя степени повреждения сосудистой стенки.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и степень неврологического дефицита у пациентов в острый период ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование включено 109 пациентов обоего пола, средний возраст $66,2 \pm 8,08$ лет с впервые возникшим ИИ в каротидной системе, верифицированным с помощью КТ или ЯМРТ головного мозга. Пациенты наблюдались в течение 21 суток, во время которых на 1, 7 и 21 сутки проводился подсчет циркулирующих эндотелиоцитов в крови по методике Hladovec J. В норме их количество у здоровых людей не превышает 5. Оценивался неврологический статус с использованием шкал NIHSS, MMSE. Выделено две группы пациентов в зависимости от числа циркулирующих эндотелиоцитов: 1 — более 20 (47 пациентов), 2 — менее 20 (62 пациента). Изучалась зависимость между количеством десквамированных клеток эндотелия и числом баллов по шкалам NIHSS и MMSE в динамике с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты. Достоверно уменьшалось количество эндотелиоцитов у всех пациентов с $17,20 \pm 6,73$ в 1 мкл до $13,04 \pm 5,29$ ($\Delta = -24,18\%$, $p = 0,00$) к 7 суткам наблюдения и до $11,04 \pm 4,6$ ($\Delta = -35,8\%$, $p = 0,00$) к 21 суткам. По шкале NIHSS: неврологический статус улучшался к 7 суткам с $8,63 \pm 3,81$ до $7,33 \pm 3,45$ ($\Delta = -15,06\%$, $p = 0,00$); к 21 суткам $4,91 \pm 2,98$ ($\Delta = -43,1\%$, $p = 0,00$). По шкале MMSE: к 7 суткам с $15,74 \pm 5,96$ до $21,20 \pm 4,9$ ($\Delta = +25,7\%$, $p = 0,00$); к 21 суткам до $25,0 \pm 3,05$ ($\Delta = +37,04\%$, $p = 0,00$). Выявлены значимые корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и числом баллов по шкалам NIHSS и MMSE (n=109): на 7-е сутки: положительные между количеством клеток и ко-

личеством баллов по NIHSS $r=0,27$ ($p=0,02$); день выписки: положительные корреляции между количеством клеток и количеством баллов по MMSE: $r=0,35$ ($p=0,002$). Отрицательные значимые корреляции между количеством баллов по шкалам NIHSS и MMSE в 1,7 и 21 сутки: $r=-0,47$ ($p=0,00$), $r=-0,48$ ($p=0,00$) и $r=-0,35$ ($p=0,0001$). В группе 1 получена отрицательная взаимосвязь в день выписки между количеством десквамированных клеток и количеством баллов по NIHSS: $r=-0,31$ ($p=0,02$). Отрицательные значимые корреляции выявлены между количеством баллов по шкалам NIHSS и MMSE в 1,7 и 21 сутки: $r=-0,40$ ($p=0,004$), $r=-0,50$ ($p=0,0002$) и $r=-0,46$ ($p=0,0009$). В группе 2: отрицательные корреляции между количеством баллов по шкалам NIHSS и MMSE в 1,7 и 21 сутки: $r=-0,53$ ($p=0,000007$), $r=-0,48$ ($p=0,00007$), $r=-0,27$ ($p=0,03$).

Заключение. Оценка дисфункции эндотелия через подсчет клеток десквамированного эндотелия является достаточно простым методом лабораторной диагностики и, возможно, может служить прогностическим признаком в оценке неврологического исхода заболевания у пациентов с ИИ. В данной работе показана взаимосвязь между количеством клеток и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS: чем больше количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови, тем более выраженный неврологический дефицит имеет место. Также отмечается связь с динамикой по шкале MMSE: более высокий уровень ментальных функций к моменту выписки из стационара наблюдается у пациентов с меньшим количеством циркулирующих эндотелиальных клеток (менее 20).



АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Маринин В.Ф.

Институт клинической фармакологии
«НЦ ЭСМП» Минздрава Беларуси

Введение. Сепсис является одной из самых актуальных проблем современной медицины.

Цель исследования. Изучение ведения больных с использованием маркера сепсиса — прокальцитонина и антибиотиков широкого спектра — карбапенемов.

Материалы и методы. Всего было обследовано 10 пациентов (4 женщины и 6 мужчин), госпитализированных с диагнозом тяжелая внебольничная пневмония в возрасте от 23 до 68 лет. Для диагностики системного воспалительного ответа и сепсиса у больных использовались классификации: Чикагской согласительной конференции анестезиологов и пульмонологов (1991), Американского общества пуль-

мологов (1992) и Всероссийской конференции РАСХИ (Калуга, 2004, 2008).

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) характеризовались двумя или более признаками: 1) количество лейкоцитов в крови $> 12,000$ или $< 4,000$ в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10% (палочко-ядерные и юные нейтрофилы); 2) частота сердечных сокращений > 90 /мин.; 3) чд > 20 /мин; $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст.; 4) температура тела > 38 или < 36 °C. Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5—2 нг/мл была значимой и указывала на наличие системного воспалительного ответа. Клинические синдромы сепсиса включали: проявления системного воспалительного синдрома и подтвержденное наличие инфекции: концентрации прокальцитонина при цифрах свыше 2 нг/мл о сепсисе и положительные результаты посевов на гемокультуру. Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб: на лихорадку, влажный кашель, одышку, мокроту, боли в грудной клетке, физикальные данные (укорочение перкуторного звука, звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация), рентгенография органов грудной клетки и КТ легких, а также данные результатов посева (кровь, мокрота, материал, полученный при бронхоскопии). Уровень прокальцитонина в плазме крови определяли по методике «Прокальцитонин-экспресс-тест» производства компании «БРАМС АГ» в течение 30 минут. В течение часа (после постановки диагноза) внутривенно назначался меропенем по 0,5—1 или 1 г 3—4 раза в сутки. Эмпирическая антибиотикотерапия проводилась до выделения возбудителя и определения его антибиотикочувствительности, после чего следовала повторная оценка клинической ситуации, с вероятным пересмотром стартового режима антибиотикотерапии с учетом микробиологических данных. Оксигенотерапию проводили всем больным, проведение респираторной поддержки потребовалось 4 больным.

Результаты. По критериям системного воспалительного ответа у всех 10 больных отмечалась лихорадка до 38°C, увеличение частоты дыхательных движений, тахикардия более 90 сердечных сокращений, увеличение количества лейкоцитов в крови $> 12,000$ в 1 мкл. У двух больных имело место выделенная положительная гемокультура (высеян золотистый стафилококк и клебсиелла).

Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5—2 нг/мл была у 8 больных и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа, а при цифрах свыше 2 нг/мл (от 2 нг/мл до 10 нг/мл) у 2 больных — о развитии сепсиса. После назначения меропенема у 9 больных отмечалась положительная динамика, выписаны с выздоровлением. 1 пациент умер от острой дыхательной недостаточности.

Заключение. Включение прокальцитонина как маркера инфекции позволяет быстрее поставить сепсис на 5—6 дней (в этот период времени в бактериологической лаборатории идет выделение возбудителя). Стартовое назначение резервных антибиотиков с этих позиций, т.е. с учетом более ранней диагностики сепсиса, значительно улучшает прогноз.



ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Мирошников А.Е.¹, Антипова Н.П.²

¹ Ярославская ГМА,

² ГУЗ ЯО Центр СПИД

Введение. Вопрос о том, когда лучше всего начинать ВААРТ, остается открытым. Обзор некоторых когортных исследований и клинических рекомендаций показывает, что наилучшими первичными критериями для начала ВААРТ считаются клиническая стадия ВИЧ-инфекции (стадия 3 или 4) и число CD4 лимфоцитов, а вспомогательным критерием — уровень ВН. Согласно рекомендациям Международного общества по борьбе со СПИДом, США (International AIDS Society — USA), 2008, лечение следует начинать немедленно не только при переходе заболевания в стадию СПИД, но и при количестве CD4+ менее 350 кл/мм³. Этих же рекомендаций придерживаются DHHS — Департамент по здравоохранению и социальному развитию США, 2008, а также EACS — Европейское общество по СПИДу. Российские эксперты также поддерживают данную точку зрения.

Цель исследования. Оценить лабораторные критерии (число CD4 клеток и вирусная нагрузка), при которых пациентам была назначена АРВТ, и определить их соответствие международным стандартам.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 87 пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и по показаниям принимающие АРВ-препараты. Все лекарственные средства пациенты получали бесплатно в аптеке ГУЗ ЯО Центр СПИД по приоритетному национальному проекту «Здоровье». Методом анализа медицинской документации определяли уровень вирусной нагрузки, CD4 и наличие клинических показателей, при которых пациентам была назначена АРВТ.

Результаты. При анализе результатов выяснилось, что АРВТ назначалась пациентам с уровнем CD4-клеток, равном 157,4±88,6. Данная цифра говорит о том, что назначение препаратов происходит со значительным опозданием и не может гарантировать хороших результатов лечения. При этом АРВТ назначалась как при довольно высоких значениях CD4-клеток (406 — беременным женщинам для профилактики вертикального пути передачи ВИЧ), так и при критически низких — 8(!). Средние значения вирусной нагрузки составляли 166481 копий/мл, что также является значительным показателем. Максимальные значения вирусной нагрузки составили 3548134 копий/мл (!), минимальные — 0.

Заключение. Согласно результатам данного исследования видно, что в большинстве случаев АРВТ назначается неоправданно поздно. В некоторых случаях это связано с плохой приверженностью пациентов к диспансерному наблюдению и нежеланием лечиться, однако в большинстве случаев время назначения терапии зависит от врача. По данным некоторых авторов, пациенты, начавшие терапию с исходно низкими иммунологическими показателями, могут так и не достигнуть

оптимальных значений. При возникновении тяжелого иммунодефицита у пациента возникают вторичные заболевания, которые требуют назначения дополнительных лабораторных исследований, консультаций специалистов, препаратов, увеличивают частоту госпитализаций. Все это приводит к возникновению дополнительных экономических затрат. Для достижения оптимальных результатов лечения и снижения финансовых необходимо формировать у пациентов должное отношение к своему заболеванию, а также своевременно назначать АРВ-препараты согласно международным рекомендациям.



ОЦЕНКА СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОБОСТРЕНИЕМ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Мороз Ю.В., Бурбелло А.Т.

Санкт-Петербургская ГМА им. И.И.Мечникова

Введение. Известно, что сопутствующая патология ухудшает течение и прогноз основного заболевания. По данным литературы, пациенты с сочетанными заболеваниями с трудом поддаются фармакологической коррекции. Фармакотерапия данной группы больных менее эффективна и более затратна.

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения и ремиссии, оценить длительность госпитализации и эффективность проводимой кардиотропной терапии у данных групп пациентов.

Материалы и методы. Клинико-эпидемиологический анализ медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в кардиологических отделениях.

Результаты. Было проанализировано 1780 медицинских карт пациентов с ИБС. Сопутствующие заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки встречались в 22,8% случаев (405 и/б). В исследование были включены 113 медицинских карт пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Критериями исключения из исследования была тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, острый и хронический панкреатит, обострение хронического холецистита и др.). Средний возраст пациентов составил 62,4 года. Мужчин — 35 человек, женщин — 78 человек. В качестве сопутствующего заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены: хронический гастрит в 34,6% случаев, хронический гастродуоденит в 17,7%, язвенная болезнь желудка — 13%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречалась у 24,7% пациентов. В 25% случаев при госпитализации наблюдалось обострение сопутствующего

заболевания. Все пациенты получали кардиотропную терапию, соответствующую стандартам лечения ИБС (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины, диуретики). Дополнительно в период обострения сопутствующего заболевания все пациенты получали омега-3. Каких-либо изменений в кардиотропной терапии у пациентов с обострением сопутствующей патологии не было. В группе пациентов без обострения сопутствующего заболевания: средняя ЧСС на момент поступления 82 уд./мин., средняя АД — 152/88 мм рт. ст., на конец госпитализации средняя ЧСС — 60 уд./мин., среднее АД 127/75 мм рт. ст., средняя длительность госпитализации — 8 дней. В группе пациентов с обострением сопутствующего заболевания: средняя ЧСС на момент поступления — 84 уд./мин., среднее АД — 150/87 мм рт. ст., на конец госпитализации: средняя ЧСС — 77 уд./мин., среднее АД — 142/85 мм рт. ст., средняя продолжительность госпитализации — 15 дней. Таким образом, в период обострения сопутствующей патологии ЖКТ длительность госпитализации увеличилась, а показатели системной гемодинамики не полностью достигали целевого значения на подобранной схеме фармакотерапии, что может быть связано с изменением фармакокинетики применяемых кардиотропных препаратов на фоне патологии слизистой оболочки желудка и 12 п.к. и назначения омега-3.

Заключение. У пациентов с ИБС при наличии обострения сопутствующего заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки длительность госпитализации увеличивается и эффективность применяемой кардиотропной терапии снижается, что приводит к необходимости производить коррекцию фармакотерапии.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОАРТРИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Носков С.М., Широкова Л.Ю.,
Князева Т.С., Снигирева А.В., Луцкова Л.Н.
Ярославская ГМА

Введение. Препараты гиалуроновой кислоты применяются при остеоартритах различной локализации: от тазобедренного и коленного до локтевого и височно-челюстного.

Цель исследования. Проведение сравнительного исследования эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартритах тазобедренных, коленных и фасеточных (спондилоартрит) суставах.

Материалы и методы. В исследование включено 24 больных коксартрозом, 15 больных гонартрозом и 8 пациентов со спондилоартритом. **Критерии включения:** хронический характер боли, I—III стадии артроза, отсутствие эффекта от НПВП, отсутствие клинически очевидных синовитов. При

коксартрозе и гонартрозе внутрисуставно вводили Синокром форте по 2,0 №3, при спондилоартрозе — Синокром мини по 1,0 №3 с интервалом в неделю. При коксартрозе и спондилоартрозе инъекции Синокрема выполнялись под ультразвуковым контролем. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Оценивали функциональную несостоятельность по индексам WOMAC и Oswestry.

Результаты. Динамика индекса WOMAC при введении Синокрема в тазобедренные суставы через 3 и 6 месяцев от начала лечения выглядела следующим образом: 69,8+21,3 (исходно); 51,1+18,4 (–26,8%, $t=3,25$); 57,2+17,2 (–18,1%, $t=2,25$). Изменения средней величины индекса WOMAC при введении синокрема в коленные суставы составили: 64,1+9,8 (исходно); 51,8+11,8 (–19,1%, $t=3,1$); 56,0+12,6 (–12,4%, $t=1,8$). Индекс Oswestry у больных со спондилоартрозами до начала лечения равнялся 26,5+13,7. Через 3 и 6 месяцев он был на уровнях 25,4+12,3 (–4,1%, $t=1,1$) и 25,8+11,8 (1,5%, $t=0,8$). Из приведенных результатов следует, что в срок 3 месяца клинический эффект от внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты полностью отсутствовал у больных со спондилоартритами, а у пациентов с коксартрозом был больше, чем у больных с гонартрозом. Через 6 месяцев от начала терапии значения функциональных индексов у больных со спондилоартрозами и гонартрозами достоверно не отличались от исходных величин. Только у больных коксартрозом в срок 6 месяцев сохранялась достигнутая позитивная динамика.

Заключение. Эффективность низкомолекулярной гиалуроновой кислоты при внутрисуставном введении зависит от локализации остеоартрита. Наиболее отчетливые положительные результаты отмечены при коксартрозе. При гонартрозе положительное действие можно расценить как умеренное. При спондилоартрозе эффективность применения гиалуроновой кислоты сомнительная.



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПОРОЗА АКЛАСТОЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Пешехонов Д.В.
Воронежская ГМА

Введение. Остеопороз — системное заболевание, приводящее к увеличению хрупкости костей и повышенному риску переломов. При ревматоидном артрите остеопороз имеет ряд особенностей, наиболее характерными из которых являются тяжелые нарушения в системе иммунитета, приводящие к прогрессированию хронического воспаления. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов подтверждает тесную связь между механизмами воспаления и развитием остеопороза. У больных ревматоидным артритом остеопороз является одним из

его маркеров и отражает степень деструкции костной ткани. Поскольку в фармакотерапии этого заболевания используются глюкокортикостероиды, которые сами по себе вызывают стероидный остеопороз, важно назначать высокоэффективные антиостеопоротические средства, способные осуществлять не только фармакологическую коррекцию остеопороза, но и уменьшать последствия системного назначения кортикостероидов.

Цель исследования. Провести оценку эффективности фармакотерапии остеопороза акластой с учетом клинической симптоматики, маркеров костного метаболизма и данных денситометрии у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В ревматологическом отделении Дорожной клинической больницы проведено наблюдение 60 больных ревматоидным артритом (активность 2, рентгенографическая стадия 2 по Штейнброкеру, функциональная недостаточность 2), которые в течение 3 лет получали терапию ревматоидного артрита метотрексатом в индивидуально подобранной дозе по 10–15 мг в неделю и преднизолоном 5–10 мг/сут. Пациенты 1 группы (n=30) принимали кальций Д3 Никомед форте по 1 таблетке 2 раза в день на фоне вышеуказанной терапии, больные 2 группы (n=30) — кальций Д3 Никомед форте и акласту по 5 мг 1 раз в год. Комплексная оценка эффективности проводилась каждые 6 месяцев. Длительность лечения и наблюдения составила 3 года.

Результаты. В 1 (контрольной) группе больных, которым проводилась терапия ревматоидного артрита с дополнительным назначением кальция Д3 Никомед форте, выявлены достоверные изменения болевого суставного синдрома без динамики вертеброгенного синдрома, стабилизации маркера костной резорбции — дезоксиридинолина и прироста минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Во 2 группе наблюдения у больных, получавших акласту, клиническая эффективность лечения статистически достоверно улучшалась по сравнению с 1 (контрольной) группой: снижался болевой суставный синдром от $3,08 \pm 0,16$ до $1,1 \pm 0,05$ баллов и от $47,3 \pm 2,7$ до $19,4 \pm 1,4$ мм визуально-аналоговой шкалы, болевой вертеброгенный синдром уменьшался от $2,8 \pm 0,07$ до $0,91 \pm 0,05$ баллов. При сравнительной оценке дезоксиридинолина, соотношенного к креатинину мочи, было отмечено статистически достоверное снижение этого параметра от $18,62 \pm 3,2$ до $4,73 \pm 0,09$ нмоль/ммоль во 2 группе. Прирост МПКТ в области предплечья при денситометрии на аппарате DX-200 составил в среднем через 1 год 2,28%, через 2 года — 3,74%, через 3 года — 5,18%.

Заключение. При анализе эффективности терапии остеопороза акластой у больных ревматоидным артритом во 2 группе наблюдения отмечается преимущество ее использования в комбинированной фармакотерапии, включающей кальций Д3 Никомед форте и базисную терапию ревматоидного артрита для значительного уменьшения выраженности болевого суставного и вертеброгенного синдромов, восстановления баланса костного метаболизма и повышения минеральной плотности, что способствует уменьшению риска переломов костей.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НОРМОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Прохорова Ю.В., Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г.
Ярославская ГМА

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа как сопутствующее заболевание встречается в 80% случаев у больных артериальной гипертензией (АГ), значительно увеличивая сердечно-сосудистую смертность. По данным исследований, антагонисты кальция, несомненно, улучшают течение и прогноз у этой группы больных.

Цель исследования. Определить эффективность лечения больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа при терапии нормодипином на основании комплексного клинико-инструментального исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с установленным диагнозом АГ 1–2 степени в сочетании с СД 2 типа компенсированного или субкомпенсированного. Пациентам назначался нормодипин в начальной суточной дозе 5 мг, при отсутствии адекватного ответа на терапию доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут. При необходимости к проводимой терапии добавляли арифон ретард в дозе 1,5 мг/сут. Всем больным проводили: острую фармакологическую пробу (ОФП) с нормодипином (2,5 мг сублингвально в положении лежа); измерение реакции плечевой артерии на реактивную гиперемию («манжеточная проба»), суточное мониторирование АД и ЭКГ, самоконтроль АД путем ведения индивидуальных дневников.

Результаты. Из 80 больных, включенных в исследование, 16 пациентам (20%) потребовалось повышение дозы препарата с 7,5 мг до 10 мг, 27 пациентам (33%) дополнительно был назначен арифон ретард в дозе 1,5 мг/сут. Побочные реакции отмечены у 5 больных: периферические отеки — у 4, чувство жара («приливы») — у 2, ощущение учащенного сердцебиения — у 3, головная боль — у 2 пациентов. Их выраженность в большинстве случаев была незначительной и не потребовала отмены препарата.

По результатам фармакологической пробы или пробного лечения проводится коррекция дозы. Изучение функции эндотелия периферических артерий проводили с помощью проб с реактивной гиперемией и приемом лекарственного препарата нормодипин (2,5 мг под язык). Эндотелийнезависимая дилатация (ЭНВД) изучалась после сублингвального приема нормодипина. Для предотвращения ошибочно отрицательного результата пробы определяли диаметр артерии после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. Реакция плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах (с положительной и отрицательной пробой с нормодипином) может расцениваться как проявление эндотелиальной дисфункции, при проведении пробы с реактивной гиперемией до лечения в 1 группе пациентов (отрицательная ОФП с

нормодипином) в фазу эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено увеличение диаметра плечевой артерии (на 9,2%); в фазу эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) — увеличение диаметра плечевой артерии (на 15,9%). Во 2 группе (положительная ОФП с нормодипином в фазу ЭЗВД отмечено увеличение диаметра плечевой артерии (на 8,9%), в фазу ЭНЗВД — увеличение диаметра плечевой артерии (на 18,1%). Под влиянием терапии нормодипином в течение 12 недель в ответ на реактивную гиперемии отмечается увеличение прироста диаметра сосуда в 1 группе на 9,9% ($p < 0,01$), а во 2-й на 10,3% ($p < 0,01$); ЭНЗВД в 1 группе на 21,1% ($p < 0,01$), а во 2-й на 21,9% ($p < 0,01$), что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия на фоне терапии препаратом. При анализе данных ЭХО-КГ через 12 недель терапии нормодипином установлено достоверное уменьшение в 1 группе пациентов ИММЛЖ с $117,3 \pm 1,9$ до $106,0 \pm 1,7$ г/м² (на 9,6%), снижение ММЛЖ на 7,6% за счет достоверного уменьшения толщины стенок левого желудочка ТЗСЛЖ на 6,9%, а ТМЖП — 6,8%. А во 2 группе через 12 недель терапии нормодипином установлено достоверное уменьшение ИММЛЖ $117,6 \pm 1,5$ до $106,0 \pm 1,3$ г/м² (на 9,8%), уменьшение массы миокарда левого желудочка на 6,5% за счет достоверного уменьшения ТЗСЛЖ на 6,1%; ТМЖП — 6,8%. Не было установлено зависимости исходной ЭЗВД от длительности СД и ГБ, уровней ЛПНП, триглицеридов. Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени площади). Выраженность двухфазного ритма АД на фоне терапии оценивали по перепаду «день-ночь», в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35 до 60%, а больных с недостаточным снижением АД в ночное время (нон-дипперы) уменьшилась с 65 до 40%. Достоверно снизились через 3 месяца лечения показатели вариабельности АД (сигма САД и сигма ДАД). Через 3 месяца лечения вариабельность САД за дневное время снизилась с $15,2 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $13,0 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $11,1 \pm 0,5$ мм рт.ст. до $10,5 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Сходная динамика наблюдалась и в течение ночного периода мониторингования: соответственно, с $13,6 \pm 1,2$ мм рт.ст. до $12,2 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и с $11,4 \pm 0,2$ мм рт.ст. до $10,5 \pm 0,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). На фоне лечения общая ВСР (SDNN) увеличилась с $97,6 \pm 2,8$ мс до $110,0 \pm 16$ мс ($p < 0,01$), показатель рNN50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился с $2,8 \pm 0,7\%$ до $4,7 \pm 0,8\%$ ($p < 0,01$), уровень SDNN менее 100 мс является прогностически неблагоприятным фактором, в нашем исследовании SDNN увеличился с $97,6 \pm 2,8$ мс до $110,0 \pm 16$ мс. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 82%, из них 67% на фоне монотерапии нормодипином и 15% в комбинации с арифмом ретард.

Заключение. Нормодипин является эффективным антигипертензивным препаратом, к концу исследования частота достижения целевого АД составила 82%, из них 67% на фоне монотерапии и 15% в комбинации с арифмом ретард. Проведение ОФП с нормодипином в начале лечения позволяет прогнозировать эффективность монотерапии этим препаратом у

таких больных. Терапия нормодипином в течение 3 месяцев нормализует общую вариабельность сердечного ритма, повышает парасимпатическую активность, отсутствует активация симпатической нервной системы и наблюдается даже некоторое снижение ее активности на фоне терапии. Нормодипин вызывает регресс гипертрофии левого желудочка вследствие достоверного снижения ИММЛЖ и толщины стенок левого желудочка. На фоне терапии препаратом сохраняется стабильный контроль гликемии и не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр. Все это делает нормодипин препаратом выбора при лечении АГ 1—2 степени на фоне СД 2 типа.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Свириденко А.В., Воронкина М.В., Утешев Д.Б.
ФГБУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора

Введение. В настоящее время исследование эффективности медикаментозной терапии фибрилляции предсердий представляет собой актуальную задачу в связи с широким распространением данного нарушения ритма среди пациентов различного возраста.

Цель исследования. Оценить эффективность стандартной терапии фибрилляции предсердий у больных различных возрастных групп.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование историй болезней пациентов с фибрилляцией предсердий, поступивших на стационарное лечение в МУ «ЦРБ г. Реутов» в 2008—2010 гг.

Результаты. В исследование было включено 160 историй болезней 76 мужчин (47,5%) и 84 женщин (52,5%). Согласно рекомендациям рабочей группы ВНОА, АССХ, ВНОК диагностированы следующие формы фибрилляции предсердий: впервые выявленная — у 72 пациентов (45%), пароксизмальная — у 5 пациентов (3,1%), персистирующая — у 7 пациентов (4,4%), постоянная — у 76 пациентов (47,5%). Среди органической патологии сердечно-сосудистой системы преобладающей оказалась ИБС — 110 больных (68,8%), реже встречались пациенты с АГ — 47 человек (29,4%), другие причины развития фибрилляции предсердий (тиреотоксикоз, заболевания клапанов сердца, кардиомиопатии, алкогольная интоксикация) встречались у 13 больных суммарно (8,1%). Средний койко-день пациентов всех возрастных групп составил в среднем $13,5 \pm 1,5$ дня. 84 пациентам (52,5%) проводилась терапия антиаритмическими препаратами различных классов (IA, IC, II, III), 76 пациентов (47,5%) получали ритмоурежающую терапию (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция, дигоксин). Медикаментозная терапия оставалась неиз-

менной на всем протяжении исследования. Все пациенты с различными формами фибрилляции предсердий были выписаны с положительной клинико-лабораторной динамикой.

Заключение. Эффективность терапии фибрилляции предсердий не зависит от органической патологии сердечно-сосудистой системы.



ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ АПФ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХСН

Сидоров А.В.
Ярославская ГМА

Введение. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что дислипидемия является частым сопутствующим состоянием при ХСН. Действие ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов (БАБ) на липидный спектр изучалось в основном у больных артериальной гипертензией и ИБС, в то время как при ХСН исследовано недостаточно.

Цель исследования. Изучить влияние хронического введения различных классов ИАПФ и БАБ в режиме монотерапии на липидный спектр плазмы крови при экспериментальной ХСН.

Материалы и методы. Исследование проведено на 11 группах нелинейных белых крыс (9 опытных, 1 контрольная и 1 интактная), $n=10$ в каждой. ХСН моделировали внутриплевральным введением силиконового масла в дозе 3 мл на 100 г веса крысы дважды с интервалом 30 дней. Препараты начинали вводить через сутки после создания модели в течение 60 дней ежедневно внутривенно в виде раствора 1 мл. Дозы препаратов (с учетом коэффициента 5,9 по Т.А.Гуськовой, 1990) составляли (мг/кг): каптоприл 6,3; квинаприл 2,6; лизиноприл 0,8; бисопролол 0,8; карведилол 4,2; метопролол (ретардная форма) 16,8; небиволол 0,8; пиндолол 2,5; пропранолол 11,8. Последние два препарата не относятся к рекомендованным для лечения ХСН и изучались в сравнительных целях. Контрольным крысам вводилась дистиллированная вода. Концентрацию общего холестерина (ХС) и его фракций в плазме крови определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («Human», Германия). Рассчитывали коэффициент атерогенности плазмы (Ка) по А.Н.Климову. Статистическая обработка данных выполнялась в программе «Statistica 8.0». Использовался критерий Крускала—Уоллиса для независимых групп. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. У крыс с ХСН отмечалось повышение уровня общего ХС плазмы на 13% в сравнении с интактной группой ($p<0,05$) в основном за счет увеличения фракции ХС ЛПНП на 22% ($p<0,05$). При этом концентрации ХС ЛПВП и ЛПОНП

значительным изменениям не подвергались, а Ка возрос на 23% ($p<0,05$). На фоне двухмесячного введения квинаприла и каптоприла уровень липидов относительно контроля практически не изменялся. При применении лизиноприла наблюдалось увеличение ХС ЛПНП на 19% ($p<0,05$) по отношению к контролю, однако возрастание при этом общего ХС и Ка носило характер тенденции. В действии изучаемых БАБ выявлялась одна особенность: все препараты данного класса способствовали значимому снижению концентрации ХС ЛПОНП (и соответственно, триацилглицеридов) на 14–32% по отношению к контролю. В случае бисопролола, пиндолола и пропранолола уменьшение концентрации ХС ЛПОНП было выражено в большей степени, так что достигалась значимая разница с группой интактных крыс, составлявшая 15–24%. На фоне данных БАБ, кроме того, отмечалось снижение уровня общего ХС относительно контроля на 12% (бисопролол, $p<0,05$) и 18% (пиндолол и пропранолол, $p<0,01$). Причем оно было обусловлено не только уменьшением содержания фракции ХС ЛПОНП, но и значимым снижением концентрации ХС ЛПВП на 17% (бисопролол $p<0,01$), 40% (пропранолол $p<0,001$) и 43% (пиндолол, $p<0,001$) по отношению к контролю. Подобные изменения липидного спектра резко повышали степень атерогенности плазмы крови. Так, Ка в группе бисопролола увеличивался на 31%, на фоне пропранолола — на 44%, а пиндолола — на 54% по отношению к контролю ($p<0,01$ во всех случаях). Остальные БАБ существенного влияния на уровень общего ХС и ХС ЛПВП не оказывали. Кроме того, изменения концентрации ЛПНП на фоне всех БАБ носили характер тенденции. В итоге Ка при применении метопролола, карведилола и небиволола значимо от контроля не отличался.

Заключение. У крыс с ХСН каптоприл и квинаприл не изменяли липидный спектр крови, а лизиноприл увеличивал содержание ХС ЛПНП. Все БАБ снижали концентрацию ХС ЛПОНП и не влияли на уровень ЛПНП. Бисопролол, пиндолол и пропранолол уменьшали содержание общего ХС и ХС ЛПВП, повышая степень атерогенности плазмы крови.



ВЛИЯНИЕ ШЕСТИ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНГИБИТОРОВ АПФ С БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ НА УДАРНЫЙ ОБЪЕМ КРОВИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХСН, ПРОТЕКАВШЕЙ С ПЕРИОДИЧЕСКИ ИНДУЦИРУЕМЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Сидоров А.В.
Ярославская ГМА

Введение. В настоящее время терапия ингибиторами АПФ (ИАПФ) в сочетании с бета-адреноблокаторами (БАБ) — наиболее обоснованная с позиций доказательной медицины тактика лечения ХСН. Однако влияние

препаратов данных классов на систолическую функцию при ХСН, особенно в периоды ее обострения, остается дискуссионным.

Цель исследования. Изучить влияние длительного применения комбинаций эналаприла и квинаприла с БАБ метопрололом, карведилолом или небивололом на величину ударного объема крови (УО) у крыс с экспериментальной ХСН, в т.ч. в периоды ее декомпенсации.

Материалы и методы. Исследование проведено на 7 группах нелинейных белых крыс (6 опытных и 1 контрольная), $n=20$ в каждой. Имелась группа интактных крыс ($n=10$). ХСН по тотальному типу воспроизводилась посредством двукратного, с интервалом 30 дней, внутривенного введения силиконового масла в дозе 3 мл на 100 г веса крысы. Препараты начинали вводить через сутки после второй инъекции масла в течение 180 дней ежедневно внутривенно в виде раствора 1 мл. Дозы препаратов рассчитывались исходя из средних терапевтических для человека с учетом коэффициента 5,9 (Т.А.Гуськова, 1990) и составляли (мг/кг): эналаприл 1,7; квинаприл 2,6; карведилол 4,2; метопролол (ретардная форма) 16,8; небиволол 0,8. Контрольным крысам вводилась дистиллированная вода. Через каждые 60 дней от начала лечения осуществляли дополнительные инъекции масла (2 мл на 100 г веса), которые в условиях сформированной ХСН вызывали ее декомпенсацию. Всего на протяжении эксперимента было индуцировано три декомпенсации. Исходно, а также перед индуцированием декомпенсаций и на их фоне измеряли УО с помощью доплеровского анализатора «Кроха-М» (г. Тула). Статистическая обработка данных выполнялась в программе «Statistica 8.0». Использовался критерий Фридмана для повторных наблюдений и Крускала—Уоллиса для независимых групп. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. При всех индуцированных обострениях ХСН отмечалось значимое снижение УО как в контрольной, так и в опытных группах. Однако выраженность его была различной. Наиболее благоприятным действием на гемодинамику в периоды обострений ХСН оказывало сочетание квинаприла с карведилолом, на фоне которого УОК был значимо выше, чем в контроле, на 20, 63 и 160% при всех трех декомпенсациях. Несколько меньшую активность продемонстрировали комбинации эналаприла с карведилолом, а также квинаприла или эналаприла с небивололом. УО при всех обострениях ХСН в данных группах оставался либо более высоким, чем в контроле, на 15–50% ($p<0,05$), либо, по крайней мере, значимо не отличался от его величины у интактных крыс. Наименее целесообразным явилось совместное применение эналаприла, и особенно квинаприла с метопрололом. При третьей декомпенсации в обеих этих группах, а также при первом обострении на фоне квинаприла с метопрололом УО был на 58–62% меньше, чем у интактных крыс ($p<0,05$). Кроме того, в период первой декомпенсации УО в группе квинаприла с метопрололом был значимо меньше, чем при применении остальных комбинаций, на 17–24%. Восстановлению гемодинамики между обострениями в наибольшей степени способствовали также сочетания ИАПФ с карведилолом или небивололом. В итоге, за 6 месяцев лечения отмечалось увеличение УО у вы-

живших крыс в группе эналаприл+небиволол на 7% ($p<0,01$), квинаприл+небиволол — на 13% ($p<0,01$), эналаприл+карведилол — на 7% ($p<0,05$), квинаприл+карведилол — на 21% ($p<0,05$) в сравнении с исходным состоянием. Сочетания этих же ИАПФ с метопрололом на исходную величину УО за полугодовой период значимого влияния не оказали.

Заключение. Комбинации эналаприла или квинаприла с БАБ, обладающими вазодилатирующей активностью (небивололом или карведилолом), оказывали на систолическую функцию сердца более благоприятное действие, чем их сочетания с метопрололом, как в условиях декомпенсации экспериментальной ХСН, так и в периоды восстановления гемодинамики.



ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕРИКОВ АМЛОДИПИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

Сидоренкова Н.Б., Журавлева А.Н., Манукян А.В.
Алтайский ГМУ, г. Барнаул

Введение. Назначая лечение больному артериальной гипертонией (АГ), врач всегда сталкивается с проблемой выбора лекарственного препарата. Этот процесс начинается с определения группы антигипертензивных препаратов и заканчивается выбором между оригинальным препаратом и генериком либо между различными генериками. Важным условием успешного применения генериков является их качество, которое может быть подтверждено путем сравнения с оригинальным препаратом. Существующая практика сравнения биоэквивалентности генерика и оригинального препарата не позволяет судить о терапевтической эквивалентности, а именно, это является определяющим для практического использования генериков. Среди рекомендуемых для лечения АГ антагонистов кальция наиболее перспективным представляется пролонгированный антагонист кальция III поколения амлодипин, обладающий уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, хорошо изученный в крупных клинических исследованиях. В связи с этим изучение терапевтической эквивалентности его генериков является весьма актуальным.

Цель исследования. Оценить в открытом сравнительном контролируемом параллельном проспективном исследовании терапевтическую эквивалентность некоторых генериков амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени.

Материалы и методы. В исследование было включено 156 пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени (ВНОК, 2008). «Методом конвертов» больные были рандомизированы на три группы: пациенты 1 группы получали норваск (Pfizer, США) в дозе 5 мг/сут., пациенты 2 группы —

тенокс (KRKA, Словения) в дозе 5 мг/сут., пациенты 3 группы — калчек (IPCA Laboratories Ltd, Индия) в дозе 5 мг/сут. В исходном состоянии и через 2 недели проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографию, транскраниальное дуплексное сканирование. Исследовали показатели углеводного и липидного обмена.

Результаты. Через 2 недели монотерапии среднее клиническое АД достоверно снизилось при использовании норваска, тенокса и калчека на 15,4%, 14,8% и 14,3% соответственно. При анализе данных суточного мониторирования АД под влиянием всех изученных препаратов было зарегистрировано статистически значимое снижение показателей систолического и диастолического АД, а также уменьшение индексов времени АД как в дневные, так и в ночные часы. Терапия пролонгированными антагонистами кальция оказала благоприятное влияние на суточный ритм АД. Суточный индекс систолического АД в группе норваска повышался с $8,81 \pm 0,34\%$ до $12,19 \pm 0,41\%$ ($p < 0,05$), в группе тенокса — с $8,83 \pm 0,61\%$ до $11,24 \pm 0,68\%$ ($p < 0,05$), в группе калчека — с $9,3 \pm 0,42\%$ до $10,58 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$). Суточный индекс диастолического АД повышался в группе норваска с $6,9 \pm 0,5$ до $7,7 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), в группе тенокса — с $6,3 \pm 0,4$ до $7,9 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), в группе калчека — с $6,3 \pm 0,4$ до $7,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). При анализе данных транскраниальной доплерографии на фоне терапии антагонистами кальция была зарегистрирована положительная динамика кровотока по средней мозговой артерии, которая проявлялась снижением сопротивления интракраниальных сосудов. На фоне лечения пролонгированными антагонистами кальция не было отмечено достоверных изменений структурно-функциональных показателей левого желудочка. Базальный и постпрандиальный уровни глюкозы не менялись. Все изученные препараты способствовали достоверному снижению индекса атерогенности.

Заключение. Тенокс и калчек в сопоставимых дозах терапевтически эквивалентны норваску у пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени.



ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОКРОТЫ У КУРИЛЬЩИКОВ И ПРИ ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ

Смирнова Н.В., Хохлов А.Л.
Ярославская ГМА

Цель исследования. Оценить реологические свойства мокроты и ее микробиологические характеристики у курильщиков и при отказе от курения на основе клинико-инструментальных и лабораторных показателей.

Материалы и методы. Обследовано 100 курящих пациентов, находящихся на отказе от курения. Контрольная группа — 20 практически здоровых лиц (никогда не курили), 30 — курильщиков, не бросающих курить и получаю-

щих бронхолитическую терапию. В исследование включены пациенты: 73 мужчины и 22 женщины в возрасте от 17 до 73 лет (в среднем 45 лет) со стажем курения в среднем 23 пачек/лет и клинически подтвержденным диагнозом: хронический бронхит, ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени. Длительность наблюдения — 6 месяцев с ежемесячным осмотром, спирографией и бронхолитическим тестом, мониторингом СО и Нв СО, пульсоксиметрией и лабораторными обследованиями: общим анализом мокроты и ее микрофлоры.

Результаты. Всего были рандомизированы 100 пациентов: из них диагноз хронический бронхит исходно выставился у 78%, ХОБЛ 1 ст. — 10%, 2 ст. — 8%, 3 ст. — 6%. В общем анализе мокроты определялись признаки воспаления (содержание лейкоцитов от 5–10 до 60 и выше) и нарушения мукоцилиарного клиренса (повышение вязкости мокроты, изменение характера в сторону гнойности), нарушение проходимости бронхиального дерева при спирографии, повышение уровня угарного газа в выдыхаемом воздухе и крови. Через 4 недели в группе отказавшихся от курения отмечено увеличение показателей спирометрии (ОФВ1) на 13% ($p < 0,05$), в группе продолжающих курить на 2% ($p < 0,05$). Достоверной разницы в приросте показателей ОФВ1 в группах формотерола и тиотропия бромиды выявлено не было. При проведении бронхолитической пробы увеличение ОФВ1 в группе формотерола было существенно выше — 11% ($p < 0,05$), чем в группе тиотропия бромиды — 3% ($p < 0,05$). В группе отказавшихся от курения уровень угарного газа снижался до нуля, нормализовался общий анализ мокроты и происходила стерилизация ее микрофлоры. В группе продолжающих курить в общем анализе мокроты присутствовали признаки воспаления. Уровень угарного газа отмечался на прежнем уровне.

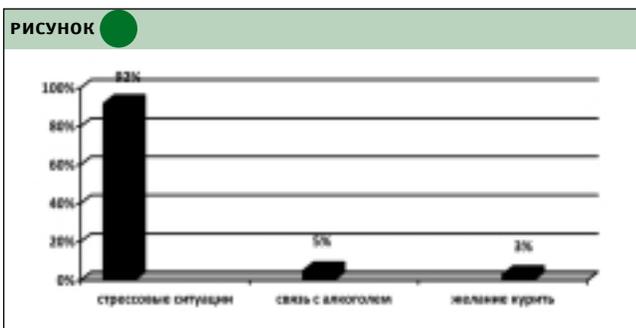
Заключение. Таким образом, при полном отказе от курения и комплексном лечении хронического бронхита наблюдается восстановление бронхиальной проходимости, нормализация анализа мокроты и ее микрофлоры, отсутствие угарного газа в выдыхаемом воздухе и крови.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВАРЕНИКЛИНА ПРИ ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ

Смирнова Н.В., Хохлов А.Л.
Ярославская ГМА

Введение. Табакокурение является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. От болезней, связанных с потреблением табака, ежегодно в мире погибает более 1 млрд человек. В России курят более 55% мужчин, 50% женщин и растет цифра курящих среди подростков: юношей 70%, девушек 20%. Табачный дым, содержащий в своем составе более 4000 токсических веществ (никотин, канцерогены, угарный газ (СО) соли тяжелых металлов), оказывает повреждающее действие на все органы и ткани, вызывая раз-



витие множества заболеваний, одним из самых тяжелых и мучительных является ХОБЛ.

Болезнь характеризуется хроническим воспалением в дыхательных путях, ограничением скорости воздушного потока и имеет неуклонно прогрессирующее течение, пациенты погибают от нарастающей дыхательной недостаточности. Изучение механизмов ХОБЛ привело к тому, что первым шагом в лечении должен быть отказ от курения.

Цель исследования. Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата варениклин (чампикс) при отказе от курения на основе клинических показателей (устный опрос с заполнением оценочных шкал и количественный замер угарного газа в выдыхаемом воздухе и крови).

Материалы и методы. Обследование 400 курящих пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 17 до 73 лет, желающие отказаться от курения. Средний возраст составил 45 лет, в общей сложности мужчин 264 (66%), женщин 136 (34%). В течение предыдущего года пациенты выкуривали минимум 10 сигарет в сутки и выше. В среднем стаж курения составил 23 пачки/лет (от 3 до 65). В течение предшествующего месяца исследуемые не снижали интенсивности курения (более 10–15 сигарет в сутки в среднем). Большинство участников 79% ранее предпринимали попытки отказа от курения, наибольший период воздержания составил в среднем не более 10–14 дней. Общая длительность наблюдения 6 месяцев, с промежуточным контролем через 4 недели от начала терапии.

Общеклинические методы: исследование легочной системы: границы легких, изменение экскурсии грудной клетки, наличие или отсутствие хрипов, признаки легочной недостаточности. Устный опрос с разбором симптомов отказа от никотина (оценочная шкала по следствий отказа от курения) пациентов, отказавшихся от курения, анализ факторов, усиливающих тягу к курению у продолжающих курить во время исследования, разбор нежелательных реакций и побочных эффектов. Функция внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии во время каждого визита с анализом показателей: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), пробы на обратимость бронхиальной обструкции в соответствии с рекомендациями GOLD 2003 г. Пульсоксиметрия для оценки концентрации кислорода в капиллярной крови. Мониторинг СО и Нв СО в выдыхаемом воздухе и крови у курящих пациентов и на отказе от курения.

Результаты. Всего было обследовано и пролечено 400 курящих пациентов с разной степенью никотиновой зависимости (тест Фагерстрема): очень слабая (2 балла) — 68 чел. (17%),

слабая (от 3–4 баллов) — 83 чел. (21%), средняя (5 баллов) — 68 чел. (17%), высокая (от 6–7) — 80 чел. (20%), очень высокая (8–10 баллов) — 100 чел. (25%).

Мотивация к отказу от курения: отсутствовала (2–3 балла) у 12 чел. (3%), слабая (4–5 баллов) у 24 чел. (6%), высокая (6–8 баллов) у 296 чел. (74%), очень высокая (9–11 баллов) у 68 чел. (17%).

Мотивация к курению в большей степени (11–15 баллов) определялась потребностью получить расслабляющий эффект, поддержкой при нервном напряжении, желанием курить и привычкой. Количественное определение уровня угарного газа в выдыхаемом воздухе у курильщиков исходно (от 8–42 ppm), в среднем 15 ppm (норма от 0–4 ppm).

В течение 12-недельного курса, при повторных еженедельных визитах пациентов, производился анализ оценочных шкал последствий отказа от курения.

Первая неделя характеризуется наиболее часто повторяющимися симптомами отмены никотина: раздражительность, пониженное настроение, нарушение концентрации внимания, повышение аппетита, имеющие умеренное либо слабо выраженное значение по 4-балльной шкале (0 — нет, 4 чрезвычайно сильно). К концу 2 недели отказа от курения негативных последствий выявлено не было.

С учетом появления в литературе сведений о наблюдении психических расстройств, изменении поведения, подавленном настроении, возбуждении при приеме варениклина, все пациенты консультированы психотерапевтом (каждые 2 недели) и только лишь в 27% случаев требовалось дополнительное назначение легких антидепрессантов (адаптол, адепресс) в течение первого месяца.

Увеличение веса исследуемых за весь период наблюдения не превысил в среднем 1,2 кг; и в посттерапевтическом периоде (после 3 месяцев лечения) произошло полное восстановление исходных показателей.

В результате лечения 75% участвовавших в исследовании курящих пациентов отказались от курения, 25% — снизили интенсивность потребления сигарет более чем в 2 раза. Наилучший эффект от лечения был у пациентов с высокой мотивацией к отказу от курения, в отличие от пациентов, имеющих очень слабую и слабую мотивацию.

В результате отказа от курения и комплексного лечения хронического бронхита клинически все пациенты отмечали улучшение общего самочувствия — кашель и отделение мокроты значительно уменьшились или не беспокоили, одышка при физической нагрузке не отмечалась, увеличилась физическая активность, повысился уровень кислорода в крови, тем самым улучшилось качество жизни наших пациентов. Нормализация показателей спирометрии отмечена в 90% случаев. Из 360 человек (90%), прошедших 12-недельный курс терапии варениклином, не курят и в посттерапевтическом периоде наблюдения. 40 пациентов (10%), имевших очень слабую (2 балла) и слабую (3–4) мотивацию к отказу от курения, полностью не отказались, а лишь снизили интенсивность потребления сигарет в среднем от 20 до 1–3 в день, при этом отмечали отсутствие удовольствия от курения, снижение тяги к курению.

Далеко не все пациенты отказываются от курения за 2 недели на фоне приема варениклина, поскольку различаются по ста-

тусу курения, степени мотивации к отказу от курения и никотиновой зависимости. Для табачной зависимости, как и любого хронического заболевания, характерно чередование «ремиссий» и «обострений». Так, оценивая отдаленные результаты терапии варениклином (после 1 года), пациенты из числа отказавшихся от курения в 15% случаев (54 человека) вновь начали курить. Причины рецидивов (*рис.*).

Принято считать, что женщины сложнее отказываются от курения и чаще закуривают вновь. В нашем случае существенной разницы между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Заключение. Варениклин является эффективным средством при отказе от курения как после окончания курса терапии, так и на более длительный посттерапевтический период. Варениклин хорошо переносится и характеризуется малым количеством отказов от продолжения терапии по причине развития побочных эффектов, наиболее распространенные из них: тошнота была в слабой или умеренной форме и лишь в 2 случаях (3%) явилась причиной отказа от продолжения курса лечения. В целом варениклин показал высокую эффективность как средство, помогающее при отказе от курения, хорошую переносимость и безопасность.



СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗНЫХ ПОДХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Смирнова Н.В.
Ярославская ГМА

Цель исследования. Оценить эффективность влияния препаратов для лечения табачной зависимости разных групп (агониста $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, никотинзаместительных препаратов) на синдромы отмены никотина и снижение тяги к курению на основе комплексных клинико-инструментальных показателей и динамики депрессии и тревоги.

Материалы и методы. Обследовано 180 курящих пациентов, желающих отказаться от курения. Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование. Рандомизация больных методом случайной выборки на 3 группы по 60 человек, в зависимости от метода отказа от курения. Первая группа пациентов отказывалась от курения без медикаментозной поддержки. Вторая группа: агонист $\alpha 4\beta 2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (варениклин, Pfizer). Третья группа: никотинзаместительная терапия в разных формах: (пластырь, жевательная резинка, ингалятор). Общая длительность наблюдения — 48 недель с еженедельным контролем эффективности проводимой терапии после начала лечения первые 3 месяца, затем ежемесячно. В течение года, регулярно ежемесячно, проводился мониторинг показателей компьютерной спирографии, уровня угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе и связанного с ним гемоглобина (%СОНв). Оценка эффективности, безопасности и переноси-

мости предложенной терапии осуществлялась с помощью опросника.

Результаты. Наибольшая эффективность получена в группе варениклина: 45 человек (75%) — бросили курить. В группе никотинзаместительной терапии (НЗТ): 20 (12%) человек полностью отказались от курения, в группе без медикаментозной поддержки: 8 человек (13%) — не курят. Из побочных эффектов варениклина отмечена слабая тошнота, полностью исчезнувшая к концу 1–2 недели. Только в 2 случаях (1%) тошнота была выражена, что послужило причиной для отмены препарата. При применении НЗТ: пластырь: контактный дерматит — 7 человек (11%), жевательная резинка: стоматит — 5 человек (3%). При приеме варениклина синдромы отмены никотина (раздражительность, пониженное настроение, нарушение концентрации внимания) были минимальны и к концу 2 недели отказа от курения негативных последствий выявлено не было.

Заключение. Варениклин является эффективным и безопасным средством при отказе от курения. Препарат хорошо переносится. Наиболее частым побочным симптомом была тошнота, в основном незначительная, и лишь в 2 случаях (1%) явилась причиной для отказа от продолжения курса лечения.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИОКСИДАНТА МЕКСИ В6 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИБС: СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФК НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Собакарь М.С., Ших Е.В.
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы входят в первую десятку наиболее распространенных причин смерти во всем мире, а также причин получения инвалидности. Вследствие этого важное значение имеет ранняя диагностика и лечение на начальных стадиях с помощью эффективных препаратов, которые могли бы приостановить или замедлить прогрессирование заболеваний. Но, несмотря на широкий выбор препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, результаты терапии зачастую не удовлетворяют ни кардиологов, ни больных. В связи с вышеперечисленным значительный интерес представляет изучение антиангиальной активности нового отечественного препарата Мекси В6 (фирма — производитель ЗАО «Канонфарма Продакшн»), содержащего в своем составе антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат и пиридоксин.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Мекси В6 в составе стандартной комплексной терапии пациентов, страдающих

стенокардией напряжения II—III функционального класса.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов: 30 пациентов основная группа (принимавших препарат Мекси В6 на фоне стандартной комплексной терапии ИБС: стенокардии напряжения) и 30 пациентов контрольная (принимавших препарат мексикор на фоне стандартной комплексной терапии ИБС: стенокардии напряжения), с документированно подтвержденным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II—III ФК. Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием (врачебный осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи), оценивали динамику показателей теста с физической нагрузкой по протоколу BRUSE, велоэргометрии, суточного мониторирования ЭКГ, теста 6-минутной ходьбы, опросников клинической эффективности, опросников качества жизни GHQ-28, госпитальная шкала тревоги (HADS).

Результаты. 1. Применение препарата Мекси В6 в комплексной терапии пациентов со стенокардией напряжения II—III ФК приводит к выраженному уменьшению количества приступов стенокардии на 62%, их выраженности, длительности на 58% по сравнению с исходным, скорости купирования на 62%, увеличению толерантности к физической нагрузке, к существенному улучшению качества жизни.

2. Препарат Мекси В6 не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится пациентами.

3. Препарат Мекси В6 оказывает значимый транквилизирующий и антидепрессивный эффект (показатель депрессии статистически достоверно уменьшился на 62%), что способствует улучшению качества жизни пациентов и увеличению их социальной активности.

4. Препарат Мекси В6 по данным итоговой оценки эффективности, обобщающей все изучаемые факторы, оказывает несколько более выраженный положительный клинический эффект чем мексиприм в комплексной терапии.

Заключение. Препарат Мекси В6 (фирма-производитель ЗАО «Канонфарма Продакшн») может быть рекомендован для применения в комплексной терапии у пациентов со стенокардией напряжения II—III ФК.



ПОДБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ЭКСПРЕСС-МИКРОСКОПИИ И ПОСЕВА ЛЕЙКОСЛОЯ КРОВИ

Федоренко А.С., Лукьянова П.М.,
Бурбелло А.Т., Каргальцева Н.М., Добрынина Н.В.
Санкт-Петербургская ГМА им. И.И.Мечникова

Введение. В настоящее время как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях в большинстве случаев антибактериальные препараты назначаются эмпирически. Для подбора этиотропной антибактериальной те-

рапии (АБТ) необходимы микробиологические исследования, однако первые результаты микробиологических исследований могут быть получены не ранее 3—4 дней, что не позволяет назначить раннюю этиотропную АБТ. По данным литературы, частота выявления возбудителя не превышает 40—45% (Гельфанд Б.Р., 2006). В связи с чем возрастает роль экспресс-микроскопии и посева лейкоцеллю крови.

Цель исследования. Оценить роль экспресс-микроскопии и посева лейкоцеллю крови в подборе антибактериальной терапии у госпитализированных и амбулаторных пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включено 50 госпитализированных пациентов хирургического профиля с послеоперационными осложнениями (нозокомиальная пневмония, нозокомиальный перитонит) и 60 амбулаторных пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями (хронические пиодермии, хронический гайморит, хронический тонзиллит; длительность заболевания от 1 года до 10 лет). Все пациенты обследованы стандартными клиническими и микробиологическими (в зависимости от нозологии заболевания) методами, а также проведены экспресс-микроскопия и посев лейкоцеллю крови.

Результаты. При традиционном микробиологическом исследовании возбудитель был выявлен только в 30—40% случаев, в то время как при микроскопии лейкоцеллю крови у амбулаторных и госпитализированных пациентов в 90% случаев выявлена бактериемия. При посеве лейкоцеллю крови возбудитель выявлен в 70% случаев у госпитализированных пациентов и в 50% у амбулаторных. Микроскопия лейкоцеллю крови позволяла идентифицировать группы возбудителей (при окраске по Граму: Гр+, Гр-, кокки, палочки; при люминисцентной микроскопии: бактероиды, грибы рода *Candida*). При посеве лейкоцеллю определялся вид возбудителя, его чувствительность к антибиотикам. У госпитализированных пациентов с нозокомиальной пневмонией в 70% случаев выявлялись Гр-микрорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. В 30% случаев — Гр+кокки, Гр-палочки и грибы рода *Candida*. У пациентов с нозокомиальным перитонитом в 60% случаев Гр+микрорганизмы (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.) бактероиды; в 40% случаев Гр-микрорганизмы (представители семейства *Enterobacteriaceae*). У пациентов с хронической пиодермией в 80% случаев выявлен *S. aureus* (90% — MSSA, 10% — MRSA), у пациентов с патологией ЛОР-органов в 62% выявлена Гр+флора (*S. pneumoniae*, *S. aureus*), у 12% — Гр-флора. У 20% пациентов с пиодермией и у 26% пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов выявлена смешанная флора (Гр+кокки, Гр-палочки, бактероиды и грибы рода *Candida*). Эмпирическая АБТ, назначенная до получения результатов микроскопии лейкоцеллю крови, не всегда оказывалась эффективной.

На основании выявленных возбудителей была подобрана этиотропная антибактериальная терапия в ранние сроки. При контрольной микроскопии лейкоцеллю крови только в 20% случаев у госпитализированных пациентов и в 10% случаев у амбулаторных пациентов не было достигнуто эрадикации возбудителя, что потребовало коррекции антибактериальной терапии.

Заключение. Экспресс-микроскопия и посев лейкоцеллюляри крови позволяет в кратчайшие сроки выявить возбудителя и назначить адекватную этиотропную антибактериальную терапию.



АНАЭРОБНЫЕ МИКРОБИОЦЕНОЗЫ СПЕРМОПЛАЗМЫ КАК ФАКТОР РИСКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Хачатуров К.А.², Лучинина Е.В.¹, Гасанова Т.А.², Богословская С.И.¹, Царева О.Е.¹, Шелехова Т.В.¹, Зайцева М.Р.¹

¹ Саратовский ГМУ,

² МУЗ «Городская клиническая больница №8», г. Саратов

Цель исследования. Изучение микробиологического статуса спермоплазмы мужчин с бесплодием в браке и астенозооспермией для повышения эффективности лечения и профилактики мужского бесплодия.

Материалы и методы. Было проведено изучение частоты выявления *Tr. vaginalis*, *M. hominis*, *Ur. urealyticum*, вирусов герпеса (HSV), цитомегалии (CMV) и факультативно-анаэробных бактерий в спермоплазме у 72 пациентов с бесплодием в браке и астенозооспермией и у 29 здоровых фертильных мужчин в возрасте от 25 до 42 лет. Всем пациентам проводили исследование эякулята в соответствии с Четвертой редакцией Протокола ВОЗ «Исследование эякулята и спермцervикального взаимодействия» (1999 г.).

Результаты. Исследования показали, что у 37,8% инфертильных мужчин из спермоплазмы были изолированы трихомонады, у 24,3 и 52,7% — уреapлазмы (>104 ЦОЕ/мл) и микоплазмы (>104 ЦОЕ/мл), у 31,1% — факультативно-анаэробные бактерии в диагностических концентрациях; у 51,3 и 66,2% — обнаружены антигены вирусов цитомегалии и герпеса. В видовой структуре факультативно-анаэробных бактерий доминировали коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки, эшерихии и протеи. Очевидно, что колонизация спермоплазмы трихомонадами и микроорганизмами сопровождается накоплением токсинов и конкуренцией за источники энергии между сперматозоидами и бактериями, что отрицательно влияет на фертильные показатели эякулята.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в спермоплазме инфертильных мужчин анаэробного микробиоценоза, представленного трихомонадами, мико- и уреapлазмами, вирусами герпеса, цитомегалии и факультативно-анаэробными бактериями в различных сочетаниях, и патогенетической причастности их ассоциаций к развитию астенозооспермии.

При наличии у пациентов смешанного характера инфицирования необходимо выявлять этиологически значимую флору — «лидера инфекционного процесса». Неэффективность рутинного лечения часто может быть связана с тем,

что игнорируется как роль микст-инфекций, так и роль патогена-лидера.

В современных условиях традиционная эмпирическая терапия пациентов с бесплодием и астенозооспермией в ряде случаев должна дополняться совместимыми химиотерапевтическими средствами, активными в отношении трихомонад, мико- и уреapлазм и факультативно-анаэробных бактерий.



АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ S-АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ

Цветков Д.Н., Кукес В.Г.

Институт клинической фармакологии

ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора,

кафедра клинической фармакологии и пропедевтики

внутренних болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова

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

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

Использование изолированного S-амлодипина — фармакологически активного изомера амлодипина — вместо раце-

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

Цель исследования. Определение степени эффективности и безопасности S-амлодипина в сравнении с рацемическим амлодипином в лечении пациентов с 1 степенью артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В основную и контрольную группы исследования были включены 86 пациентов с клинически подтвержденной и вновь диагностируемой 1 степенью артериальной гипертензии.

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

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

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что через 90 дней монотерапии S-амлодипином при лечении АГ 1 степени при измерениях АД имело место достоверное снижение как САД, так и ДАД: среднее САД до лечения $148,4 \pm 3,6$ мм рт.ст., после лечения — $127,0 \pm 6,7$ мм рт.ст., среднее ДАД — $88,4 \pm 4,3$ и $79,0 \pm 3,7$ мм рт.ст. соответственно. Учащение ритма сердца не отмечалось в течение всего периода наблюдения: до лечения ЧСС составляла $70,4 \pm 7,0$ уд./мин., после лечения — $70,7 \pm 5,6$. Кроме того, при анализе результатов ЭКГ исследования пациентов основной и контрольной групп каких-либо значимых изменений на фоне проводимой терапии выявлено не было. Также в результате настоящего наблюдения установлено, что на фоне лечения S-амлодипином в течение 90 дней уровень креатинина в крови практически не изменился: до лечения — $79,6$ мкмоль/л, после лечения — $75,8$ мкмоль/л. Не выявлено изменения показателей липидного и углеводного обменов при лечении S-амлодипином: уровень общего холестерина до лечения составил $4,11$ ммоль/л, после лечения — $4,01$ ммоль/л; уровень сахара в крови до лечения — $4,7$ ммоль/л, после лечения — $4,7$ ммоль/л. Фармакокинетические методы исследования показали, что при приеме препарата S-амлодипина однократно в сутки в дозе 2,5 мг в крови создается максимальная равновесная концентрация, сопоставимая с максимальной равновесной концентрацией, полученной при приеме амлодипина в дозе 5 мг однократно.

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

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ШТАММАМИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Чернов Ю.Н., Астанина М.А., Логунов В.П.
Воронежская ГМА

Введение. Проблема антибиотикорезистентности инфекционных возбудителей является одной из актуальных в многопрофильном стационаре. Одними из наиболее частых возбудителей как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций различной локализации являются стафилококки. Особую озабоченность во всем мире вызывает увеличение распространения в стационарах и во внебольничной среде изолятов метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков (MRSA, MRSE) в 2–2,5 раза. Данные штаммы обладают устойчивостью ко всем бета-лактамам антибиотикам, а также резистентностью ко многим другим классам антимикробных препаратов, что затрудняет выбор антибактериальной терапии.

Цель исследования. Анализ результатов микробиологического мониторинга резистентности к антимикробным препаратам в Дорожной клинической больнице (ДКБ) за 2009–2010 гг. с оценкой эффективности применения антибиотиков с анти-MRSA активностью.

Материалы и методы. Данные бактериологических посевов и результаты ретроспективного анализа 75 историй болезни пациентов ДКБ с инфекциями различной локализации.

Результаты. Оценка результатов бактериологических посевов позволила определить, что среди ведущих возбудителей бактериальных инфекций у пациентов в 2009–2010 гг. доля *Staphylococcus aureus* составила до 25,7%, при этом отмечено увеличение уровня метициллинорезистентных штаммов *Staph. spp.* (MRSA, MRSE) до 65–70%.

Вышеуказанные данные соотносятся с результатами конкретных историй болезни пациентов ДКБ. Так, пациентка Ш., 85 лет, госпитализированная в ДКБ в 2009 г. с диагнозом: инфекционный эндокардит, почечная недостаточность, что подтверждено результатами ЭхоКГ (на передней створке митрального клапана обнаружена вегетация размерами $1,4 \times 0,6$ см), данными биохимического анализа крови (клиренс креатинина составил $22,5$ мл/мин.) и бактериологического исследования крови на стерильность (выделен MRSA). Ванкомицин в данном случае был противопоказан в связи с риском нефротоксического действия препарата, поэтому больному был назначен препарат даптомицин (кубицин), доза которого рассчитана с учетом клиренса креатинина. На фоне проводимого лечения отмечено улучшение клинического состояния пациентки и на ЭхоКГ через 10 дней отмечено исчезновение очагов вегетаций. Таким образом, применение даптомицина у больной пожилого возраста с бакэндокардитом в сочетании с почечной недостаточностью показало высокую эффективность, а также позволило сократить сроки пребывания больной в стационаре до 10 дней.

Пациентка М. 50 лет, поступила в ДКБ в 2010 г. с диагнозом: внебольничная правосторонняя пневмония, тяжелое течение. Сепсис. При поступлении бактериологическое исследование выявило в мокроте и крови рост ванкомицин-резистентного MRSA, поэтому больной был назначен альтернативный АБП с высокой анти-MRSA активностью и хорошей пенетрацией в легочную ткань — линезолид (зивокс). Препарат в течение 10 дней оказал быстрый эффект, что позволило перевести больную из реанимации в пульмонологическое отделение для завершения курса терапии.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, проблема антибиотикорезистентности возбудителей различных инфекций является актуальной для ДКБ, при этом одним из ведущих микроорганизмов являются метициллинорезистентные штаммы Staph. spp. (MRSA, MRSE). Во-вторых, опыт клинического применения в условиях стационара ДКБ современных препаратов с анти-MRSA активностью (даптомицина и линезолида) свидетельствует об их высокой эффективности, что подтверждено клиническими данными.



ФАРМАКОГЕНЕТИКА

НОСИТЕЛЬСТВО ГЕНОТИПА СС ПО ПОЛИМОРФНОМУ МАРКЕРУ С3435Т ГЕНА MDR1, КОДИРУЮЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИН Р, АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Муслимова О.В., Ших Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А.

Центр клинической фармакологии
«НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития

Введение. ИБС является основной причиной летальности в промышленно развитых странах мира. Инфаркт миокарда — мультифакториальное, полигенное заболевание, факторами риска которого выступают курение, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и т.д. Одной из актуальных проблем последних лет является выяснение молекулярно-генетических основ развития сердечно-сосудистых заболеваний. В первую очередь исследуются гены, продукты которых вовлечены в липидный гомеостаз, в систему свертывания крови или влияют на физиологию стенки сосудов. Как известно, гликопротеин Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет собой насос, осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, гормонов (в т.ч. альдостерона, повышение уровня которого является независимым фактором риска инфаркта миокарда), продуктов оксидативного стресса (участвуют в патогенезе ОИМ). Активность гликопротеина Р зависит от множества факторов, основными из которых являются полиморфизмы гена MDR1, в частности полиморфный маркер С3435Т.

Цель исследования. Оценить ассоциацию между носительством генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 и инфарктом миокарда у больных ИБС.

Материалы и методы. Включено 100 пациентов с диагнозом ИБС (63 женщины и 37 мужчин) в возрасте 73,16±7,2. 36 пациентов ранее перенесли ОИМ, подтвержденный результатами ЭхоКГ. Всем пациентам поведено генотипирование по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 методом ПЦР после выделения ДНК из периферической крови. Достоверность результатов оценивали с помощью критерия Х².

Результаты. По результатам генотипирования 11 пациентов оказались носителями СС генотипа, 65 пациентов — СТ генотипа и 24 — ТТ генотипа. Из 11 пациентов, несущих генотип СС, инфаркт миокарда перенесли 7 человек (63,6%), из 65 пациентов, несущих генотип СТ, инфаркт миокарда перенесли 14 человек (21,5%), из 24 пациентов, несущих генотип ТТ, инфаркт миокарда перенесли 15 человек (62,5%). ОИМ статистически значимо чаще переносился носителями СС генотипа по сравнению с пациентами, несущими СТ и ТТ генотипы ($p=0,0002$, $X^2=16,862$).

Заключение. Носительство генотипа СС по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, ассоциировано с развитием острого инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых — докторов наук № МД-533.2010.7.



НОСИТЕЛЬСТВО АЛЛЕЛЯ СУР2С9*3 ПРОГНОЗИРУЕТ РАЗВИТИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Обжерина А.Ю., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Дмитриев В.А., Кукес В.Г.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
Центр клинической фармакологии «НЦ ЭСМП» Минздравсоцразвития

Введение. Нестероидные противовоспалительные препараты наиболее часто длительно применяются у пациентов с хроническими заболеваниями суставов (остеоартрозом, ревматоидным артритом) для устранения болевого синдрома. Однако желудочно-кишечное кровотечение является самой частой серьезной неблагоприятной лекарст-

венной реакцией при применении НПВП. Поиск генетических предикторов данного осложнения позволит персонализированно подойти к выбору как самих НПВП, так и их доз, что должно повысить безопасность лечения. При этом одним из генов-кандидатов является ген CYP2C9, кодирующий основной фермент биотрансформации многих НПВП, и в частности диклофенак.

Цель исследования. Оценить ассоциацию между носительством аллеля CYP2C9*3 с развитием кровотечений у пациентов с остеоартрозом с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне длительного применения НПВП.

Материалы и методы. Включено 98 пациентов с остеоартрозом (68 женщин и 30 мужчин) в возрасте 59,2± 10,3, которые в течение 3 месяцев и более применяли диклофенак. У всех пациентов подтверждено развитие эрозий или язв желудка или двенадцатиперстной кишки по результатам эзофагогастродуоденоскопии. Всем пациентам проведено генотипирование по CYP2C9 (выявление аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Фишера.

Результаты. По результатам генотипирования 18 пациентов оказались носителями CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3, CYP2C9*3/*3 и CYP2C9*2/*3) и 80 пациентов не несли аллель CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*2/*2). Всего было зарегистрировано 20 желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Из 18 пациентов, несущих аллель CYP2C9*3, ЖКК развивались у 10 пациентов (55,6%), из 80 пациентов, не несущих аллель CYP2C9*3, ЖКК развивались у 10 пациентов (12,5%). ЖКК статистически значимо чаще развивались у носителей аллеля CYP2C9*3 по сравнению с пациентами, не несущими CYP2C9*3: 55,6% vs 12,5%, p=0,0002, OR=4,444 (ID95% 2,180-9,059).

Заключение. Носительство аллеля CYP2C9*3 ассоциировано с развитием ЖКК у пациентов с остеоартрозом, у которых развились эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки при длительном применении НПВП.

Работа выполнена в рамках Гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых — докторов наук № МД-533.2010.7.



ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Спешилова С.А., Могутова И.С.
Ярославская ГМА

Введение. Несмотря на доступность множества вариантов лечения, только у 27% больных с АГ достигается адекватный контроль давления крови. Около 50% не-

Таблица Результаты фармакогенетического обследования	
Варианты генов	Количество пациентов n=129 (%)
ACE:	
I/I	25 (20,5%)
I/D	66 (50,5%)
D/D	38 (29%)
NOS3:	
E298E	70 (53,5%)
E298D	48 (37,5%)
D298D	11 (9%)
CYP2D6	
NON CYP2D6*4/NON CYP2D6*4	94 (72%)
NON CYP2D6*4/CYP2D6*4	27 (22%)
CYP2D6*4/ CYP2D6*4	8 (6%)

благоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента.

Цель исследования. Предложить оптимальные способы лечения больных с артериальной гипертонией на основе комплексного фармакогенетического анализа.

Материал и методы. Группа пациентов из 129 человек с диагнозом артериальная гипертония 2 стадии, 1—3 степени в возрасте от 38 до 70 лет.

Всем больным было выполнено фармакогенетическое обследование в условиях лаборатории «Ситилаб»: определение вариантов в генах ACE, NOS3, CYP2D6. Также всем больным проводилось общеклиническое обследование, функциональные методы (ЭКГ, ЭХО-КС, суточное мониторирование АД, доплер сосудов почек), лабораторные (биохимический анализ крови; микроальбуминурия, липидный спектр, С-реактивный белок), оценка качества жизни: по 100-миллиметровой шкале и шкале SF-36, фармакоэкономические (анализ «стоимость-эффективность»; анализ «стоимость-полезность», ABC/VEN-анализ). Пациенты рандомизированы на 3 группы больных АГ с различными вариантами генотипов. Все группы больных будут получать адекватную антигипертензивную терапию с учетом данных фармакогенетического обследования. Период наблюдения 6 месяцев.

Результаты. Мужчины составили 15 (12%) пациентов, женщины — 114 (88%). Средний возраст пациентов составил 52,67 + 3,6 года. Средняя длительность АГ 8,22 + 2,4 года. Все пациенты имели 2 стадию АГ. У 35 (26%) больных имела место АГ 1-й, у 73 (56%) — 2-й и у 21 (16%) — 3 степени тяжести согласно классификации ВНОК (2007 г.) по уровню АД. У всех пациентов АГ ассоциировалась с другими заболеваниями.

В результате фармакогенетического обследования было получено, что среди вариантов гена ACE наиболее распространен I/D генотип, он встречался в 50,5% случаев; среди вариантов гена NOS3 наиболее часто встречался E298E генотип — в 53,5% случаев и среди вариантов гена CYP2D6 —

NONCYP2D6*4/NONCYP2D6*4 генотип в 72% случаев (табл.). Обнаружение полиморфизма гена ACE в виде генотипа D/D в 29% случаев указывает на то, что риск развития в этой группе ИБС, инфаркта миокарда и инсульта выше в 1,5–2 раза, чем в группе с I/I генотипом.

Пациенты проспективной группы получали адекватную антигипертензивную терапию в течение 3 месяцев в период с августа 2009 по ноябрь 2009 г. Выделена группа пациентов (группа А), получающих препарат валсартан (валсафорс) в дозе 80–160 мг/сут., при неэффективности терапии пациентам добавлялся к лечению индапамид (арифон ретард) в дозе 1,5 мг/сут. В группе лечения 40 (31%) больных получали валсафорс 80 мг, 18 (14%) — валсафорс 160 мг и 15 (12%) — валсафорс 160 мг + индапамид (арифон ретард) в дозе 1,5 мг. В группе Б 56 человек (43%) получали другую адекватную антигипертензивную терапию.

В группе лечения 67 больных (92%) достигли целевых цифр: на монотерапии валсафорсом 80 мг — 37 (55%) больных; на

монотерапии валсафорсом 160 мг — 16 (24%) больных; на терапии валсафорсом 160 мг + индапамид (арифон ретард) в дозе 1,5 мг — 14 (21%) больных. В группе с различными вариантами лечения лишь 74% больных достигли целевых цифр.

Заключение. Внедрение в клиническую практику высокотехнологичных комплексных клинико-генетических исследований позволяет улучшить тактику ведения больных с артериальной гипертонией. Так, на основании результатов генетического тестирования можно не только строить прогноз заболевания, но и рационально подобрать лекарственную терапию, что способствует предупреждению развития тяжелых осложнений, осуществлению контроля над заболеванием. Результаты работы будут способствовать оптимизации ведения больных АГ врачами первичного звена, проведению активной диспансеризации не только лиц с высоким уровнем АД, но и пациентов с высокими степенями риска.



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Курочкина О.Н.¹, Хохлов А.Л.²

¹ ГОУ ВПО «Коми филиал Кировской государственной медицинской академии Росздрава в г. Сыктывкаре»,

² Ярославская ГМА

Введение. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно увеличивается в последние годы. Согласно различным эпидемиологическим исследованиям распространенность ХСН в Европе колеблется от 1,5% (г. Глазго, 1992) до 4,0% (г. Роттердам, 1998), а в России от 5,5% («ЭПОХА-ХСН», 2003) до 9,7% (Н.Новгород, 2002) [2, 3, 4, 5]. У 4/5 всех больных с ХСН в России это заболевание ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [6]. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26–29%, т.е. за один год в РФ умирает от 880 000 до 986 000 больных СН [6]. Пациенты с декомпенсированной ХСН составляют до 50% в структуре больных кардиологических отделений [7]. Целями лечения ХСН являются: устранение или минимизация клинических симптомов ХСН —

повышенной утомляемости, сердцебиения, одышки, отеков; защита органов мишеней, улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни, уменьшение количества госпитализаций. Медикаментозное лечение ХСН проводится с использованием 3 групп препаратов: основные: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы (ББ), антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды (СГ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БАР); дополнительные: статины, антикоагулянты (при мерцательной аритмии); вспомогательные: периферические вазодилататоры, блокаторы медленных кальциевых каналов, антиаритмические средства, аспирин, негликозидные инотропные средства [10, 12, 13].

Цель исследования. Изучить реальную клиническую практику лечения хронической сердечной недостаточности в условиях городской поликлиники; оценить соответствие назначаемой терапии рекомендациям ВНОК; определить эффективность лечения больных с ХСН.

Материалы и методы. Методом выборочного исследования проанализировано 17 амбулаторных карт пациентов с диагнозом ХСН II–III, имеющих необходимый объем обследования, находившихся на лечении в поликлинике г. Сыктывкара. Критериями исключения являлись пациенты, не имеющие ХСН II–III в диагнозе, пациенты, не прошедшие полного обследования для постановки окончательного диагноза. Изучались: жало-



бы, клинические данные, биохимический скрининг, инструментальные методы обследования (ЭКГ, ЭхоКГ), фармакотерапия. Оценивалась динамика жалоб, объективных данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований на протяжении времени наблюдения пациентов в поликлинике, проводимое лечение и соответствие его рекомендациям ВНОК. Проводилось сравнение полученных данных с результатами международных и российских исследований. Создание базы данных и обработка результатов проводились при помощи Microsoft Excel 2007 г. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Biostat с применением критерия Уилкоксона.

Результаты. Средний возраст пациентов составил: 70, 11±11,7 лет; возраст пациентов на момент начала заболевания — 61±12,16 лет; гендерный индекс м : ж — 1:1,2; длительность заболевания составляет от 3 до 17 лет (средняя длительность заболевания составляет — 7,29 ± 4,80 лет).

В структуре причин ХСН лидирует ИБС — 70,7% больных, в т.ч. постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) явился причиной ХСН в 47,2% случаев, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — в 23,5%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — у 5,9% пациентов. Гипертоническая болезнь (ГБ) сопутствовала основному заболеванию у 100% больных с ХСН (рис.).

Основными причинами развития ХСН явились процессы ремоделирования миокарда вследствие ИМ, ишемической кардиопатии, развития гипертонического сердца при ИБС в сочетании с ГБ. Полученные нами данные совпадают с результатами российских исследований [1]. Лечение ХСН. На момент начала ХСН иАПФ назначались 82,4% больных, ББ — 100%, дезагреганты — 88,2%, диуретики — 64,7%, рекомендации по соблюдению диеты получили 64,7% пациентов. На момент исследования в 2010 г. иАПФ получали 94,1% больных, ББ — 100%, дезагреганты — 76,5%, диуретики — 94,1%, дигоксин — 47,6%; рекомендации по диете и образу жизни получили 70,6% больных.

Ингибиторы АПФ. В 1-й год заболевания иАПФ назначались 80% пациентов, на момент исследования — в 94% случаев. В начале заболевания: в структуре иАПФ 70,59% пациентов получали эналаприл, 5,88% периндоприл, 5,88% фозиноприл; структура иАПФ в 2010 г.: 56,25% — эналаприл, 12,5% — лизиноприл, 12,5% — рамиприл, 6,25% — периндоприл, 6,25% — таниприл, 6,25% — каптоприл. Наиболее предпочтительным препаратом являлся эналаприл (86 и 56% соответственно), в 2010 г. отмечается расширение спектра иАПФ.

Бета-адреноблокаторы назначались в 100% случаев; В 1-й год заболевания структура ББ выглядела следующим образом: метопролол — 64,7%, анаприлин — 11,8%, бисопролол — 17,6%, карведилол — 5,9%; в 2010 г. структура ББ представлена препаратами: 64,7% — метопролол, 5,9% — анаприлин, 35,3% — бисопролол. В основном использовались ББ, не показанные при ХСН, — метопролол короткого действия, анаприлин и лишь в 20% на 1-й год и в 35% на момент исследования назначались ББ с доказанной эффективностью и безопасностью — бисопролол и карведилол. Следует отметить, что достоверные данные о положительном действии ББ при долгосрочном лечении ХСН получены лишь при применении бисопролола, карведилола и метопролола сукцината, соответственно, только эти препараты могут обсуждаться при подходе к лечению ХСН. В исследовании SENIORS было продемонстрировано положительное влияние небиволола на заболеваемость и смертность пожилых больных ХСН [11].

Диуретики назначались в 65 и 95% случаев на момент начала заболевания и проведения исследования соответственно. На момент начала заболевания: 9% больных получали фуросе-

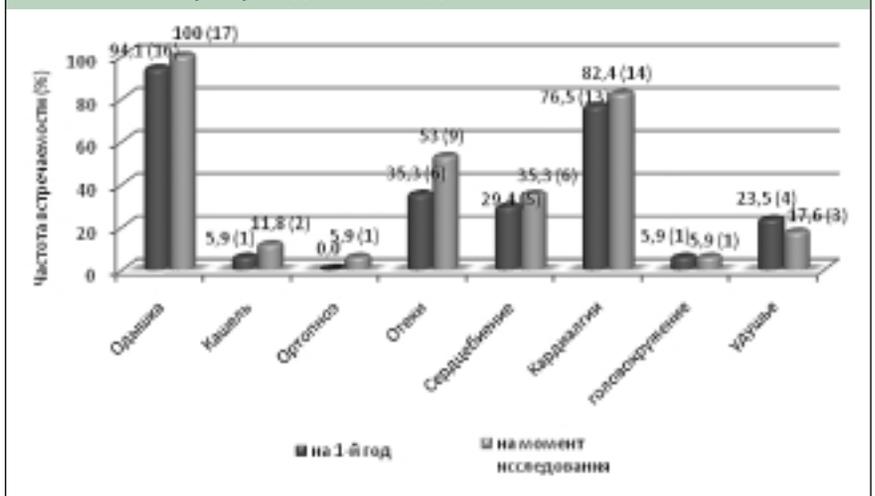
ТАБЛИЦА 1 Динамика биохимических показателей крови с момента начала заболевания до 2010 г.

	Глюкоза (ммоль/л)	Креатинин (ммоль/л)	Холестерин (ммоль/л)
На 1-й год заболевания	5,16±1,15	0,11 ±0,03	5,59 ±1,2
На момент исследования (2010)	4,93 ±0,76	0,19 ±0,03	5,63 ±0,78

ТАБЛИЦА 2 Динамика параметров ЭхоКГ в начале заболевания и на момент исследования

	ЛП (см)	ЛЖ (см)	ФВ (%)	Тэслж (мм)	ДЛА (мм рт. ст.)
На 1-й год	4,54± 0,69	5,38± 0,61	48,35± 11,58	11± 1,0	36,13 ± 4,68
На момент исследования	4,84 ± 0,54	5,79 ± 1,02	46,59 ±9,5	11,4±1,1	39,1 ±6,29

РИСУНОК 2 Динамика жалоб больных на момент начала заболевания и при проведении исследования



мид, 27,27% — гипотиазид, комбинации препаратов: 36,36% больных — фуросемид+верошпирон, 9% — фуросемид+верошпирон+индапамид, 9% — верошпирон+гипотиазид, 9% — фуросемид+верошпирон+гипотиазид. В 2010 г. структура следующая: 12,5% случаев — индапамид, 18,75% — верошпирон; комбинация препаратов: 43,75% — фуросемид+верошпирон, 12,5% — фуросемид+верошпирон+индапамид, 12,5% случаев — верошпирон+гипотиазид. Наиболее распространенной является комбинация фуросемида с верошпиронном, которая на 1-й год заболевания назначалась в 36%, а в 2010 г. — в 44% случаев.

Статины назначались в 1-й год — 82% больных, в 2010 г. — 53% пациентам.

Антиагреганты назначались в 1-й год заболевания в 88% случаев, в 2010 г. 74% пациентов, несмотря на то что прямое показание к их назначению (перенесенный инфаркт миокарда в прошлом) наблюдался лишь у половины пациентов. На момент начала заболевания в 80% случаев назначался аспирин, 20% кардиомагнил; в 2010 г. структура дезагрегантов: 35,29% пациентов получали аспирин, 11,76% — кардиомагнил, 29,41% — одновременно аспирин и кардиомагнил, 23,52% пациентов не получали антиагреганты.

Дигоксин назначался 47,06% пациентов в 2010 г.

Немедикаментозное лечение. Рекомендации по вопросам ограничения соли и жидкости, диеты и физической активности в 1-й год заболевания даны 65% пациентов, на момент исследования — в 70% случаев.

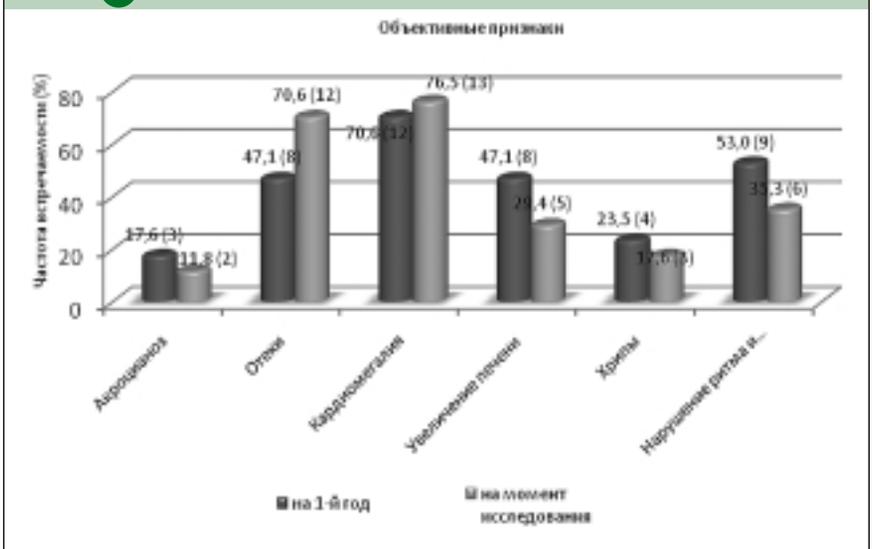
Оценка клинической эффективности лечения. За время наблюдения пациентов с ХСН выявлено учащение жалоб на одышку, кардиалгии, отеки, чувство сердцебиения, кашель, ортопноэ (рис. 2), что можно объяснить прогрессированием тяжести течения заболевания.

За время наблюдения отмечалось увеличение частоты выявления отеков, кардиомегалии, уменьшение частоты обнаружения акроцианоза, гепатомегалии, хрипов в легких, нарушения ритма сердца, несмотря на то что данные явления патогенетически связаны с прогрессированием ХСН и отражают тяжесть течения заболевания наряду с отеками и кардиомегалией. Возможно, это объясняется недостаточной полнотой записей в медицинской документации (рис. 3).

При сравнении биохимического анализа крови (БхАК) на 1-й год заболевания и на момент исследования (2010 г.) выявлена следующая динамика: средний уровень глюкозы не менялся, уровень холестерина находился выше рекомендуемой нормы для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, также без существенной динамики, в то время как уровень креатинина повысился за время наблюдения почти в 2 раза (табл. 1).

Практикующие врачи зачастую обращают внимание на состояние почек у больных с ХСН в случае развития хронической почечной недостаточности [8], в то время как даже уме-

РИСУНОК 3 Динамика объективных данных



ренное нарушение функции почек приводит к значительному ухудшению прогноза при ХСН [13].

При проведении эхокардиографии выявлено ремоделирование камер сердца (увеличение размеров левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), толщины задней стенки левого желудочка (Тзслж), увеличение давления в системе легочной артерии (ДЛА), снижение фракции выброса левого желудочка) уже на 1-й год заболевания; в динамике наблюдалось ухудшение всех параметров ЭхоКГ, что подтверждает прогрессирование ХСН (табл. 2).

Заключение.

1. В структуре диагноза ХСН в 100% случаев встречается гипертоническая болезнь, в 70% — ишемическая болезнь сердца и почти в 50% из которых — постинфарктный кардиосклероз.
2. Лечение больных с ХСН в основном проводилось согласно рекомендациям ВНОК, в то же время в начале заболевания недостаточно использовались ИАПФ, использовались ББ, на показанные при ХСН, наблюдалось необоснованное назначение антиагрегантов. В динамике отмечается увеличение частоты назначения ИАПФ и диуретиков, при снижении частоты назначения статинов.
3. В ходе амбулаторного наблюдения отмечается ухудшение клинико-лабораторных симптомов, что обусловлено неуклонно прогрессирующим течением ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Маколкин. Особенности современного лечения хронической сердечной недостаточности. // Фармацевтический вестник, 2009. — №3.
2. Виноградов А.В., Панфилов Ю.А., Сычева И.М. и др. Клиническая периодизация инфаркта миокарда. // Кардиология. — 1981. — №6. — С. 16—21.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М., Александрова А.Ю. Застойная сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка. // Кардиология. — 2001. — №1. — С. 85—91.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Cerebrovascular disease mortality and Medicare hospitalization — United States, 1980—1990. // MMWR 1992 — Vol. 41. — P. 447—480.
5. Centers for Disease Control. Mortality from congestive heart failure — United States. 1980—1990. // MMWR 1994. — Vol. P. 77—81.

6. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). // Сердечная недостаточность. 2004;5(1): 4–7.
 7. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001.
 8. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». Москва, 2007. — 176 с.
 9. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидова Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. // Лечащий врач. 2008; 04.
 10. <http://cardiosite.solvay-pharma.ru/>
 11. Касатова Т.Б., Шпилов А.В. Место бета-блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. // РМЖ. 2008 г, том 16, № 4.
 12. Рябенко Д.В., Принципы медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности.//Национальная фармакотерапия. 2008, №2/1.
 13. Кардиология: Национальные Клинические Рекомендации (Всероссийское Научное Общество Кардиологов), 2009.



ОЦЕНКА РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Мирошников А.Е.¹, Хохлов А.Л.¹, Антипова Н.П.²

¹ Ярославская ГМА,
² ГУЗ ЯО Центр СПИД

Введение. ВИЧ-инфекция — это хроническое заболевание, излечить которое пока не удастся, поэтому пациенты с ВИЧ нуждаются в постоянной медицинской помощи на протяжении всей жизни. Правильно подобранная АРТ увеличивает продолжительность и качество жизни ЛЖВ и снижает риск передачи ВИЧ другим людям. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает такой подход общественного здравоохранения к предоставлению АРТ, который способствует рациональному выбору и последовательному использованию антиретровирусных (АРВ) препаратов различных классов в схемах первого и второго ряда и в резервных схемах; упрощению и стандартизации клинического ведения пациентов, а также стандартизации ведения документации. Такой подход позволяет сохранить возможности выбора АРВ-препаратов для АРТ, свести к минимуму их токсичность и побочные эффекты, добиться максимальной приверженности лечению и поддержать цели АРТ. Помимо непосредственного лечения ВИЧ-инфекции, существуют также подходы к профилактике и лечению вторичных и сопутствующих заболеваний, течение которых во многом преддрешает длительность и исход заболевания. Правильно подобранная терапия способствует снижению прогрессирования заболевания и улучшению качества жизни пациента. Учитывая высокую стоимость лечения больных ВИЧ-инфекцией, необходимо рационализировать лекарственную терапию с целью достижения наибольшей эффективности и снижения экономических затрат на «ненужные» лекарственные средства.

таблица 1 Возрастно-половая характеристика обследованных больных

Показатель	Возраст, М±m
Общий	33,70 ± 8,99
Средний возраст женщин	33,91 ± 9,70
Число, % женщин в группе	50,58% (n=44)
Средний возраст мужчин	33,49 ± 8,32
Число, % мужчин в группе	49,42% (n=43)

таблица 2 Характеристика обследованных больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	n=87
2В	Мужчины: 0 (0,00%)
	Женщины: 1 (1,15%)
	Всего: 1 (1,15%)
3	Мужчины: 7 (8,05%)
	Женщины: 8 (9,19%)
	Всего: 15 (17,24%)
4А	Мужчины: 25 (28,74%)
	Женщины: 20 (22,98%)
	Всего: 45 (51,72%)
4Б	Мужчины: 7 (8,05%)
	Женщины: 14 (16,09%)
	Всего: 21 (24,14%)
4В	Мужчины: 4 (4,60%)
	Женщины: 1 (1,15%)
	Всего: 5 (5,75%)

таблица 3 Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания и длительности приема АРВТ

Длительность заболевания	n=87		Длительность АРВТ	n=87	
	Число	%		Число	%
Средняя, лет (M±m)	8,71±2,85		Средняя, лет (M±m)	2,34±1,11	
3—5 лет	9	(13,64%)	1 год	16	(18,40%)
6—8 лет	18	(27,27%)	2 года	45	(51,72%)
9—11 лет	29	(43,94%)	3 года	12	(13,79%)
12—14 лет	10	(15,15%)	4 года	9	(10,34%)
15 и более лет	0	(0,00%)	5 лет	4	(4,60%)
Не установлена	21	(24,14%)	6 лет	1	(1,15%)

Таблица 4. Схемы антиретровирусной терапии, применяемые у пациентов группы Б

Текущая схема АРВТ	Число пациентов	Продолжительность лечения, лет
ламивудин + зидовудин + эфавиренз	28 (32,18%)	1,67±0,67
ламивудин + зидовудин + лопинавир+ритонавир	24 (27,57%)	1,75±0,95
ламивудин + ставудин + эфавиренз	5 (5,75%)	1,2±0,45
ламивудин + зидовудин + невирапин	5 (5,75%)	1,2±0,45
ламивудин + ставудин + лопинавир+ритонавир	4 (4,60%)	2
ламивудин + зидовудин + атазанавир + ритонавир	3 (3,45%)	2
ламивудин + абакавир + атазанавир	2 (2,30%)	1
ламивудин + ставудин + дарунавир + ритонавир	2 (2,30%)	1
ламивудин + абакавир + зидовудин	1 (1,15%)	1
ламивудин + ставудин + атазанавир	1 (1,15%)	1
ламивудин + абакавир + лопинавир+ритонавир	1 (1,15%)	1
ламивудин + фосфазид + невирапин	1 (1,15%)	2
ламивудин + абакавир + ставудин	1 (1,15%)	1
ламивудин + зидовудин	1 (1,15%)	3
ламивудин + зидовудин + индинавир	1 (1,15%)	2
ламивудин + зидовудин + дарунавир + ритонавир	1 (1,15%)	2
ламивудин + зидовудин + атазанавир	1 (1,15%)	2
ламивудин + ставудин + невирапин	1 (1,15%)	1
ламивудин + зидовудин + саквинавир + ритонавир	1 (1,15%)	1
диданозин + фосфазид + эфавиренз	1 (1,15%)	2
ставудин + диданозин + лопинавир+ритонавир	1 (1,15%)	1
диданозин + зидовудин + лопинавир+ритонавир	1 (1,15%)	2
диданозин + зидовудин + невирапин	1 (1,15%)	1

Цель исследования. Изучение реальной практики лечения больных ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе для определения соответствия стандартам лечения и современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. В исследование были включены 87 больных с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и состоящих на диспансерном учете в ГУЗ ЯО Центр СПИД с 2000—2008 гг. и получающих специфическую антиретровирусную терапию; длительность наблюдения составляла 12 месяцев. После включения больных в исследование проводилась рандомизация пациентов.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. Первоначально в исследование было включено 100 пациентов. Впоследствии 13 пациентов были исключены из исследования по различным причинам: смерть (n=7), переезд на постоянное место жительства за пределы Ярославской области (n=4), отказ от участия в исследовании (n=2). В исследование не включались пациенты, не желающие получать специфическое лечение антиретровирусными препаратами.

Соотношение мужчин и женщин в данной группе было практически одинаково (43 и 44 соответственно). По возрасту мужчины и женщины также были схожи (33,49 и 33,91 соответственно (табл. 1).

Из анализа видно, что у исследуемых пациентов преобладала 4А стадия ВИЧ-инфекции (51,72%). Стадии 4Б и 4В составляли 24,14 и 5,75% соответственно. Стадия 3 отмечалась у 17,24% пациентов. Стадия 4А преобладала у мужчин (28,74%), стадия 4Б — у женщин (16,09%), а 4В стадия наблюдалась у 4 мужчин (4,60%) и 1 женщины (1,15%). Острая стадия заболевания (2В) была выявлена у 1 женщины — 1,15% (табл. 2).

У значительной части пациентов среди сопутствующих заболеваний присутствовал вирусный гепатит С (48,18%).

Средняя длительность заболевания составила 8,71±2,85. Наибольшее число пациентов по длительности заболевания находилось в группе 9—11 лет (43,94%) (табл. 2).

Длительность приема АРВТ у пациентов составляла от 1 до 6 лет. Наибольшее число пациентов принимало специфическую терапию в течение 2 лет (51,72%). Значительно меньше пациентов принимало АРВТ в течение 1 и 3 лет (18,40 и 13,79% соответственно). 10,34% пациентов принимало АРВТ в течение 4 лет. Наименьшее число пациентов принимало АРВТ в течение 5 лет — 4,60% и 6 лет — 1,15% (табл. 3).

Результаты. Методом анализа медицинской документации (амбулаторные карты, база данных аптеки ГУЗ ЯО Центр СПИД) была изучена частота назначения лекарственных препаратов при ВИЧ-инфекции на амбулаторном этапе. Испол-

зюемые препараты были распределены на три класса:

- основные классы (антиретровирусные препараты);
- «вспомогательные» — препараты, используемые для профилактики и лечения вторичных (оппортунистических заболеваний), важной сопутствующей патологии или обострения хронических заболеваний (антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты, гепатопротекторы);
- «прочие» препараты (антигистаминные, витамины, ферменты, успокоительные, иммуномодуляторы и др.).

Затем была проведена оценка соответствия лекарственных назначений в реальной клинической практике существующим клиническим рекомендациям и стандартам лечения. Анализ антиретровирусной терапии показал, что наиболее часто применялись ламивудин и зидовудин (группа НИОТ) — 94,25 и 74,71% соответственно. Данные препараты выступали в качестве основы схемы АРВТ. В дополнение к ним чаще всего назначались либо лопинавир (группа ИП), бустированный ритонавиром (группа ИП) — 40,23 и 47,13% соответственно, либо представитель групп ННИОТ — эфавиренз (37,93%). Из других группы НИОТ применялись ставудин — 18,39%, абакавир — 5,75%, диданозин — 5,75% и фосфазид — 3,45%. Из группы ИП назначались атазанавир — 8,04%, дарунавир — 4,60%, индинавир — 1,15% и саквинавир — 1,15%; неврирапин (ННИОТ) был назначен в 11,49% случаев.

Антибактериальные препараты применялись у 30,84% пациентов. Чаще всего был назначен ко-тримоксазол (14,94%), применяемый для профилактики пневмоцистной пневмонии; также назначались макролиды (азитромицин), полусинтетические пенициллины, в т.ч. защищенные (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) и производные нитрофурана (фуразолидон). Последний препарат, ввиду узкого спектра действия и побочных эффектов, в настоящее время не рекомендован к применению. Обращает на себя внимание редкое назначение антибиотиков широкого спектра действия; такие препараты должны иметь более широкий спектр применения, учитывая разнообразие патогенной флоры у лиц с иммунодефицитом и невозможностью быстро и качественно произвести исследование на флору и чувствительность к антибактериальным ЛС.

Из противогрибковых препаратов (21,84%) использовались флуконазол — 19,54% и тербинафин — 2,30%. Последний препарат не указан в рекомендациях по лечению микозов у ВИЧ-инфицированных больных, поэтому его целесообразно заменить на другие (клотримазол, кетоконазол, итраконазол).

Противовирусные препараты назначались в 12,64% случаев. Среди них наиболее часто применялся ацикловир (таблетированная форма) — 9,19%. Не показаны при лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний арбидол (1,15%) и экстракт корня солодки (1,15%).

Гепатопротекторы применялись довольно часто (73,56%). Среди них чаще других использовались эссенциальные фосфолипиды (55,17%), а также силимарин (17,24%). Частота применения данных препаратов обусловлена наличием у пациентов выраженных поражений печени (ВГС, токсическое поражение АРВ-препаратами, алкоголем и психоактивными

веществами). В половине случаев гепатопротекторы назначены неправильно из-за очень короткого курса (1—2 месяца вместо рекомендуемых 3—6).

Антигистаминные препараты назначались в 20,68% случаев. Среди них присутствовали селективные лоратадин (9,19%) и цетиризин (9,19%), а также клемастин (2,30%). Ввиду доступности современных антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов применение клемастина нецелесообразно.

Среди анальгетиков (25,30%) чаще всего назначали метамизол натрия (3,45%), питофенона гидрохлорид, фенпивериния бромид, ибупрофен и дротаверина гидрохлорид — по 2,30%. Среди препаратов, применяемых местно (43,70%), чаще всего назначался кетоконазол (4,45%). За ним шли бутконазол нитрат (5,75%) и троксерутин (3,45%). Такая большая частота назначений обусловлена широкой распространенностью кожных и венерических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако некоторые препараты (бутконазол) необходимо заменить на аналогичные, согласно стандартам лечения и рекомендациям; кроме того, назначение некоторых препаратов необоснованно у ВИЧ-инфицированных пациентов. К ним относятся троксерутин — 3,45%, салициловый спирт — 2,30%, стрептоцид — 1,30%.

Успокоительные средства на основе трав применялись у 9,20% пациентов. Среди них были персен (4,60%), ново-пассит (2,30%) и пустырник форте (2,30%). Довольно высокая частота применения этих препаратов свидетельствует о наличии тревожно-депрессивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов. Но при возникновении более тяжелых форм психических расстройств необходима консультация специалиста.

Следует отметить высокую частоту назначения поливитаминов и препаратов железа (95,40%), из них препараты железа составляли 12,64%, фолиевая кислота назначалась в 1,15% случаев. В 81,61% случаев были назначены витаминные комплексы. Если препараты железа имеют определенные показания к применению и зарекомендовали свою эффективность при анемиях различного генеза (в т.ч. и лекарственных), то рекомендаций по назначению поливитаминов у ВИЧ-инфицированных пациентов нет ни в одних рекомендациях и стандартах лечения. По этой причине их применение, особенно в таких количествах, нецелесообразно.

Гормональные препараты применялись в 2,30% случаев. В этой группе единственным представителем являлся каберголин. В группе биопрепаратов, ферментов (48,27%) наиболее часто назначался панкреатин (25,29%), а также бифиформ — 11,49%. Применение данной группы препаратов обосновано, учитывая наличие у пациентов дисбактериозов (связанных с токсическим действием АРВ-препаратов, длительном приеме антибактериальных средств). В группе препаратов других фармакологических групп (66,68%) преобладал бромгексина гидрохлорид — 10,34%, инозин — 9,19%, а также ацетиламинонитропропоксibenzen — 5,45%.

Также был проведен анализ схем антиретровирусной терапии, применяемых у пациентов с ВИЧ-инфекцией в реальной клинической практике на амбулаторном этапе, и средняя продолжительность лечения данной схемой (табл. 4).

Анализ данных показал, что наиболее часто применяются следующие схемы АРВТ: зидовудин+ламивудин+эфавиренз — 32,18%, а также зидовудин+ламивудин+лопинавир+ритона-

вир — 27,57%. Реже назначались ламивудин+ставудин+эфаверенз (5,75%), зидовудин+ламивудин+невирапин (5,75%), а также ламивудин+ставудин+лопинавир+ритонавир (4,60%). Все остальные схемы применялись реже. Следует также отметить, что в подавляющем большинстве случаев (74,70%) в качестве основы схемы АРВТ применялось сочетание из двух НИОТ — ламивудин и зидовудин. Данное сочетание препаратов себя оправдало согласно результатам многочисленных клинических исследований и применяется в большинстве случаев в сочетании с препаратами других групп.

В качестве дополнений к основе из НИОТ в схемах АРВТ в 49,42% использовались ИП, в 48,27% — ННИОТ и в 2,30% — НИОТ. Схемы, состоящие из трех НИОТ, относят к альтернативным и применяют при невозможности/неэффективности назначения стандартных схем. В основном же в качестве дополнения к двум НИОТ назначают либо ННИОТ, либо ИП («усиленный» либо нет), выбор группы при этом зачастую зависит от врача. Согласно российским рекомендациям предпочтительнее сначала назначать ННИОТ, а при неэффективности переходить на ИП как на более эффективные и в большинстве своем экономически более целесообразные. Согласно же рекомендациям других стран, в т.ч. ВОЗ, предпочтений относительно той или другой группы препаратов нет.

Заключение. Пациентам с ВИЧ-инфекцией, помимо антиретровирусных препаратов, назначается еще несколько групп лекарственных средств для лечения тех или иных состояний/заболеваний. Некоторые из сопутствующих заболеваний/состояний требуют современной корректировки для профилактики и ликвидации угрожающих жизни состояний и улучшения качества жизни пациентов, улучшения их приверженности. Однако значительная часть препаратов назначается необоснованно; данные о целесообразности назначения этих препаратов отсутствуют в клинических рекомендациях и стандартах лечения. Учитывая все вышесказанное, следует ввести в эксплуатацию лекарственный формуляр, в котором будут отражены все рекомендуемые лекарственные препараты и режим их приема согласно тем или иным нозологическим единицам; данный формуляр позволит стандартизировать терапию ВИЧ-инфекции и рационализировать расходы, затрачиваемые на ее лечение.



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

Николаева Н.Е.
Ярославская ГМА

Введение. Острый тонзиллит (ОТ) является одним из наиболее частых инфекционных заболеваний в амбулаторной практике. По данным Управления медицинской статистики Департамента здравоохранения и фармации в Ярославской области за период с 2005 по 2009 гг. ежегодно

регистрируется около 14000 (13600—13800) случаев острого тонзиллита. Высокая частота заболевания, быстрое распространение инфекции, возможность развития серьезных осложнений, большие трудовые потери и связанный с ними экономический ущерб — это далеко не полный перечень причин, свидетельствующих о том, что проблема по-прежнему является актуальной как в медицинском, так и в социальном плане ((Беляков В.Д., 1996; Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., 2009; Карпов О.И., 2005; Крюков А.И., Лучшева Ю.В., 2007); Шербакова М.Ю., Белов, Б.С. 2009).

В большинстве случаев лечение больных острым тонзиллитом проводится в амбулаторных условиях, и антибактериальная терапия назначается эмпирически без бактериологического обследования и уточнения этиологии заболевания. Чаще всего назначаются препараты из группы пенициллинов, исходя из сложившегося у врачей мнения о преимущественно стрептококковой природе этого заболевания.

Цель исследования. Провести фармакоэпидемиологический анализ существующей практики лечения острого тонзиллита в амбулаторных условиях для разработки рекомендаций этиологически верифицированной антибиотикотерапии этого заболевания.

Материалы и методы. На первом этапе исследования для объективной оценки фактически существующей в амбулаторной практике тактики антибиотикотерапии острого тонзиллита проведен ретроспективный анализ карт амбулаторного больного (форма №025/у-87) 300 больных этим заболеванием, проходивших лечение в поликлиническом отделении МУЗ Клиническая больница №2 г. Ярославля. Выкопировка эпидемиологических, клинико-anamnestических, лабораторно- и инструментально-диагностических данных, а также сведений о характере и тактике антибактериальной и других видов терапии проводилась по специально разработанной карте учета объема медицинской помощи пациенту, включавшей демографические (пол, возраст, социальная принадлежность), клинические данные (клинический вариант острого тонзиллита, осложнения) и данные обо всех элементах лечебно-диагностического процесса, в т.ч. о полноте диагностического обследования, проведенных лабораторно-инструментальных исследованиях, консультациях специалистов с учетом кратности выполнения этих услуг, лечению с учетом средних доз и способов введения препаратов, продолжительности лечения, дней временной нетрудоспособности и т.д.

На втором этапе исследования для верификации истинного этиологического спектра острого тонзиллита и чувствительности этиологически значимых возбудителей этого заболевания к используемым в амбулаторной практике для его лечения антибиотикам была изучена серия из 215 бактериологических анализов, выполненных больным с острой патологией ЛОР-органов. Исследования проводились в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2. 1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденным и введенным в действие Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г.Онищенко 04.03.2004. Рассчитывался удельный вес и спектр антибиотиков, эффективных в отношении этиологически значимых в отношении острого тонзиллита микроорганизмов.

Результаты. Установлено, что заболеваемость острым тонзиллитом встречается одинаково часто во все времена года. Среди обследованных 300 пациентов ангина в зимние месяцы зафиксирована у 72 (24%) больных, в весенние — 63 (21%), в летние — 81 (27%), в осенние — 84 (28%).

Работающее население составляло 253 (84,3%), учащиеся 44 (14,7%), пенсионеры и безработные 3 (1,0%). Среди работающих пациентов преобладали женщины — 161 против 92 ($p < 0,01$); а среди учащихся мужчины — 28 против 16 ($p < 0,01$).

Клинические проявления заболевания были классическими: симптомы интоксикации имели место в 90% случаев; повышение температуры тела: до 38°C у 122 (40,7%) пациентов, до 39°C у 129 (43,0%), 39°C и выше у 49 (16,3%); реактивный подчелюстной лимфаденит диагностирован у 139 (46,3%) больных; гипертрофия миндалин 1 степени выявлена у 2 (0,7%) больных, 2 степени у 273 (91%) и 3 степени у 25 (8,3%).

Все 300 больных (100%) в качестве этиотропной терапии получали антибиотики. Во всех случаях препараты назначались эмпирически, без предшествующего бактериологического обследования. Среди антибиотиков лидирующую позицию занимали пенициллины. Их получали 284 больных из 300, лечившихся антибиотиками (94,67%). Макролиды, как препараты выбора при отягощенном анамнезе к β-лактамам, использовались в 3,34% случаев (10 больным из 300). В 1 случае больному был назначен доксицилин (группа тетрациклинов — 0,33%), в 3 случаях при осложнении тонзиллита паратонзиллярным абсцессом — линкомицин (группа линкозамидов — 0,99%) и в 2 случаях — фторхинолоны (0,67%).

Из пенициллинов в амбулаторных условиях наиболее часто используется группа аминопенициллинов (табл. 1). Препаратами этой группы лечили 263 пациента, что составляет — 87,67% из 300, лечившихся антибиотиками, и 92,60% от 284 пациентов, получавших препарат из группы пенициллинов. Среди аминопенициллинов первое место по частоте назначения занимают амоксициллины (261 больной), что со-

таблица 1 Антибиотики группы пенициллинов, применявшиеся для первичной монотерапии острого тонзиллита

Антибиотик	абс.	% по отношению к общему числу больных, получавших		
		анти-биотики (n=300)	пени-циллины (n=284)	препарат конкретной группы
Пенициллин природный (пенициллин)	1	0,33%	0,35%	
Аминопенициллины:	263	87,67%	92,60%	
Ампициллин	2	0,67%	0,70%	
Амоксициллины:	261	87,00%	91,90%	
— амоксициллин	138	46,00%	48,59%	(n=261) 52,87%
— флемоксин солютаб	120	40,00%	42,25%	45,97%
— амосин	3	1,00%	1,06%	1,16%
Ингибиторзащищенные пенициллины				
Амоксициллин/клавуланат:	20	6,67%	7,04%	
— амоксиклав	14	4,67%	4,93%	(n=20) 70%
— аугментин	6	2,00%	2,11%	30%

таблица 2 Этиологическая структура острого тонзиллита

Микроорганизмы	Абс. число
Нет роста	9 (4,19%)
Дрожжеподобные грибы рода CANDIDA	38 (17,67%)
E. COLI	10 (4,65%)
Группа бактерий семейства ENTEROBACTERIACEAE	6 (2,79%)
Бактерии рода KLEBSIELLA	9 (4,19%)
PROTEUS MIRABILIS	1 (0,47%)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	2 (0,93%)
Стрептококки	65 (30,23%)
Стафилококки	48 (22,32%)
Ассоциации бактерий и грибов (20)	27 (12,56%)
Ассоциации бактерий (7)	

таблица 3 Спектр микроорганизмов рода стрептококков в этиологии острого тонзиллита

Бактерии рода стрептококка	Изолированный высев	Высев в ассоциации		Всего (n=73)
		с грибами	с бактериями	
α-гемолитический	20	1	5	26 (35,62%)
β-гемолитический	19	1	1	21 (28,77%)
Негемолитический	25	—	—	25 (34,25%)
Единичный рост	1	—	—	1 (1,36%)
Всего (n=215)	65 (30,23%)	2 (0,93%)	6 (2,79%)	73 (33,95%)

ставляет 87,00% от общего числа пациентов и 91,90% от числа больных, лечившихся пенициллинами. В свою очередь, среди амоксициллинов лидирует амоксициллин. На его долю приходится 46,00% от числа всех пациентов, лечившихся антибиотиками, 48,59% от числа больных, получавших пенициллины, и 52,87% от числа пациентов, принимавших аминопенициллины. Вторую позицию занимает флемоксин солютаб (120 больных), на долю которого по перечисленным выше позициям приходится 40,00, 42,25 и 45,97% соответственно. Крайне редко (всего в 3 случаях) назначался амосин (1,00, 1,06 и 1,16% соответственно).

Ингибиторзащищенные пенициллины применялись для лечения только 20 пациентов, что составляет 6,71% от общего числа больных, получавших антибиотики, и 7,04% из группы, лечившихся пенициллинами ($p < 0,0001$). Из них 14 пациентов получали амоксилав (4,70, 4,93 и 70% из числа пациентов, принимавших антибиотики, антибиотики из группы пенициллинов и конкретно ингибиторзащищенные пенициллины). 6 пациентов лечились аугментин, что составило (2,01, 2,11 и 30% соответственно по тем же позициям).

Макролидные антибиотики сравнительно редко являются для врачей препаратами выбора при лечении острого тонзиллита. Препараты этой группы получали лишь 10 больных, что

таблица 4 Спектр микроорганизмов рода стафилококков в этиологии острого тонзиллита

Бактерии рода стафилококка	Изолированный высев	Высев в ассоциации		Всего (n=67)
		с грибами	с бактериями	
S.AUREUS	23	10	2	35 (52,24%)
S.EPIDERMIDIS	4	1	2	7 (10,45%)
S.HYICUS	6	—	—	6 (8,95%)
S.HAEMOLYTICUS	15	1	3	19 (28,36%)
Всего (n=215)	48 (22,32%)	12 (5,58%)	7 (3,26%)	67 (31,16%)

составило 3,34% от числа всех пациентов, лечившихся антибиотиками. Предпочтение отдается азитромицину, которым лечились 6 больных с острым тонзиллитом (хемомицин получали 3 больных, сумамед, азитромицин и азитрал по 1 больному). Из других препаратов группы макролидов в единичных случаях использовались кларитромицин, мидекамицин, эритромицин.

Побочные эффекты антибиотикотерапии (аллергические реакции) отмечены лишь в 3 случаях (1%) в виде высыпаний на коже: на доксициклин с последующей заменой на линкомицин; на флемоксин с последующей отменой и назначением антигистаминных препаратов и заменой на макролидные антибиотики (сумамед).

таблица 5 Чувствительность бактерий рода стрептококков к антибиотикам различных классов (n=56)

Антибактериальные препараты	Диаметры зон ингибиции, мм		Диапазон зон ингибиции, мм	Чувствительность %	Резистентность	
	Стандарт чувствительности	Стандарт резистентности			абсол. резист.%	условн. резист.%
Бета-лактамы:						
Бензилпенициллин (n=67)	≥28	≤19	1—25	0	59,7*	40,3
Ампициллин (n=67)	≥26	≤18	1—21	0	59,7*	40,3
Амоксициллин	≥25	≤10	13—26	7,1	0	92,9
Цефотаксим	≥28	≤25	15—27	0	12,5	87,5
Цефтриаксон	≥27	≤24	15—25	0	92,8*	7,2
Макролиды:						
Эритромицин	≥21	≤15	0—22	5,4*	26,8*	
Кларитромицин	≥21	≤16	0—25	7,1*	39,3*	
Азитромицин	≥18	≤13	0—21	42,8*	16,1*	41,1
Линкозамиды:						
Клиндамицин	≥19	≤15	0—25	75,0*	5,3*	
Другие препараты:						
Хлорамфеникол	≥21	≤17	0—25	3,6*	75,0*	
Тетрациклин	≥23	≤18	0—21	0	75,0	
Офлоксацин	≥16	≤12	15—30	98,2*	1,8*	

Примечание: * — $p < 0,001$

ТАБЛИЦА 6 Чувствительность бактерий рода стафилококков к антибиотикам различных классов (n=61)

Антибактериальные препараты	Диаметры зон ингибиции, мм		Диапазон зон ингибиции, мм	Чувствительность, %	Резистентность %
	Стандарт чувствительности	Стандарт резистентности			
Бета-лактамы					
Бензилпенициллин	≥29	≤28	1—25	0	100,0
Оксациллин	>13	≤10	1—25	77,1*	22,9*
Ампициллин	≥29	≤28	1—28	0	100,0
Амоксициллин	>20	≤19	8—31	62,3*	37,7*
Карбенициллин	≥19	≤14	1—25	21,3*	44,3*
Цефазолин	≥18	≤14	10—25	70,5*	19,7*
Цефаклор	≥18	≤14	8—25	65,6*	19,7*
Цефуросим	>18	≤14	10—24	83,6*	8,2*
Цефтазидим	≥18	≤14	10—30	86,9*	3,3*
Цефотаксим	≥23	≤14	14—30	13,1*	1,6*
Цефтриаксон	≥21	≤13	14—30	26,2*	0*
Цефиксим	>19	≤15	15—31	91,8*	1,6*
Цефепим	≥18	≤14	15—31	91,8	0
Имипенем (n=52)	≥16	≤13	14—29	98,1	0
Аминогликозиды					
Гентамицин	>15	≤12	14—29	98,4	0
Амикацин	≥17	≤14	15—30	96,7	0
Хинолоны					
Ломефлоксацин	≥22	≤18	0—30	21,3**	18,0**
Норфлоксацин	≥17	≤12	0—28	88,5*	1,6*
Офлоксацин	≥16	≤12	0—29	93,4*	1,6*
Пефлоксацин	≥16	≤12	0—28	93,4*	1,6*
Ципрофлоксацин	≥21	≤15	0—25	32,8*	6,5*
Эритромицин	≥23	≤13	0—25	1,6*	26,2*
Рокситромицин	≥22	≤16	0—25	1,6*	42,6*
Кларитромицин	≥18	≤13	0—26	62,3*	24,6*
Азитромицин	≥18	≤13	0—25	49,2*	24,6*
Спирамицин	≥24	≤20	0—26	90,2*	4,9*
Тетрациклины					
Тетрациклин	≥19	≤14	0—25	29,5**	40,9**
Доксициклин	≥16	≤12	0—25	57,4***	36,1***
Линкозамиды					
Линкомицин	≥21	≤17	0—30	19,7**	24,6**
Клиндамицин	≥21	≤14	0—30	21,3**	13,1**
Гликопептиды					
Ванкомицин (n=54)	≥15	—	13—25	94,4	—
Другие препараты					
Хлорамфеникол	≥18	≤12	0—20	32,8****	14,7****

Примечание: * p < 0,001, ** p > 0,05, *** p < 0,01, **** p < 0,05.

Многообразие предлагаемых в настоящее время современных ЛС, с одной стороны, дает возможность выбора оптимального способа терапии, с другой — делает этот выбор затруднительным из-за существования наряду с оригинальными формами большого числа препаратов-аналогов (дженериков), которые не всегда равноценны в качественном отношении. Ориентируясь на наиболее часто применяемые для

лечения острого тонзиллита антибиотики, необходимо отметить, что из пенициллинов практически одинаково популярны как оригинальные препараты (47,00%), так и дженерики (48,66%). Из оригинальных препаратов чаще используется флемоксин солиутаб (назначается в 40,00% случаев лечения острого тонзиллита), а из дженериков — амоксициллин (в 46,00% случаев).

Из макролидов группы азитромицина предпочтение отдается дженерикам (1,66% — хемомицин, азитрал, азитромицин против 0,33% — сумамед).

При анализе медицинской документации 300 больных острым тонзиллитом, несоответствия принятым рекомендациям, допущенные врачом при проведении антимикробной терапии, были выявлены у 248 пациентов (в 82,67%). В 1% случаев (3) необоснованно назначены пefлоксацин (абактал), доксициклин и ципрофлоксацин (ципролет). Дефекты при расчете дозы антибактериального препарата обнаружены лишь в 5 случаях (1,67%). Гораздо чаще отмечены уменьшение кратности приема препарата в течение суток (у 76 пациентов — 25,33%) и сокращение продолжительности курса антибиотикотерапии у 240 больных — 80,00%.

При исследовании бактериологических анализов было установлено, что ведущие позиции в этиологии острого тонзиллита занимают стрептококки и стафилококки. В общей сложности они выявлены у 140 больных, т.е. в 65,11% от общего числа исследований (215). При этом в 113 случаях установлен изолированный рост этих микроорганизмов (52,55%) и в 27 случаях (12,56%) — в ассоциации с другими возбудителями (табл. 2). Но вместе с тем стрептококки являются возбудителем заболевания только у каждого третьего больного острым тонзиллитом. При этом в 30,23% случаев он дает изолированный рост и в 3,72% случаев ассоциированный: с грибами (крайне редко, всего в 0,97% исследований) и бактериями (в 2,79% исследований и исключительно со стафилококком). В общей сложности различные виды стрептококка обнаружены у 73 больных из 215, т.е. в 33,95% случаев. Из общего числа положительных высевов стрептококка практически одинаково часто определяются α -гемолитический (26 случаев, 35,62%) и негемолитический (25 случаев, 34,25%) стрептококки и несколько реже (недостаточно) — β -гемолитический (25 случаев, 34,25%). Следует обратить внимание на тот факт, что определение группы β -гемолитического стрептококка вообще не проводится, т.е., определить распространенность БГСА по этим исследованиям не представляется возможным (табл. 3).

Различные виды стафилококка обнаружены у 67 больных из 215, т.е. в 31,16% случаев (приблизительно у 1/3 пациентов). При этом в 22,32% случаев он дает изолированный рост и в 8,84% случаев ассоциированный: с грибами (в 5,58% исследований) и с бактериями (в 3,26% случаев, преимущественно со стрептококком). Из общего числа положительных высевов стафилококка наиболее часто определяется *S. aureus* (26 случаев, 35,62%), реже *S. haemolyticus* (19 случаев, 28,36%) и значительно реже *S. epidermidis* и *S. hyicus* (7 случаев, 10,45% и 6 случаев, 8,95% соответственно) (табл. 4).

На долю другой микробной флоры (*E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, бактерии рода *Klebsiella*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*) приходится в общей сложности 13,02% положительных результатов бактериологического исследования при остром тонзиллите (28 случаев из 215). Достаточно большое число больных (12,56%) имеют ассоциации возбудителей (бактерии+грибы, бактерии+бактерии).

Сравнительно часто при бактериологическом исследовании у больных с острым тонзиллитом обнаруживается рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, как изолированно (38 случаев из

215 — 17,67%), так и в ассоциациях с бактериями, преимущественно стрепто- и стафилококками (20 случаев из 215 — 9,30%). В общей сложности они обнаружены у 26,97% обследованных пациентов (т.е. практически у каждого четвертого). Как известно, грибы рода *Candida* редко являются первичным возбудителем острой носоглоточной инфекции, и их появление в ротоглотке больного острым тонзиллитом чаще связывают с одним из побочных эффектов антибиотикотерапии.

При исследовании антибиотикограмм установлено, что вопреки устоявшемуся мнению стрептококки в 100% случаев не чувствительны к β -лактамам антибиотикам (табл. 5). В частности, 59,7% стрептококков имеют абсолютную резистентность к бензилпеницилину и ампициллину; оставшиеся 40,3% стрептококков к этим антибиотикам условно резистентны, т.е. могут быть рекомендованы для лечения только в повышенных дозах этих препаратов. Практически абсолютно не чувствителен стрептококк к цефтриаксону (в 92,8% случаев) и преимущественно условно резистентен к цефотаксиму (в 87,5% случаев). Особый интерес представляет анализ чувствительности стрептококка к амоксициллину, поскольку именно этот препарат наиболее часто используется для лечения острого тонзиллита в амбулаторной практике. Наши исследования показывают, что стрептококк чувствителен к этому антибиотику лишь в 7,1% случаев, но и не абсолютно резистентен к нему. В 92,9% случаев он проявляет чувствительность лишь к повышенным дозам этого препарата (условно чувствителен). Известно, что рекомендуемая доза амоксицилина при лечении острого тонзиллита составляет 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. В этом случае суммарная курсовая доза равняется 15000 мг. Фактическая длительность курса лечения амоксицилином, как показали наши исследования, составляет лишь $5,39 \pm 1,81$ суток. Таким образом, в повседневной амбулаторной практике лечение амоксицилином если и дает клинический успех, то вряд ли обеспечивает полную эрадикацию стрептококка из носоглотки больного, а следовательно, способствует носительству возбудителя и рецидивам заболевания.

Однако в настоящий момент фармацевтический рынок предлагает таблетированный амоксициллин/клавуланат в более высокой дозировке (875/125 мг в 1 таблетке) с рекомендацией приема препарата по 2 таблетки в день в течение 10 суток. В этом случае курсовая доза препарата (при соблюдении рекомендаций по продолжительности курса лечения) составит 17 500 мг. Возможно, это обеспечит более высокую эффективность лечения острого тонзиллита амоксициллином.

К азитромицину чувствительность стрептококка сохраняется на уровне лишь 42,8%, но еще в 40,1% случаев он условно резистентен к этому препарату, чем и объясняется длительность курса 5 дней. Но наиболее эффективными препаратами для лечения острого тонзиллита могут оказаться линкозамиды, в частности клиндамицин, чувствительность стрептококка к которому составляет 75,0% при абсолютной резистентности всего в 5,3% случаев, и из группы фторхинолонов — офлоксацин, чувствительность к которому стрептококк сохраняет в 98,2% случаев.

Что касается стафилококка (табл. 6), то он также абсолютно (в 100% случаев) резистентен к бензилпеницилину и ампициллину. К амоксициллину чувствительность стафилококка не превы-

шает 62,3%, к оксацилину — 77,1%. Из препаратов из группы макролидов стафилококк наиболее чувствителен к спирамицину (90,2%) и кларитромицину (62,3%). Чувствительность стафилококка к азитромицину практически такая же, как и стрептококка, — 49,2%, но абсолютная резистентность не превышает 24,6%, следовательно, этот препарат можно оставить в арсенале участкового терапевта при условии соблюдения продолжительности курса терапии острого тонзиллита не менее 5 дней. Высокоэффективны в отношении стафилококка цефтриаксон, цефиксим, цефепим, чувствительность к которым этого возбудителя составляет, соответственно, 91,8, 91,8 и 98,1%. Высокочувствителен стафилококк к аминогликозидам (к гентамицину в 98,4% и амикацину в 96,6% случаев), к хинолонам (к норфлоксацину в 88,5%, офлоксацину в 93,4%, пefлоксацину в 93,4%), к гликопептидам (к ванкомицину в 94,4%).

Заключение. Этиотропная антибактериальная терапия с использованием антибиотиков проводится в 100% случаев. Назначается эмпирически без предварительного бактериологического обследования. Среди антибиотиков, используемых врачами для лечения острого тонзиллита, лидирующую позицию занимают пенициллины (94,67%), главным образом амоксициллин (46,00%) и флемоксин солютаб (40,00%). Макролиды (в основном азитромицины) используются для лечения этой патологии гораздо реже (3,34%) при отягощенном аллергоанамнезе. Достоверных различий в назначении большим оригинальных препаратов (47,00%) и дженериков (48,66%) не выявлено.

Основным дефектом принятой в настоящее время тактики антибиотикотерапии острого тонзиллита в амбулаторных условиях является сокращение длительности курса лечения препаратами пенициллинового ряда ($5,39 \pm 1,81$ — $6,00 \pm 2,36$ суток) и оценка эффективности терапии только с учетом положительной динамики клинических симптомов заболевания. Бактериологический контроль эффективности антибиотикотерапии не проводится.

Ведущие позиции в этиологии острого тонзиллита занимают стрептококки и стафилококки. В общей сложности они выявлены у 65,11% больных. При этом в 52,55% случаях установлен изолированный рост этих микроорганизмов и в 12,56% — в ассоциации с другими возбудителями.

Стрептококки в 100% случаев не чувствительны к бета-лактамным антибиотикам. 59,7% стрептококков имеют абсолютную резистентность к бензилпенициллину и ампициллину и 40,3% стрептококков к этим антибиотикам условно резистентны, т.е. чувствительны только к высоким дозам этих препаратов. Практически абсолютно не чувствителен стрептококк к цефтриаксону (в 92,8% случаев) и преимущественно условно резистентен к цефотаксиму (в 87,5% случаев). К амоксициллину стрептококк чувствителен лишь в 7,1% случаев, но и не абсолютно резистентен к нему. В 92,9% случаев он проявляет чувствительность лишь к повышенным дозам этого препарата (условно чувствителен).

Стафилококк также абсолютно (в 100% случаев) резистентен к бензилпенициллину и ампициллину. К амоксициллину чувствительность стафилококка не превышает 62,3%, к оксациллину — 77,1%. Из препаратов из группы макролидов стафилококк наиболее чувствителен к спирамицину (90,2%) и клари-

тромицину (62,3%). Чувствительность стафилококка к азитромицину практически такая же, как и стрептококка, — 49,2%. Существующая практика амбулаторной антибиотикотерапии острого тонзиллита требует коррекции: обоснованным является назначение более высоких доз амоксициллина при строгом соблюдении 10-дневного курса лечения, а в случае отягощенного аллергоанамнеза — длительный курс терапии азитромицином до 5 дней. Введение в протокол лечения острого тонзиллита наиболее эффективных в отношении стрептококка и стафилококка антибиотиков других групп (аминогликозидов, хинолонов, гликопептидов и др.) требует фармакоэкономической экспертизы.



СТРУКТУРА НАЗНАЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Горбачева Е.В.

Дальневосточный ГМУ

Введение. Среди лекарственных препаратов, которые занимают ведущие позиции по уровню продаж в регионах Российской Федерации, важное место занимают антимикробные препараты (АМП). Это динамическая группа лекарственных средств (ЛС), которые реализуются на фармацевтическом рынке, как правило, в рамках безрецептурного отпуска и рациональность их применения в ряде случаев вызывает сомнения. Ввиду высокой медицинской и социально-экономической значимости, АМП относятся к группе ЛС, требующих постоянного мониторинга масштабов потребления на разных уровнях. Следовательно, проведение исследований по анализу назначения и оценки эффективности применения АМП с целью повышения качества фармакотерапии при такой распространенной инфекционной патологии, как острые бактериальные кишечные инфекции (ОБКИ) у детей, является актуальным.

Цель исследования. Изучение структуры назначения АМП при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей и при этом оценка их эффективности.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 1795 историй болезней и амбулаторных карт детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, получавших лечение в 2007—2009 гг. по поводу острой бактериальной кишечной инфекции в Хабаровском крае. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводили по следующим критериям: снижение температуры тела, уменьшение патологических примесей в стуле, нормализация показателей гемограммы и копрограммы, а также получение в динамике отрицательных результатов бактериологических посевов кала на возбудителей ОБКИ.

Результаты. Было установлено, что частота назначения антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях составила 76,08%, при этом в 32,34% случаях не бы-

ло показаний к проведению антибактериальной терапии. При легкой форме заболевания антибактериальная терапия проводилась у 56,20% больных, среднетяжелой — у 74,83%, тяжелой — у 86,20%, между тем комбинированная антибактериальная терапия использовалась только в 0,08% случаях. При госпитализации в стационар в качестве стартовой этиотропной терапии у 36,06% детей применялся фуразолидон, у 33,93% — амикацин, у 13,33% — цефотаксим, у 7,35% — цефазолин, у 4,69% — левомицетин, у 2,27% — энтерофурил. В амбулаторно-поликлинических условиях стартовая антибактериальная терапия в большинстве случаев проводилась нитрофуранами, так у 62,96% больных использовался энтерофурил и у 18,52% — фуразолидон, в единичных случаях были назначены амоксициллин, амоксиклав, супракс. У 3,70% больных использовались парентеральные цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон). Эффективность проводимой антибактериальной терапии у цефотаксима составила 98,63%; у левомицетина — 79,81%; у фуразолидона — 74,49%; у энтерофурила — 84,31%; у цефтриаксона — 99,01%; у амикацина — 89,29%; у цефазолина — 77,76%.

Заключение. У детей с острыми бактериальными кишечными инфекциями высокая частота необоснованного назначения антимикробных препаратов, высокий удельный вес назначения нитрофуранов и цефалоспоринов. Среди используемых антимикробных препаратов наибольшая эффективность зарегистрирована у цефтриаксона, цефотаксима, амикацина, энтерофурила.



ВЫЯВЛЕНИЕ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ В СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ

Емельянов Е.С.
Ярославская ГМА

Введение. Проблема лечения пожилых пациентов продолжает сохранять актуальность ввиду роста населения старшей возрастной группы, наличия большого количества сопутствующих заболеваний, в т.ч. протекающих бессимптомно.

Цель исследования. Определить пути успешной диагностики жирового гепатоза у пожилых пациентов с гипергликемическими состояниями.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ карт пациентов с сахарным диабетом 2 типа — 70 человек и пограничными гипергликемическими состояниями — 60 человек. Возраст обследованных 60 лет и старше. Взяты заведомо сопоставимые количества случаев сахарного диабета и гипергликемий, отличающиеся от реально зарегистрированных соотношений распространенности в популяции, гендерное дифференцирование отражает действительное соотношение статистической отчетности регистрации заболеваний.

Результаты. Из 130 проанализированных историй болезней амбулаторных пациентов с сахарным диабетом, нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе признаки жирового гепатоза, определяемые в рутинной практике, выявлены у 53 человек у 26 человек с сахарным диабетом и у 27 с пограничными гипергликемиями. К ним относятся объективизирующие исследования: ультразвуковые характеристики, биохимические показатели. Указания на заболевание печени с выставлением диагноза на основании только УЗИ обнаружены у 32 человек. Сочетание гиперхолестеринемии с повышением АСТ и/или АЛТ, УЗИ признаками у 11 человек. Зарегистрировано 64 сопутствующих заболевания гепатобилиарной системы: 37 — хронический холецистит, 21 — желчнокаменная болезнь, 2 вирусных гепатита В, 4 кисты печени.

Таким образом, при наличии сахарного диабета и пограничных гипергликемических состояниях активное выявление, лечение и дальнейшее наблюдение за патологией печени преимущественно проводится при наличии ранее зарегистрированных сопутствующих заболеваниях гепатобилиарной системы. Изолированный диагноз жирового гепатоза скорее исключение, чем правило. Это может быть обусловлено отсутствием у пациентов достаточной мотивации к обследованию и лечению, большим количеством сопутствующих заболеваний, субъективно ухудшающих качество жизни, с одной стороны, с другой — взвешенной терапевтической тактикой.

Заключение. Учитывая вклад печени в патогенез сахарного диабета, целесообразно активное выявление и лечение заболеваний печени у пациентов с повышенным уровнем глюкозы.



ТАБЛИЦА

Число случаев для анализа 130							
Пограничные гипергликемии 60				Сахарный диабет 70			
Мужчины 8		Женщины 52		Мужчины 8		Женщины 62	
Гепатоз 6	Норма или другие заболевания	Гепатоз 21	Норма или другие заболевания	Гепатоз 4	Норма или другие заболевания	Гепатоз 22	Норма или другие заболевания
2 хронический холецистит, 2 желчнокаменная болезнь, 0 вирусный гепатит, 1 киста печени		12 хронический холецистит, 5 желчнокаменная болезнь, 0 вирусный гепатит, 1 киста печени		4 хронический холецистит, 3 желчнокаменная болезнь, 1 вирусный гепатит, 0 кисты печени		19 хронический холецистит, 11 желчнокаменная болезнь, 1 вирусный гепатит, 2 кисты печени	

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Куликова Ю.В.
Ярославская ГМА

Введение. Реальная практика фармакотерапии больных старческого возраста и долгожителей не всегда соответствует имеющимся стандартам лечения и рекомендациям, касающимся возникающих нежелательных лекарственных реакций при использовании высокоактивных и небезопасных к применению в данном возрасте лекарственных препаратов.

Цель исследования. Выявить управляемые и неуправляемые факторы успешности лекарственной терапии, влияющие на качество жизни и состояние здоровья лиц старческого возраста и долгожителей.

Материалы и методы. Амбулаторно-поликлиническая документация (n= 65). Выборочное анкетирование пациентов: 46 лиц старческого возраста (старше 75 лет), 19 долгожителей (старше 90 лет). У всех пациентов было проведено: оценка качества жизни (шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, SF 36, 100-миллиметровая шкала), фармакоэпидемиологический анализ (частотный, DDD-анализ), произведены фармакоэкономические расчеты (ABC, VEN-анализ). Выделена группа долгожителей старше 100 лет (4 человека), которым выполнено фармакогенетическое обследование в условиях централизованной лаборатории (исследование полиморфизма генов CLU (кластерин), PCSK1M, GAB2). Период исследования 2010—2013 гг.

Результаты. На первом этапе проанализированы основные группы заболеваний, встречающиеся среди лиц старческого возраста и долгожителей, влияющие на продолжительность и качество жизни (по данным первичной медицинской документации). Основной патологией, встречающейся у пациентов, являются заболевания сердечно-сосудистой системы (63%). Среди них наиболее распространенными являются ИБС (84%), ХСН (16%). Артериальная гипертензия выявлена в 100% случаев. Важной патологией являются заболевания органов дыхания (ХОБЛ — 7%, бронхиальная астма — 2%). Часто встречаются заболевания эндокринной системы, в частности сахарный диабет 2 типа (25%), иные заболевания — 2%.

Препарат (комбинация препаратов)	Процентное соотношение
Диуретики + бета-адреноблокаторы	17%
Диуретики + ингибиторы АПФ	33%
Антагонисты кальция (дигидропиридины) + бета-адреноблокаторы	8%*
Антагонисты кальция + ингибиторы АПФ	6%*
Антагонист кальция + диуретик	4%
Бета-адреноблокаторы + ингибиторы АПФ	26%
Адельфан	4%
Валокордин, корвалол	2%

Среди пациентов старческого возраста и долгожителей отмечено частое применение гипотензивных препаратов.

Проводимое исследование позволит дать характеристику фармакотерапии основных заболеваний у лиц старческого возраста и долгожителей, влияние на продолжительность и качество жизни, разработать критерии эффективности применяемых препаратов.

Заключение. В 30% случаев лечения лиц старческого возраста и долгожителей наблюдается полипрагмазия; в 20% случаев — превышение средних суточных доз, рекомендуемых для пожилых больных, что ухудшает переносимость лекарственной терапии и снижает приверженность к лечению.



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ β-БЛОКАТОРОВ И ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лейнова Е.В., Хохлов А.Л.
НУЗ ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД»,
эндокринологическое отделение,
Ярославская ГМА

Введение. Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) является одним из самых важных при тиреотоксикозе (Т). ССС — одна из главных мишеней при избыточном количестве тиреоидных гормонов, которые вызывают ближайшие и отдаленные ее изменения. Развитие фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН) осложняет течение, исход заболевания, делает неблагоприятным прогноз в отношении здоровья, трудоспособности пациентов. Развитие ФП на фоне тиреотоксикоза без сопутствующих ССЗ увеличивает риск смерти в 2 раза, являясь причиной прогрессирования ХСН и кардиоэмболических инсультов. В литературе практически не встречается работ по лечению осложнений со стороны ССС при Т.

Цель работы. Провести фармакоэпидемиологический анализ частоты использования β-блокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при тиреотоксическом поражении сердца в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 370 пациентов (170 чел. амбулаторного звена — пациенты разных поликлиник г. Ярославля (1 группа) и 200 чел., которые были госпитализированы в городское эндокринологическое отделение — 2 группа). Временной срез — 2007—2010 гг. Анализ проводился на основании медицинской документации и при личном общении с пациентом (во 2 группе — и с врачом). Критериями включения были: наличие Т (подтвержденного данными гормонального исследования), наличие ХСН (по классифика-

ции ФК NYHA), ФП, других нарушений сердечного ритма, критериями исключения являлись: инфаркт миокарда, другие ССЗ в анамнезе (ревматическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия). 1 группа — 33 муж. (19,41%), 137 жен. (80,59%) в возрасте 51 года, 2 группа — 38 муж. (19%), 162 жен. (81%) в возрасте 52 лет. 1 группа — синусовая тахикардия и/или суправентрикулярная экстрасистолия без ХСН или не выше I ФК — у 26,47% (45/170), во 2 группе — у 23,5% (47/200), у остальных пациентов обеих групп — ХСН II и выше и/или ФП (73,53% — 125/170 и 76,5% — 153/200 соответственно). Пациенты обеих групп получали адекватную тиреостатическую терапию (тирозол, мерказолил в средней суточной дозе 30 мг/сут.). Рассчитывалась «средняя суточная доза» (ДДД — defined daily dose).

Результаты. В 1 группе — пациенты, получающие атенолол, метопролол тартрат, эгилек — 32 чел. (18,82%), 18 чел. (10,59%), 15 чел. (8,82%) соответственно (во 2 группе пациентов, получающих данные препараты, не было); препарат конкор — 105 чел. (61,76%) в 1 группе и 180 чел. (90%) — во 2 группе (ДДД — 7 мг в обеих группах); во 2 группе — небилет — 13 (6,5%) (ДДД — 5 мг), беталок зок — 7 (3,5%) (ДДД — 7,5 мг). ИАПФ 1 группа — энап (эналаприл) — 14 чел. (8,24%) (ДДД — 10 мг), периндоприл 12 чел. (7,06%) (ДДД — 7,5 мг), рамиприл 8 чел. (4,71%), (ДДД — 7,5 мг) остальные (136/170 — 80%) — без ИПАФ. 2 группа энап — 10 чел. (5%) (ДДД — 10 мг), периндоприл — 59 чел. (29,5%) (ДДД — 7,5 мг), рамиприл — 51 чел. (25,5%) (ДДД — 7,5 мг), тритаце — 4 (2%) (ДДД — 3 мг). АРА-II — ирбесартан 5 чел. (2,5%) (ДДД — 210 мг), диован (вальсакор) — 12 чел. (6%) (ДДД — 73,3 мг), атаканд — 4 чел. (2%) (ДДД — 6 мг), лозартан — 10 чел. (5%) (ДДД — 100 мг), во 2 группе 155 чел. (77,5%) — пациенты, получающие либо ИАПФ, либо АРА-II.

Заключение. Фармакоэпидемиологические исследования представляют важную информацию по использованию лекарственных препаратов в реальной клинической практике и качеству лекарственной терапии. Несмотря на отсутствие клинических рекомендаций по лечению тиреотоксического поражения сердца, вероятнее всего, практические врачи должны в своей работе руководствоваться Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, ФП.



СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Малюжинская Н.В., Разваляева А.В.,
Полякова О.В., Горбунов В.А.
Волгоградский ГМУ

Цель исследования. Изучить структуру потребления лекарственных средств (ЛС), используемых для базисной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования была использована

методология «определенной суточной дозы» DDD (defined daily dose). С целью оценки объема потребляемых ЛС, применяющихся длительными курсами или постоянно, использовался показатель DDD/1000 жителей/день и DDD/1 жителя/год — для препаратов, применяющихся короткими курсами.

Результаты. Выявленная структура потребления противовоспалительных препаратов характеризуется широким использованием мембраностабилизирующих средств (МСС) (кромогликата натрия (КН) — 578,5 DDD/1000/день). При количественном анализе потребления установлено, что больной с легким интермиттирующим течением БА (ЛИБА) за год потребляет 20 DDD КН, что соответствует 36 дням лечения в средней терапевтической дозе 22 мг. При легком персистирующем течении БА (ЛПБА) количество потребляемого КН (160,9 DDD/1000/день) увеличилось по сравнению с ЛИБА (54,8 DDD/1000/день). Средние предписываемые дозы были ниже среднетерапевтических (47 мг/сут. для раствора КН и 10,8 мг/сут. — для ДАИ). В среднем за год больной с ЛПБА потреблял 58,9 DDD КН, что соответствует 106 дням лечения. Объем потребления ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) при ЛПБА составлял 82,8 DDD/1000/день, при этом чаще назначались флутиказона пропионат (ФП) и будесонид (Б) (14,4 DDD/1/год и 14,2 DDD/1/год, реже беклометазона дипропионат (БД) (1,6 DDD/1/год). Средние предписываемые дозы всех ИГКС находились в диапазоне низких доз (107,4 мкг; 368,6 мкг и 108,3 мкг). Средняя продолжительность приема составила 79,2 дня для ФП, 57,8 дней для Б и 11,9 дней для БД. Не нашли применения в лечении ЛПБА антагонисты лейкотриеновых рецепторов (6,6 DDD/1000/день). За год пациент потреблял 3,4 DDD монтелукаста, что соответствует 6,8 дням лечения в среднетерапевтической дозе 5 мг в год. При среднетяжелой БА (СТБА) количество потребляемого КН (247,2 DDD/1000/день) увеличилось. За год больной потреблял 90,2 DDD КН (73,2 DDD КН в виде раствора, что соответствует 94,9 дням лечения и 17 DDD КН в виде ДАИ, что соответствует 40,8 дням терапии) в субтерапевтических дозах. Вырос объем потребления ИГКС до 150,1 DDD/1000/день. Чаще назначался ФП (89,1 DDD/1000/день), реже Б (61 DDD/1000/день). Средние предписываемые дозы для ФП находились в диапазоне средних значений (226,3 мкг/сут.), а для Б — низких — 416 мкг/сут. В среднем за год больной со СТБА потреблял 32,5 DDD ФП в виде ДАИ, что соответствует 84,5 дням лечения, и 22,3 DDD Б в виде раствора, что соответствует 78 дням терапии в год. Тяжелая БА (ТБА) характеризовалась наибольшим потреблением ИГКС 332,6 DDD/1000/день, при этом наиболее часто назначался Б (201 DDD/1000/день), реже ФП (131,6 DDD/1000/день). Средние предписываемые дозы всех ИГКС находились в диапазоне средних значений (673 мкг/сут. для Б и 400 мкг/сут. для ФП). В среднем за год больной с ТБА потреблял 73,2 DDD Б, что соответствует 161 дню лечения, и 48 DDD ФП в виде ДАИ, что соответствует 72 дням терапии в год. При ТБА сохранялось высокое потребление МСС — КН (115,6 DDD/1000/день), который использовался в субтерапевтических дозах (60 мг/сут. для раствора КН и 15 мг/сут. — для ДАИ). Объем потребления в пересчете на 1 больного ТБА составил 38,3 DDD/год для КН

в виде раствора, что соответствует 49,8 дням лечения, и 4 DDD/год для КН в виде ДАИ, что соответствует 10,8 дням терапии.

Выводы. Таким образом, отсутствие единой позиции по тактике лечения астмы у детей дошкольного возраста среди международных и национальных согласительных документов создает предпосылки для их разночтений и в большей степени определяет причину недостаточной эффективности лечения астмы у детей до 5 лет.



ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Мирошников А.Е.¹, Хохлов А.Л.¹, Антипова Н.П.²

¹ Ярославская ГМА,

² ГУЗ ЯО Центр СПИД

Введение. Антиретровирусная терапия (АРВТ) является главной составляющей лечения ВИЧ-инфекции. Правильно подобранная АРВТ увеличивает продолжительность и качество жизни и снижает риск передачи ВИЧ другим людям. Такой подход позволяет сохранить возможности выбора антиретровирусных (АРВ) препаратов для последующего лечения, свести к минимуму их токсичность и побочные эффекты, добиться максимальной приверженности лечению и поддержать цели АРВТ.

Цель исследования. Оценить среднюю продолжительность лечения той или иной схемой АРВТ и определить время, через которое проводилась замена препаратов с указанием причин, из-за которых приходилось производить смену АРВ-препаратов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 87 пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и по показаниям принимающие АРВ-препараты. Все лекарственные средства пациенты получали бесплатно в аптеке ГУЗ ЯО Центр СПИД, по приоритетному национальному проекту «Здоровье». Методом анализа медицинской документации определяли среднюю продолжительность лечения больных той или иной схемой АРВТ и в случае смены препаратов определяли время, через которое она проводилась, и анализировали причины, по которым была проведена замена.

Результаты. За время проведения АРВТ у данной группы больных замена препаратов проводилась в 53 (60,92%) случаях, у 34 (39,08%) пациентов замена не проводилась. Основными причинами замены схемы/препаратов являлись: неэффективность предшествующей терапии — 47,17%, отсутствие препарата в аптеке — 30,19%, перерыв в терапии — 9,43%, возникшие побочные эффекты — 7,55%, планируемая/возникшая беременность — 5,66%. Следует отметить, что довольно часто приходилось применять другие препараты из-за отсутствия ранее назначенных в аптеке центра СПИД, даже если они были достаточно эффективны у данного больного, что само по

себе может в дальнейшем уменьшить список альтернативных ЛС и отрицательно сказаться на прогнозе заболевания в будущем.

Неэффективность препаратов (47,17%) обусловлена возникновением геномных мутаций вируса и вынуждает через какое-либо время производить замену препаратов. При возникновении перерыва в лечении (9,43%) также назначались препараты других групп.

В 7,55% случаев пришлось применять другие схемы лечения из-за возникновения серьезных побочных эффектов. Также некоторые АРВ-препараты обладают тератогенным действием, особенно в первом триместре беременности, поэтому их также заменяют на другие (в данном случае в 5,66%). Смена схемы терапии проводилась в среднем через $1,3 \pm 1,12$ года после ее начала. Это, несомненно, очень незначительный срок, учитывая ограниченный на сегодняшний день арсенал АРВ-препаратов. Особо следует обратить внимание на отсутствие препарата в аптеке: из-за этой проблемы смену терапии в среднем проводили через $1,37 \pm 1,02$ года, хотя этого можно было и избежать. При этом в 25% случаев смену проводили всего через несколько месяцев после ее начала.

Заключение. Согласно результатам данного исследования видно, что смена терапии проводится через очень короткий срок и ограничивает выбор препаратов для дальнейшего лечения. При этом отсутствие препарата в аптеке (30,19%) говорит о нерациональной закупке лекарственных средств. Для улучшения прогноза заболевания необходимо правильно рассчитывать потребность пациентов в терапии с учетом тех лиц, которым в ближайшее время планируется начать специфическое лечение. Для оценки эффективности терапии, учитывая наличие резистентных штаммов вируса, рекомендуется проведение тестов на чувствительность к АРВ-препаратам перед началом лечения.



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рыбачкова Ю.В., Хохлов А.Л.

Ярославская ГМА

Введение. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) представляет собой трудную и ответственную задачу. Это связано с многообразием ее клинических проявлений, причин, длительностью заболевания и возрастом больных. При выборе оптимальной медикаментозной терапии определенную клиническую значимость имеет ранее проводимое лечение и степень его интенсивности. Нередко эти моменты затрудняют подбор необходимых лекарственных препаратов и в силу этого увеличивают продолжительность сроков необходимого клинического эффекта от проводимого лечения.

Цель исследования. Изучить эффективность назначенной терапии и ее целесообразность в зависимости от причины ХСН и исходного фона заболевания.

Материалы и методы. Прослежено лечение ХСН у 50 больных в возрасте от 45 до 97 лет. Средний возраст больных 72,3±6,8 лет. Среди обследованных мужчин было 16 (32%), женщин 34 (68%). Длительность заболевания колебалась от 1 года до 15 лет. В 30% случаев продолжительность заболевания составляла около 10 лет. Сроки декомпенсации отличались вариабельностью и колебались от 3 месяцев (50%) до полугода. В большинстве случаев количество госпитализаций в течение года превышало 3 раза (64%). Продолжительность госпитализации колебалась от 11 до 20 дней. Комплекс лечебных мероприятий включал в себя спектр лекарственных препаратов в соответствии с существующими рекомендациями.

Результаты. Для лечения ХСН назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у 86% больных, в том числе периндоприл (34%, средняя доза 5,3±0,7 мг), эналаприл (48%, средняя доза 19,1±4,8 мг), фозиноприл, рамиприл у 2%. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II) у 18%, а именно лозартан (средняя доза 93,75±5,4 мг). У 18% больных данная группа препаратов была назначена ввиду наличия побочных эффектов на ИАПФ (сухой кашель, головная боль), а также положительного клинического эффекта на догоспитальном этапе применения. Одним из обязательных компонентов комплексной терапии наблюдений явилось назначение диуретиков, из них фуросемид (70%, средняя доза 55,7±8,1), верошпирон (66%, средняя доза 38,6±6,3 мг). Кроме того, назначались периферические вазодилататоры (нитроглицерин в 26% случаев). Назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) отмечалось у 82%, из них бисопролол (62%, средняя доза 4,07±0,7 мг), метопролол тартрат (20%, средняя доза 72,5±6,9 мг). БАБ впервые применялись у 40% больных, в остальных случаях были даны рекомендации по приему этих препаратов на догоспитальном этапе, которые больные или не принимали, или принимали нерегулярно. Вместе с тем в комплексной терапии в 20% наблюдений назначались антагонисты кальция. Для лечения сопутствующей патологии применялись диуретики (индапамид, торасемид) в 76% наблюдений, антиаритмические препараты у 10% больных, дигоксин в 26%, статины в 6% случаев, нитраты назначались в 46%, из них изосорбид динитрат в 12%, изосорбид мононитрат в 8%. Эффективность проведенной терапии оценивалась по клиническим данным, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), а также рентгеномониторинга застойных явлений в большом и малом кругах кровообращения. На момент выписки больных из стационара во всех случаях отмечалось уменьшение одышки на 20–30%, периферических отеков, отчетливая тенденция к нормализации артериального давления. В большинстве случаев имело место урежение частоты сердечных сокращений. При ЭхоКГ величина фракции сердечного выброса повышалась на 15–20% от исходного уровня. В период госпитализации летальных исходов не было. После выписки из стационара всем больным были даны рекомендации по продолжению лечения.

Заключение. В целом лечение декомпенсированной ХСН на госпитальном этапе соответствует стандартам лечения. В 100% случаев назначались ИАПФ или АРА. Диуретики, как неотъемлемое звено в лечении ХСН, были назначены более чем в 60% слу-

чаев, предпочтение отдавалось петлевым, калийсберегающим. Периферические вазодилататоры назначались в незначительном проценте случаев. (26%). Дозы БАБ были высокими, в 20% случаев назначался метопролол тартрат, что не соответствовало существующим рекомендациям. Включение в комплексное лечение декомпенсации ХСН антагонистов кальция не всегда является рациональным.



АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЕКОМПЕНСАЦИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рыбачкова Ю.В.

Ярославская ГМА

Введение. В настоящее время отмечается тенденция к нарастанию частоты декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. Причины сложившейся ситуации поливалентны и связаны как с состоянием организма, так и со степенью интенсивности проводимых методов лечения. Несмотря на определенные успехи, летальность при данной патологии остается высокой, а продолжительность жизни не снижается.

Цель исследования. Провести анализ факторов, влияющих на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. Прослежено течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 50 больных в возрасте от 45 до 97 лет. Средний возраст больных 72,3±6,8 лет. Среди обследованных мужчин было 16 (32%), женщин 34 (68%). Декомпенсация ХСН ставилась на основании клинических проявлений, данных электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), рентгеномониторинга застойных явлений в большом и малом кругах кровообращения. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 15 лет. В 30% случаев продолжительность заболевания составляла около 10 лет. Сроки декомпенсации отличались вариабельностью и колебались от 3 месяцев (50%) до полугода. В большинстве случаев количество госпитализаций в течение года превышало 3 раза (64%). Продолжительность госпитализации колебалась от 11 до 20 дней. Инвалидность II группы отмечалась у 19 пациентов (38%), III группы в 4 случаях (8%).

Результаты. Что касается непосредственно кардиальной патологии в развитии ХСН, то клинический анализ показал, что в этом плане доминирующей является гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Частота данной патологии в развитии ХСН достигает 92%. Необходимо отметить преобладание ГБ 3 степени, которая наблюдалась в 74% случаев. Значительное место среди структуры причин ХСН занимает мерцательная аритмия (МА). По нашим данным, ее частота достигает 46%, из них постоянная форма наблюдается в 40%, пароксизмальная в 6% случаев. В 8% декомпенсация ХСН развилась на фоне 3–4 степени митрального стеноза, в 12% аортального стеноза. Постинфарктный кардиосклероз как фактор развития ХСН установлен в 30% случаев.

При оценке ЭхоКГ фракция сердечного выброса колебалась от 32 до 46%. В среднем по отношению к норме снижение данного показателя превышало 35%. Факторы декомпенсации ХСН в ряде случаев установить непросто. Выявлено, что ХСН развивалась в 66% случаев на фоне обострения сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что применяемая на догоспитальном этапе назначенная терапия у половины больных не учитывала индивидуальные особенности, сопутствующую патологию, социальный статус, что привело к обострению ХСН с ее клинической манифестацией. В частности, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) назначались у 35%, блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА II) у 19%. Бета-адреноблокаторы (БАБ) были назначены только у 26% больных, а именно бисопролол у 18% (средняя доза 4,4±0,3 мг) метопролол тартрат у 8% (средняя доза 48,7±2,1). Показаниями для их назначения явились постинфарктный кардиосклероз (22%), гипертоническая болезнь (26%), нарушения ритма сердца (88%). Диуретики принимались у 20% (индапамид, торасемид, верошпирон). Злоупотребление алкоголем, как один из факторов, влияющих на декомпенсацию ХСН, наблюдался только в 8% случаев. В 66% наблюдений появление и прогрессирование ХСН было связано с нерегулярным приемом лекарственных препаратов. По-видимому, целесообразно выделение провоцирующих факторов для прогрессирования ХСН и появления ее декомпенсированных форм. Согласно нашим данным сюда следует отнести острое нарушение мозгового кровообращения (16%) и хронические пневмонии с переходом в хроническую обструктивную болезнь легких (12%). Удельный вес остальных факторов невелик. Прогрессирование заболевания было связано в основном с несвоевременным и недостаточно эффективным лечением.

Заключение. Таким образом, среди факторов, приводящих к декомпенсации ХСН, можно выделить недостатки в лечении на догоспитальном этапе. Прежде всего ИАПФ и АРА назначались не во всех случаях. По-видимому, следует более широко применять БАБ с низких доз с учетом конкретной клинической ситуации. Клинически значимым также является повышение приверженности к лечению ХСН. Кроме того, необходимо более рациональное применение диуретиков. Медикаментозная коррекция должна учитывать течение заболевания в каждом конкретном случае, социальный статус пациентов и степень материальной обеспеченности.



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

Солодухо А.Л.
Ярославская ГМА

Введение. Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения. Показатели заболеваемости сердечно-сосудистой патологией ежегодно

держатся на стабильно высоком уровне. Учитывая значительный удельный вес данной патологии в структуре общей заболеваемости взрослого населения, медико-социальная значимость данной патологии несомненна.

Цель исследования. Сравнить структуру назначений лекарственных препаратов больным, имеющим право на получение медикаментов льготным образом, и пациентов, самостоятельно покупающих ЛС в аптечной сети за полную стоимость.

Материалы и методы. Проведено одномоментное описательное исследование структуры назначения и потребления гипотензивных и антиангинальных ЛС в условиях отдельно взятой городской поликлиники (поликлинике №1 МСЧ ОАО «ЯШЗ» г. Ярославля). Была проанализирована медицинская документация, амбулаторные карты больных, являющихся инвалидами и получавших ЖНВЛС в период времени с 2008 по 2010 гг. включительно, а также больных с аналогичными заболеваниями, самостоятельно покупающих ЛС в аптечной сети за полную стоимость. Данные регистрации выданных льготных рецептов в поликлинике №1 МСЧ ОАО «ЯШЗ» г. Ярославля. Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. При сравнительном анализе двух равнозначных по количеству выборок (100 чел.) было выяснено, что в группе больных, получающих ЛС по федеральной льготе (группа №1), было 59 женщин (59%) и 41 мужчина (41%); средний возраст пациентов 61,4±6,9 лет; средняя длительность заболевания 9,07±6,37 лет. В группе больных, самостоятельно покупающих ЛС в аптечной сети за полную стоимость (группа №2), — 42 мужчины (42%) и 58 женщин (58%); средний возраст пациентов 58,6±7,2 лет; средняя длительность заболевания 8,04±5,12 лет. Пациенты обеих групп наблюдались участковыми терапевтами с диагнозом артериальная гипертензия и имели в анамнезе факт перенесенного острого инфаркта миокарда. В структуре лекарственных назначений преобладали шесть классов препаратов — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, нитроглицерин, фиксированные комбинированные гипотензивные препараты, данная закономерность отмечалась в обеих исследуемых группах. Наиболее часто назначаемыми врачами антигипертензивными средствами являлись: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (27% назначений), диуретики (23,1%), бета-адреноблокаторы (23,4%), блокаторы кальциевых каналов (15,2%). В структуре гипотензивной фармакотерапии преобладало использование комбинированных схем лечения (87,9% врачебных назначений), чаще всего использовалась комбинация препаратов из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков, бета-адреноблокаторов. Базовыми схемами комбинированной антиангинальной терапии служили сочетания бета-адреноблокаторов и нитроглицерина, реже — нитроглицерина и блокаторов кальциевых каналов. Существенных различий в структуре назначения обеих групп выявлено не было. В группе №1 чаще назначались дженерики, в группе №2 — оригинальные препараты.

Заключение. Таким образом, структура врачебных назначений не зависела от того, получал конкретный больной ЛС в льготном порядке или приобретал их в аптечной сети за полную стоимость. Чаще всего назначались стандартные рациональные комбинации медикаментов. Преобладание дженериков в структуре назначения у больных, получающих ЛС льготным образом, объясняется превалированием их в региональном Перечне ЖНВЛС.



ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ НА ОСНОВАНИИ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Сабанов А.В., Голубев Н.А.

Волгоградский ГМУ

Цель исследования. Разработать пути оптимизации фармакотерапии бронхиальной астмы у больных с аффективными расстройствами. Разработать рекомендации по долгосрочному прогнозированию затрат на лекарственные средства, исходя из анализа данных ТФОМС в Волгоградской области.

Материалы и методы. С помощью агрегации данных ТФОМС в Волгоградской области по заболеваемости органов дыхания лиц старше 18 лет за последние 5 лет проводилась оценка интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости, а также затрат на фармакотерапию соответствующих заболеваний. Для каждого из них рассчитывался показатель комплексной оценки потребления лекарственного препарата по следующей формуле: $K = \sum (E_i P_i Z_i)^n T_p$, где: n — число заболеваний, при которых может применяться данный препарат; E_i — коэффициент, зависящий от эффективности его применения для лечения данного заболевания; P_i — коэффициент, величина которого зависит от наличия лекарственного средства в схемах лечения, рекомендациях и формулярах; Z_i — прогноз заболеваемости на следующий год. Далее определялась усредненная стоимость лекарственной терапии. Для выявления тревожно-депрессивных расстройств у больных бронхиальной астмой было проведено анкетирование врачей общего профиля с помощью разработанного опросника. Далее было изучено психологическое состояние больных бронхиальной астмой при помощи опросников — госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Результаты. В структуре общей заболеваемости болезни органов дыхания занимали второе место (14,8%) после болезней органов сердечно-сосудистой системы. Уровень заболеваемости бронхиальной астмой составил 0,7% в год. Показатели носили нелинейный характер. Сопоставляя данные о приросте заболеваемости и стоимости затрат на лечение, был

выявлен больший рост последних. Наименьшим различие сравниваемых показателей отмечалось при лечении пациентов с заболеваниями органов дыхания в условиях амбулаторно-поликлинического звена (0,6%). В условиях стационара различие достигало 1,4%. Анкетирование врачей показало, что 92,6% из них в своей практике встречали больных бронхиальной астмой, у которых выявлялось наличие аффективных расстройств. Однако диагноз тревожно-депрессивного расстройства выставляли только лишь 29% опрошенных врачей. 70% врачей-терапевтов, которые ставили диагноз депрессии, имели 1-ю или высшую квалификационную категорию. Несмотря на то что 84,6% врачей признали целесообразность дополнительно к базисной терапии назначение антидепрессантов, лишь 38,1% назначали подобные препараты. При этом самыми распространенными группами используемых препаратов являлись трициклические антидепрессанты (31,3%) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (28,1%). По результатам опросников HADS и BDI среди больных бронхиальной астмой средней степени тяжести тревожно-депрессивные расстройства встречались в 74,3% случаев. По данным шкалы BDI наиболее часто (65,7%) выявлялась легкая депрессия (10—15 баллов) и умеренная (16—19 баллов). На основании шкалы HADS среди пациентов, имеющих аффективные нарушения, 82,4% имели клинически выраженную тревогу или депрессию.

Заключение. На основании данных ТФОМС о заболеваемости и осуществленных затратах на лечение с помощью моделирования возможно прогнозировать уровень затрат на предстоящее лечение бронхиальной астмы и сопутствующих ей заболеваний с поправкой роста заболеваемости и инфляционных процессов. Анкетирование врачей-терапевтов выявило наличие проблем диагностики и коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с бронхиальной астмой. Базисная фармакотерапия бронхиальной астмы в реальной клинической практике оказывается часто недостаточной как в отношении основного заболевания, так и при коррекции сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств.



ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Смусева О.Н., Ю.В.Соловкина

Волгоградский ГМУ

Введение. Основным методом мониторинга неблагоприятных побочных реакций (НПР) в работе служб лекарственной безопасности всех стран мира является метод спонтанных сообщений (МСС). Проведенные нами исследования выявили ряд недостатков этого метода: низкая сообщаемость о НПР, недостаточное качество заполнения карт-извещений, крайне низкий уровень регистрации специфических побочных реакций.

Цель исследования. Определить мнение практических врачей о необходимости мониторинга НПР и выявить причины недостаточной активности врачей при выявлении и регистрации НПР.

Материалы и методы. В Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Волгоградской области была разработана анкета, состоящая из 16 вопросов, с помощью которой был проведен анонимный опрос врачей стационарных и амбулаторных лечебных учреждений Волгограда и Волгоградской области.

Результаты. Было получено и обработано 140 анкет врачей различных специальностей. Наибольшее количество опрошенных вошло в возрастную группу от 31 до 50 лет (47,14%). Стаж работы большинства анкетированных превысил 10 лет (68,57%). На вопрос «Выявляли ли Вы НПР на лекарственные средства?» положительно ответили 85% врачей. Всегда указывают факт НПР в истории болезни 65,71% опрошенных, никогда — двое (1,43%). Опрошенные отметили, что наиболее часто они выявляли НПР при применении антибактериальных препаратов (48%), НПВС (25%), гормональных препаратов (8%). Чаще всего регистрировались аллергические реакции (38,17%), НПР со стороны желудочно-кишечного тракта (36,02%), со стороны печени (9,14%). 53,33% опрошенных обращаются к инструкции назначенных ими лекарственных средств (ЛС), когда назначают препарат впервые, 40,67% — при каждом назначении, 4,66% — в случае возникновения НПР. 91 врач (65%) обращает внимание на все разделы инст-

рукции; самыми «популярными» среди остальных врачей стали такие разделы инструкции, как «Противопоказания» (22,08% ответов), «Побочные действия» (18,83%), «Режим дозирования» (18,18%). О существовании Федерального центра мониторинга безопасности ЛС знало 73 врача (52,14%), Регионального центра — 63 (45%). 121 врач (86,43%) считает важным выявление и регистрацию НПР. О необходимости заполнения карты-извещения о подозреваемой НПР знали 68 врачей (48,57%), однако 77,14% анкетированных признались, что не заполнили ни одной карты-извещения за всю врачебную практику. 18 врачей (12,86%) заполнили 1—10 извещений о подозреваемой НПР, 7 (5%) — более 10 извещений. На вопрос «С чем, по Вашему мнению, связана низкая активность врачей по заполнению карт-извещений о предполагаемых НПР?» наиболее часто звучали: «низкая осведомленность о проблеме НПР» — 35,5% ответов, «и так много бумажной работы» — 22,5%, «сомневаются, что это действительно НПР» — 17%.

Заключение. Проведенное анкетирование позволило определить в целом позитивное отношение врачей к проводимой работе по выявлению и регистрации НПР, желание по содействию при мониторинге НПР. Проведение мероприятий по ликвидации низкой осведомленности о проблемах НПР, усилению взаимодействия между практикующими врачами и сотрудниками центров мониторинга безопасности ЛС позволит повысить сообщаемость о НПР и избежать ошибок при выявлении и регистрации НПР.



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

СОСТАВ И ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОМАШНЕЙ АПТЕЧКИ

Кетова Г.Г., Варганова Е.А.

Клиника ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

Введение. В последние годы увеличивается объем безрецептурных продаж лекарств. В глазах современного общества лекарственные средства (ЛС) приобретают свойства товара, но при этом большинство потребителей не могут осознать возможный риск, связанный с его применением.

Цель исследования. Изучить состав и принципы формирования домашней аптечки. Выявить, за счет чего формируется известность лекарства, как складывается мнение потребителя о качестве того или иного препарата.

Материалы и методы. В анкетировании принимали участие 131 человек в возрасте от 18 до 85 лет, из них 68% — женщины, 32% — мужчины. Средний возраст составил 37 лет. Была разработана анкета и по ней проведен опрос пациентов на дому.

Результаты. Практически все респонденты, участвовавшие в опросе, ответили, что читают инструкции по применению лекарственных препаратов, и если на препарат указано много нежелательных побочных действий, то половина из них

все же стала бы его принимать. У трети респондентов наблюдались аллергические реакции на ЛС.

97% респондентов правильно указали показания к назначению ЛП в своих аптечках. В 80% случаев препараты были приобретены аптеках без рецепта. Среднее число ЛС в аптечках составило 19,1.

Наблюдались особенности распределения и приобретения ЛС в аптечках разных возрастных групп. Так, наиболее частыми причинами приема лекарственных препаратов в возрастной группе от 18 до 30 лет являлись ОРЗ и головная боль (42 и 31%, соответственно). Приобретая ЛП, анкетированные ориентировались в первую очередь на качество препарата (61%) и на советы аптечного работника (каждый третий). По мнению респондентов, в развитии НРЛ в наибольшей степени виновными были фармкомпании (47%) и сам ЛП (31%), в меньшей степени врач — 12%, пациент и работники аптеки (по 8 и 2%, соответственно).

В возрастной группе от 31 до 45 лет по-прежнему самыми частыми причинами приема ЛП остались ОРЗ и головные боли. При покупке лекарств больше обращалось внимание на более низкую цену препарата (с 2% в предыдущей группе до 7% в этой). На советы провизора, напротив, обращалось внимание в 2,5 раза реже (с 35 до 13%). В 3 раза возросло потребление антигипертензивных средств (14%). На взгляд респондентов, в наибольшей степени виновными в развитии НРЛ являлись

фармкомпания (39%), лекарственный препарат (36%) в меньшей степени — пациент (18%) и врач (7%).

В группе от 46 до 60 лет увеличился прием антигипертензивных средств — здесь их принимал каждый четвертый. Респонденты еще меньше стали интересоваться качеством препарата, а при выборе препарата ориентировались на более низкую цену (15%) и советы аптечных работников (33%). Наиболее виновными в развитии НРЛ анкетированные по-прежнему считали лекарственный препарат (40%) и фармкомпанию (37%), менее — врача (12%), пациента (9%) и аптечного работника (2%). 61 год и старше. Применение антигипертензивных средств здесь было максимальным (45%). Почти в равной степени в развитии НРЛ респонденты считали ЛП (27%), фармкомпанию, пациента (по 22%), врача 19%; аптечных работников считали виновными в 10% случаев.

Заключение. Мнение потребителя о качестве и возможности использования того или иного препарата происходит в результате анализа информации, получаемой потребителем из различных источников и личного опыта.



ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лаврентьева Л.И., Куликова О.А., Желткевич О.В.
Ярославская ГМА

Введение. В настоящее время для фармацевтического рынка РФ характерно постоянное расширение и углубление ассортимента лекарственных препаратов (ЛП). В связи с этим изменяется и структура потребления ЛП населением.

Поскольку каждый конкретный регион имеет характерные для него особенности лекарственного потребления, исследование изменений регионального фармацевтического рынка становится объективно необходимым для формирования рационального ассортимента аптечных организаций.

Цель исследования. Сравнительный анализ потребления ЛП на фармацевтическом рынке Ярославской области в период с 2006 по 2010 г.

Материалы и методы. Исходной информацией выступали отчеты 40 аптечных организаций Ярославской области по поступлению ЛП. В ходе исследования использовались методы маркетинговых исследований, группировки, сравнения и математической статистики.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что в целом объем закупок ЛП аптечными организациями Ярославской области в 2010 г. по сравнению с 2006 г. вырос в 1,86 раз в суммовом выражении и на 17,3% по количеству упаковок. Обновление ассортимента ЛП по торговым наименованиям в целом за 5 лет составило 17%.

Анализ изменения закупок рецептурных и безрецептурных ЛП, а также отечественных и импортных препаратов представлен в *таблице*.

ТАБЛИЦА Сравнительный анализ закупок ЛП в аптечных организациях

Группа ЛП	Доля в натуральном выражении, %	
	2006	2010
Рецептурные	20,8	27,8
Безрецептурные	79,2	72,2
Импортные	31,1	35,4
Отечественные	69,9	64,6

Как видно из *таблицы*, в 2010 г. доля потребления рецептурных ЛП увеличилась по сравнению с 2006 г. на 7% и составила 27,8%. Доля отечественных ЛП в натуральном выражении значительно превышает объем закупок импортных ЛП. Выявлен рост потребления импортных ЛП в 2010 г. на 4,3%. На протяжении всего исследуемого периода объем закупок аптечными организациями генерических ЛП в 2 раза превышал потребление оригинальных ЛП.

Пятерка лидеров — групп ЛП по АТХ-классификации за исследуемый период в натуральном выражении не изменилась. В нее вошли ЛП для лечения нервной системы, ЛП, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ, ЛП для лечения респираторной и сердечно-сосудистой систем, а также дерматологические ЛП. При этом объем потребления ЛП для лечения сердечно-сосудистой системы снизился на 8%, тогда как доля остальных групп в среднем выросла на 2–3%.

Проведенное исследование показало, что изменилось потребление ЛП различных ценовых категорий. Объем закупок аптечными организациями ЛП с ценой до 50 руб. снизился по сравнению с 2006 г. на 11% и составил 67,9%. При этом на 6,6% увеличилось потребление ЛП с ценой от 50 до 150 руб. и составило 19,6%. Также в 2,1 раза увеличилась доля ЛП с ценой от 150 до 300 руб. (9,6%).

Заключение. Таким образом, выявленные в ходе исследования изменения потребления ЛП на региональном фармацевтическом рынке могут быть использованы при оптимизации ассортимента аптечных организаций.



АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИНАНСОВЫХ РЕСУРСОВ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лопухова В.А.
Волгоградский ГМУ

Введение. Бронхиальная астма (БА) является заболеванием, для которого характерны высокие прямые и не прямые затраты на лечение. Необходимость рационального использования ресурсов здравоохранения требует внедрения оптимальных подходов к расходованию выделяе-

мых средств. По данным отечественного исследования социально-экономических последствий БА установлено, что в структуре расходов на данное заболевание в РФ, помимо затрат на оказание социальных услуг, оплату пособий по инвалидности и листов нетрудоспособности пациентов, значительный вклад составляют расходы на оказание срочной помощи и стационарное лечение пациентов в связи с обострением заболевания или ухудшением течения, обусловленным недостаточно эффективной терапией.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа структуры расходов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) на обеспечение больных БА лекарственными средствами (ЛС) за 2004–2009 г. для определения тактики выбора оптимальных путей управления качеством лечебного процесса.

Материалы и методы. Проведен частотный анализ назначенной фармакотерапии БА, анализ стоимости противоастматической терапии, ABC-анализ структуры расходов ЛПУ на ЛС, применяемые при лечении больных БА. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Для статистической обработки данных применялись методы описательной статистики.

Результаты. В результате ABC-анализа все препараты 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, в группу «В» — до 15%, а группу «С» составили препараты, на которые расходуется не более 5% финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение. ABC-анализ позволил определить распределение финансовых затрат в ЛПУ региона на приобретение ЛС, применяемых при фармакотерапии БА. В 2004 г. в областной больнице категорию «А» составили 9 ЛС, в 2009 г. — 8 ЛС, из них количество жизненно важных ЛС достоверно увеличилось с 67 до 87% ($p < 0,05$). В 2004 г. в стационаре городского уровня категория «А» была представлена 7 ЛС, в 2009 г. — 9 препаратами, из них доля жизненно важных ЛС достоверно увеличилась с 57 до 78% ($p < 0,05$). При качественном анализе потребления ЛС установлено, что в обоих исследуемых ЛПУ в 2009 г. присутствуют только три ЛС: симбикорт, серетид и теофиллин, относящиеся к категории «А». Интенсивность применения комбинированных ЛС не превышала 20 DDD/100 койко-дней в обоих стационарах. При этом пролонгированные препараты теофиллина вошли в число наиболее часто применяемых ЛС (величина DDD/100 койко-дней > 30). Вместе с тем такие препараты, как беротек, беродуал (в областной больнице), пульмикорт, верапамил, преднизолон (в городской больнице) вошли в категорию высокой степени затрат на лекарственное обеспечение больных БА.

Заключение. Таким образом, совершенствование лекарственного обеспечения в ЛПУ необходимо начинать с анализа имеющихся ресурсов, эффективное и рациональное перераспределение которых позволит в значительной степени повысить качество оказания медицинской помощи больным БА.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ЛПУ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

Ноздрякова Н.Е.

Главный клинический фармаколог МЗ Забайкальского края, руководитель Центра неблагоприятных побочных реакций

«Недостаточно только иметь хороший разум, главное — это хорошо применять его»

Р.Декарт

Введение. Совсем недавно, всего чуть более 10 лет назад, здравоохранение России лихорадило отсутствием бюджетов на приобретение самого необходимого, в т.ч. и лекарственного обеспечения. Пациенты пакетами несли на госпитализацию растворы, таблетки, упаковки препаратов и бинты. Прошло немало времени, здравоохранение в целом вступило в эпоху стандартизации, модернизации, но как изменился вопрос лекарственного обеспечения в ЛПУ. В течение 2010 г. в Забайкальском крае изучала вопросы фармакотерапии и лекарственного обеспечения ЛПУ рабочая группа формулярной комиссии. В составе группы главный клинический фармаколог министерства, клинические фармакологи ЛПУ, врач-эксперт страховой компании и сотрудник ТФОМСа. Регулярно, раз в месяц группа проводила контрольные проверки не только на соответствие лекарственного ассортимента основному Перечню Территориальной программы государственных гарантий Забайкальского края, но и соответствие оказания лекарственной помощи стандартам лечения.

Цель исследования. Провести анализ рациональности закупаемого ассортимента в ЛПУ Забайкальского края в соответствии с нормативными документами.

Материалы и методы. Анализ материальной ведомости аптек стационаров за 2009 г., листы назначения пациентов ЛПУ.

Результаты. За период 2010 г. рабочей группой формулярной комиссии было проведено более 18 контрольных проверок закупаемого ассортимента в ЛПУ. В результате проведенного анализа материальной ведомости аптек стационаров за 2010 г. было выявлено, что от 17–20% ассортимент аптек составляют препараты, не входящие в ТПГТ и стандарты лечения. Было выявлено приобретение устаревших, с сомнительной эффективностью лекарственных препаратов, а порой и БАДов.

Заключение. Несмотря на наличие достаточной нормативной базы, регламентирующей вопросы лекарственного обеспечения в лечебных учреждениях, наличие распоряжений о перечнях жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Территориальной программы государственных гарантий Забайкальского края и т.д., рациональность закупок в ЛПУ Забайкальского края оставляет желать лучшего. Кто должен отслеживать ассортимент аптеки? Вот вопрос, который не может разрешить даже время. Начмед, заведующая аптекой или все-таки клинический фармаколог? Для меня это давно стало очевидным, а для других?



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ДЖЕНЕРИКОВ ЦЕТИРИЗИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕ

Разваляева А.В., Некрасова Е.Е., Разваляева О.В.
Волгоградский ГМУ

Введение. При плохом контроле над симптомами хронической крапивницы (ХК) увеличивается потребность в медицинской помощи, как амбулаторной, так и стационарной, что ведет к повышению общих затрат на лечение. В таком случае проведение фармакоэкономического анализа позволит достичь максимальной выгоды от имеющихся ресурсов путем оценки эффективности применения различных лекарственных препаратов.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с ХК на основании данных сравнительного изучения клинической и экономической эффективности терапии препаратами цетиризина различных компаний-производителей.

Материалы и методы. Был выполнен фармакоэкономический анализ методом «затраты — эффективность». Учитывались прямые медицинские и немедицинские, непрямые затраты. В качестве показателя эффективности оценивалось число бессимптомных дней. В исследовании использовались 5 наиболее распространенных торговых марок цетиризина (зиртек (З), UCB Farchim; зодак (Зо), Zentiva; парлазин (П), Egis Pharmaceuticals; цетрин (Ц), Dr. Reddy's; цетиризин ГЕКСАЛ (ЦГ), Hexal AG).

Результаты. Наименьшие общие затраты были зафиксированы при терапии Зо (14588 руб.). Наибольшие расходы были связаны с назначением ЦГ (131124,2 руб.). На фоне терапии З, Зо и Ц все расходы были связаны только с проведением базисной противоаллергической терапии. На фоне приема П и ЦГ присутствовала потребность в дополнительной медицинской помощи (амбулаторной, стационарной) и отмечался рост прямых медицинских затрат и появление прямых немедицинских и непрямых затрат.

Для расчета инкрементальных затрат и результатов исследуемые препараты были ранжированы по эффективности от наименее эффективного: зодак (КСЕ=0,95), цетиризин ГЕКСАЛ (КСЕ=7,28), цетрин (КСЕ=0,75), парлазин (КСЕ=1,0), зиртек (КСЕ=2,53). В качестве альтернативы была принята наименее эффективная терапия, для которой коэффициент затратной эффективности и эффективности прибавочных затрат был одинаков, т.к. ее сравнивают с альтернативой отсутствия вмешательства. В результате проведенного анализа терапия препаратами зодак, цетиризин-гексал и парлазин была признана нерациональной вследствие меньшей эффективности на фоне сравнительно больших расходов.

При сравнении терапии оригинальным препаратом зиртек с альтернативой цетрина было установлено, что терапия зиртеком, обладая наилучшей эффективностью, является более затратной на одну единицу эффекта (стоимость единицы дополнительного эффекта составляет 242,1 руб.).

Заключение. Проведя сравнительный анализ затратной эффективности, мы установили, что лучшие результаты с точки

зрения экономической эффективности демонстрирует терапия цетрином. При его применении наблюдалась наименьшая средняя стоимость бессимптомного дня (22,5 руб.) и дополнительного бессимптомного дня (11,1 руб.). Однако при применении оригинального препарата зиртек отмечалась наилучшая клиническая эффективность — максимальное число бессимптомных дней (1030).

Выбирая лучшую альтернативу между зиртеком и цетрином, следует учитывать имеющиеся средства. При ограниченном бюджете преимущество будет у препарата цетрин. При достаточном бюджете, а также у части пациентов с тяжелыми формами ХК целесообразно назначать терапию оригинальным препаратом зиртек. Препараты зодак, цетиризин ГЕКСАЛ и парлазин также доказали терапевтическую эффективность в отношении симптомов ХК, однако предпочтительнее их назначать при легких формах течения заболевания.



ЛИМФОМА ХОДЖКИНА В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОПОРОЗОМ — ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Рощепкин В.В., Шелехова Т.В., Лучинина Е.В.,
Богословская С.И., Леванов А.Н.,
Белова И.М., Зайцева М.Р.
Саратовский ГМУ

Введение. У больных с лимфомой Ходжкина отмечается высокая регистрация остеопороза, проявляющегося выраженным болевым синдромом в костях, снижением минеральной плотности костной ткани при ультразвуковой денситометрии, повышением уровня маркеров костной резорбции в плазме крови и снижением уровня маркеров костеобразования. Эти изменения активности костного ремоделирования нуждаются в фармакологической коррекции.

Цель исследования. Определить из трех предложенных антиостеопоротических препаратов наименее затратный и наиболее эффективно уменьшающий остеопоротические изменения костной ткани.

Материалы и методы. Были обработаны и проанализированы результаты обследования 112 больных, страдающих лимфомой Ходжкина с зарегистрированным остеопорозом, из них: 63 — мужчины и 49 — женщины, находящихся на стационарном лечении в Клинике профпатологии и гематологии СГМУ. Сравнивались 3 антирезорбтивных препарата: миакальцик (фирмы Novartis, Швейцария, назальный спрей), остеогенон (фирмы Pierre Fabre, Франция) и бондронат (фирмы Roche Diagnostics GmbH, Германия). Для фармакоэкономического анализа выбран метод «затраты-эффективность», т.к. эти 3 препарата отличаются по эффективности и по стоимости, а также имеют различную кратность и схему назначения. Сравнение препаратов проводилось в четырех группах пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина:

1 группа — 31 человек получали миакальцик (назальный спрей) в дозе 200 МЕ/сут. в течение 2 месяцев с 2-месячным пе-

перывом в интермиттирующем режиме на протяжении 1 года; 2 группа — 27 человек получали остеогенон в дозе 1660 мг (2 таб.) 3 раза в день в течение 2 месяцев с 2-месячным перерывом в интермиттирующем режиме на протяжении 1 года; 3 группа — 29 человек получали бондронат в дозе 1 мг/мл 1 раз в месяц в/в капельно на физрастворе 500 мл в течение года; 4 группа — 24 человека получали стандартную схему лечения лимфомы Ходжкина.

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

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

Цены на лекарственные препараты соответствуют данным прайс-листа на сайте крупнейшего национального дистрибьютора лекарственных средств компании «Протек» www.protek.ru. При статобработке полученных результатов использовались общепринятые параметрические методы: χ -критерий для анализа нормальности распределения и t-критерий Стьюдента.

Результаты. При использовании препарата миакальцик удалось достигнуть повышения показателя Т-критерия в среднем на 2,7 SD, т.е. минеральная плотность костной ткани повысилась на 60%; остеогенона в дозе 1660 мг 3 раза в день — в среднем на 1,9 SD, т.е. на 42,2%; бондроната в дозе 1 мг/мл 1 раз в месяц — в среднем на 2,3 SD, т.е. на 52,3%. У всех больных в группах наблюдалось повышение активности костного ремоделирования.

В 4 группе у всех 24 пациентов наблюдалось ухудшение в состоянии костной ткани (понижение минеральной плотности костной ткани) в среднем на 0,5 SD, т.е. на 11,4%.

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

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

Итого: 44 руб., т.е. полная стоимость введения бондроната составляет: 3869 руб. (стоимость 1 ампулы + стоимость услуг и расходных материалов).

Все остальные прямые и косвенные затраты не принимались во внимание, т.к. они были идентичны в четырех исследуемых группах больных — больные получали стандартные схемы полихимиотерапии на протяжении всего периода исследования. Поскольку затраты и результаты совпадали по времени, необходимость в дисконтировании не возникла.

Анализ «затраты-эффективность»: курсовая стоимость лечения миакальциком составляет 31400,46 руб., при этом эффективность препарата составила в среднем 2,7 SD (60%); курсовая стоимость лечения остеогеноном составляет 19656 руб., и его эффективность — 1,9 SD (42,2%); курсовая стоимость лечения бондронатом составляет 47085 руб., и его эффективность — 2,3 SD (52,3%).

Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле:

$CER = C / Ef$, где

CER — коэффициент эффективности затрат;

C — стоимость курсового применения препарата;

Ef — эффективность лечения.

Показатель «затраты-эффективность» составил:

для миакальцика: $CER_{M-к} = 31400,46 / 2,7 = 11629,8$ (руб. на единицу эффективности — SD);

для остеогенона: $CER_{Oc-н} = 19656 / 1,9 = 10345,26$ (руб. на единицу эффективности — SD);

для бондроната: $CER_{б-ат} = 47085 / 2,3 = 20471,7$ (руб. на единицу эффективности — SD).

Заключение. Из полученных расчетов видно, что из предложенных препаратов эффективность миакальцика выше, однако препарат остеогенон более выгоден с точки зрения «затраты/эффективность» по сравнению с миакальциком и бондронатом и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии остеопороза при лимфоме Ходжкина.



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Светлый Л.И.

Курский ГМУ

Введение. В РФ наблюдается высокая заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По данным крупных фармакоэпидемиологических исследований, за последние 10 лет было выявлено, что среди госпитализированных пациентов преобладают больные с III—IV ФК ХСН по NYHA. Особую важность представляет проблема фармакотерапии больных с декомпенсацией ХСН в условиях стационара, т.к. именно среди этих больных отмечаются самые высокие показатели смертности, а для терапии обычно одновременно назначаются большое число ЛС. Кроме того, лечение этих больных в стационаре связано с большими бюджетными расходами, а частота госпитализаций и средние сроки пребывания в стационаре в РФ значительно превышают аналогичные показатели для западных стран. Остаются также недостаточно изученными и экономические аспекты фармакотерапии у больных ХСН в стационаре.

Цель исследования. Определение удельной частоты применения лекарственных средств (ЛС) у больных хронической сердечной недостаточностью III—IV функционального класса по NYHA по трем основным классам: жизненно важные (V), не-

обходимые (Е) и необязательные (N) и доли препаратов различных категорий в структуре расходов стационаров Курского региона.

Материалы и методы. Проведен VEN-анализ на основе ретроспективной оценки 197 историй болезни больных ХСН III—IV функционального класса по NYHA в условиях стационара за 2009—2010 гг.

Результаты. При анализе данных 247 историй болезни четырех стационаров региона и определении доли препаратов различных категорий VEN в структуре назначений (доля от общего числа назначений) выявлено, что наибольшее количество жизненно важных ЛС применялось в областной клинической больнице (ОКБ) — 36%, на долю необходимых препаратов приходилось 43% наименований, и категорию необязательных ЛС составило наименьшее количество — 21% препаратов, что почти в 2 раза меньше по сравнению с отделенческой больницей на станции Курск ОАО «Российские железные дороги» (ЖДБ), в которых число необязательных ЛС превышало долю как жизненно важных, так и необходимых препаратов. Следует отметить, что в БСМП число жизненно важных ЛС и необходимых препаратов было одинаковым — 32%. Наименьшее количество жизненно важных ЛС применялось в ЦРБ — около 29%. По числу необходимых препаратов, применявшихся в ЖДБ и ЦРБ, эти ЛПУ отличались на 34 и 40% соответственно, а также по количеству необязательных ЛС на 29 и 31% соответственно. Различия в затратах на приобретение ЛС категории V в различных стационарах оказались существенными — от 53 (ЦРБ) до 45% (БСМП), категории E от 51 (БСМП) до 37% (ЦРБ), в то время как расходы на приобретение ЛС категорий N (от 6% ОКБ до 27% ЖДБ) отличались в разных стационарах в 2—4,4 раза.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ показал, что между стационарами различного уровня, оказывающими медицинскую помощь больным ХСН, имеются существенные различия в качестве фармакотерапии, структуре расходов на приобретение ЛС. Внедрение данных методов в практическую работу лечебно-профилактических учреждений позволит направить основные средства на приобретение жизненно важных препаратов, а за счет сокращения использования малоэффективных ЛС уменьшить расходы.



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНОСИНОСИТА У ДЕТЕЙ

Сидорина К.А., Циглер О.А.,
Рогозина Ю.С., Расулова Ф.Ш.

Кафедра педиатрии лечебного факультета

Введение. В настоящее время в лечении аллергического риносинусита (АР) применяется обширный перечень лекарственных средств: противовоспалительные — глюкокортикостероидные гормоны, кромоны.

Ведущая роль хронического воспаления обозначает необходимость выбора базисной противовоспалительной терапии, в которой основное место отводится глюкокортикостероидам.

Цель исследования. Провести анализ стоимости лекарственной терапии аллергического риносинусита назальными глюкокортикостероидами.

Материалы и методы. Исследована группа пациентов в возрасте от 5 до 16 лет численностью 50 человек с диагнозом: аллергический риносинусит сезонный персистирующий, интермиттирующий, средней и тяжелой степени, в сочетании с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения. Были изучены: истории болезни, формы 112, кровь на иммуноглобулин E, риноцитограмма, фармакоэкономический анализ проводился с определением показателя СЕА—соотношения затраты/эффективность при лечении различными топическими глюкокортикостероидами курсом 3—6 месяцев.

Результаты. Установлено, что препараты этой группы эффективно контролируют симптомы аллергического риносинусита, улучшают качество жизни и снижают частоту обострений заболевания вне зависимости от возраста больных. Применение таких препаратов, как авамис и назарел, является наиболее оправданным с точки зрения средних уровней затрат на терапию в течение 3 месяцев, а также с учетом их высокого профиля безопасности. Отмечена высокая частота контаминации бактериальной флорой при длительной терапии топическими стероидами, что проявляется хроническим микробно-воспалительным процессом в пазухах. Выявлен высокий уровень стероидофобии: более 80% родителей негативно относятся к назначению топических стероидов.



ДИНАМИКА РЕАЛИЗАЦИИ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ГОРОДЕ ХАБАРОВСКЕ

Соболева М.С., Слободенюк Е.В., Амелина И.В.
Дальневосточный ГМУ

Введение. Заболеваемость артериальной гипертензией и смертность от ее осложнений остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения Хабаровского края. Реализация лекарственных средств (ЛС) является объективным показателем внедрения действующих стандартов и рекомендаций в медицинскую практику.

Цель исследования. Проведение фармакоэкономического анализа регионального фармацевтического рынка ЛС для лечения артериальной гипертензии.

Материалы и методы. ABC-анализ данных о реализации ЛС 2005—2009 г. в аптечных учреждениях г. Хабаровска. Определение доли 5 основных классов антигипертензивных ЛС и анализ динамики их продаж.

Результаты. Сумма реализации всех антигипертензивных средств была принята за 100%. Доля продаж упаковок антагонистов кальция среди других составила в 2005 г. — 7,7% и постепенно возрастала, достигнув в 2009 г. — 8,8%. В структуре реализации в денежном выражении этот показатель снизился с 12,8% в 2005 г. до 10,3% — в 2009 г.

Класс ингибиторов АПФ на сегодня по-прежнему остается наиболее востребованным на региональном фармацевтическом рынке. Доля продаж от количества упаковок с 35,1% в 2005 г. увеличилась до 38% в 2009 г., при этом их часть в реализации (в рублях) в 2005 г. составила 35,3%, но к 2009 г. снизилась до 32,2%. Сложившаяся тенденция, вероятно, обусловлена появлением большого количества более дешевых и доступных генерических препаратов.

В связи с появлением новых и совершенствованием уже используемых в медицинской практике β -адреноблокаторов, доля реализации упаковок этого класса оставалась стабильной на протяжении последних 5 лет: 2005 и 2009 г. — 15,8%, а доходность их продаж среди препаратов для лечения гипертонии увеличилась с 17,1% в 2005 г. до 20,6% в 2009 г., что можно объяснить внедрением на фармацевтический рынок более селективных, но и более дорогих препаратов.

Мочегонные препараты также являются одними из наиболее назначаемых антигипертензивных ЛС. Их доля в реализации от количества упаковок за последние 5 лет колебалась: от 18,5% в 2005 г. до 19,5% в 2006 г., но к 2009 г. — снизилась до 18,8%. При этом их часть от реализации в денежном выражении снизилась с 19,9 до 15,7%. Изменения показателей не велики, но в пределах одного класса ЛС являются значительными.

Блокаторы рецепторов ангиотензина — класс препаратов, который относительно недавно позиционируется на региональном фармацевтическом рынке, но доля от количества проданных упаковок постоянно растет с 0,08% в 2005 г. до 0,88% в 2009 г. А их часть от реализации увеличилась от 0,58% в 2005 г. до 2,56% в 2009 г. Полученные данные показывают перспективность этой группы ЛС.

Доля продаж упаковок фиксированных комбинаций с 18,1% в 2005 г. снизилась до 14,7% в 2009 г. Но при этом данный показатель в реализации увеличился с 11% в 2005 г. до 14,5% в 2009 г. Полученные данные говорят о перераспределении показателя емкости рынка между различными классами фиксированных комбинаций.

Заключение. Показатель продаж антигипертензивных ЛС в натуральном выражении в течение последних 5 лет повысился у основных 5 классов, при этом доля реализации в денежном выражении ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, мочегонных препаратов снижалась. На основе полученных данных можно сделать вывод об увеличении количества назначений исследуемых групп, но предпочтение отдается более доступным по цене ЛС.



МОНИТОРИНГ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЖНВЛС ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, В ЯРОСЛАВЛЕ

Солодухо А.Л., Хохлов А.Л.

Ярославская ГМА

Введение. Болезни системы кровообращения ежегодно занимают первое место среди причин инвалидности взрослого населения как в Ярославской области, так и на всей территории РФ. В связи с этим актуальность своевременного лечения и адекватного выбора современных лекарственных средств (ЛС) несомненна.

Цель исследования. Изучить структуру лекарственных назначений пациентам, страдающим болезнями системы кровообращения, признанных инвалидами и имеющих право на получение медикаментов льготным образом.

Материалы и методы. Проведено одномоментное описательное исследование, включающее в себя 2 этапа. На первом были проанализированы годовые отчеты ФГУ «ГБ МСЭ по Ярославской области» за 2008—2010 гг. (форма №7-собес). На втором — амбулаторные карты больных, являющихся инвалидами и получавших жизненно важные и необходимые лекарственные средства (ЖНВЛС) в период времени с 2008 по 2010 г. включительно, а также данные регистрации выданных льготных рецептов в поликлинике №1 МУЗ МСЧ ОАО «ЯШЗ» г. Ярославля. Обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных статистических методов.

Результаты. В структуре общей инвалидности Ярославской области болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию (2008 г. — 37,7%; 2009 г. — 37,1%; 2010 г. — 37,%). Из них лиц молодого трудоспособного возраста (от 18 до 44 лет) — за прошедшие 3 года — 2008, 2009, 2010 гг. — 4,5%; 7,4%; 6,0% соответственно. Больных в возрасте от 45—54 лет (женщины) и 45—59 лет мужчины (37,7%; 39,8%; 38,5%). Пациентов старше 55 лет (женщины) и мужчины старше 60 лет (67,8%; 52,8%; 55,5%). В поликлинике №1 МУЗ МСЧ ОАО «ЯШЗ» г. Ярославля наблюдается 326 пациентов, признанных инвалидами по заболеваниям системы кровообращения и имеющих право на получение ЛС льготным образом за счет федерального бюджета. Однако только 121 человек (37,1%) регулярно обращается за выпиской медикаментов, 62,9% больных официально отказались от этой услуги в пользу монетизации льгот. За период с 2008 по 2010 гг. количество федеральных льготников в поликлинике №1 сократилось в 2 раза. При анализе эффективности дополнительного лекарственного обеспечения больных, сохранивших право на льготу, выяснено — средняя сумма выписанных рецептов на 1 человека в год за изучаемый период выросла с 3022,7 руб. (2008) до 9007,5 руб. (2010). Также значительно увеличилось количество рецептов на одного льготника в год — с 7,3 (2008) до 19,5 (2010 г.). Несколько увеличилась и средняя стоимость лечения одного больного в месяц — 415,94 руб. (2008) и 462,7 руб. (2010). В структуре наиболее часто выписываемых ЛС для данной группы больных лидирующее положение занимали четыре группы препаратов: ингибиторы ангиотензин-пре-

вращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. При этом наиболее часто выписываемыми препаратами являлись эналаприл (25,1%), лизиноприл (23,9%), периндоприл (15,1%), каптоприл (14,7%) из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента; индапамид (30,9%), гидрохлортиазид (25,1%), спиронолактон (15%) из класса диуретиков; метопролол (29,1%), бисопролол (23,1%), бетаксол (14,9%), атенолол (14,6%) из числа бета-адреноблокаторов; амлодипин (28,7%), нифедипин (26,3%), дилтиазем (23,3%), верапамил (20,5%) из группы блокаторов кальциевых каналов.

Заключение. Заболевания системы кровообращения являются одними из ведущих факторов инвалидизации трудоспособного населения. Возрастная структура инвалидов с данной патологией гетерогенна. Согласно Федеральному закону «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» такие пациенты имеют право на получение льготных ЛС. Однако большая часть из них осознанно отказывается от этого, несмотря на то что препараты, включенные в список ЖНВЛС, могут обеспечить потребность таких пациентов в терапии.



АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТАЦИОНАРЕ В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ

Степанов И.О.¹, Хохлов А.Л.²,
Кирпичева С.В.¹, Малыгин А.Ю.¹

¹ МУЗ клиническая больница №8, г. Ярославль,

² Ярославская ГМА

Введение. В последние годы наблюдается тенденция к решению медицинских проблем с помощью государственных программ. Лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний традиционно является одним из приоритетных направлений государственной политики в области здравоохранения. Признание высокой социальной значимости инсульта как основной причины ограничения жизнедеятельности человека и одной из главных причин смертности позволило принять и начать реализацию программы борьбы с данным недугом. По всей стране создаются центры по оказанию помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Важной задачей реализации национальных проектов является отработка методов оказания медицинской помощи, оценка эффективности проводимых мероприятий на местах. Определенный интерес представляет изучение динамики затрат на медикаментозное лечение, изменения в ассортименте и количестве используемых препаратов, а также выявление и оценка факторов, влияющих на эти процессы.

Цель исследования. Проведение анализа динамики закупок медикаментов при преобразовании нейрососудистого отделения, работавшего по Приказу Министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ) №25 в отделение по оказанию медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения по Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ (МЗСР РФ) №389н с равным количеством коек.

Материалы и методы. Анализировался отчет по остаткам и оборотам (форма №54) по аптечному складу по всем счетам за I полугодие 2009 г. и I полугодие 2010 г., расход на медикаменты по отделениям, статистические данные по койко-дням и летальности.

Результаты. Преобразование с начала 2010 г. нейрососудистого отделения на 60 коек, из них 6 коек интенсивной терапии, работавшего по Приказу МЗ РФ №25, в отделение по оказанию экстренной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения на 60 коек, из них 12 коек интенсивной терапии по Приказу МЗСР №389 в редакции №44н от 02.02.2010, привело к реальному росту затрат на медикаменты в 3,2 раза, без учета расходов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где в 2009 г. лечилась часть больных с наиболее тяжелыми инсультами. Наиболее значительной статьёй расходов явилась тромболитическая терапия (табл. 1).

Количество поступивших в отделение больных увеличилось в 1,33 (в 2009 г. — 1091 человек, в 2010 г. — 1454 человека), количество койко-дней возросло незначительно (в 2009 г. — 20260, в 2010 г. — 21190). Среднее время пребывания больного на койке уменьшилось с 18,2 дней в 2009 г. до 15,3 в 2010 г. Средние расходы на медикаменты на одного пациента в день увеличились с 64,60 руб. в 2009 г. до 198,58 руб. в 2010 г.

Произошло изменение системы финансирования — если в 2009 г. стоимость койко-дня исчислялась по тарифу обязательного медицинского страхования, то с 2010 г. оплата производится по клинико-статистическим группам с учетом нормативов пребывания в стационаре. Также закупка наиболее дорогостоящих препаратов для тромболитизиса осуществляется преимущественно за счет средств регионального бюджета. Кроме того, фондом обязательного медицинского страхования выделяются дополнительные средства, полученные за счет экономии при проведении закупочных аукционов.

Структура финансирования затрат на медикаменты отделения для лечения больных с ОНМК (первичного центра) в 2010 г. была следующей:

- средства обязательного медицинского страхования (ОМС) — 66,8%;
- дополнительное финансирование ФОМС — 21,2% (3% на закупку тромболитической терапии);
- бюджет — 12,0% (закупка тромболитической терапии).

Отмечается качественное изменение структуры затрат на медикаменты, что нашло отражение в закупках препаратов, соответствующих стандарту терапии инсульта (алтеплаза, цитофлавин, этилметилдизоксипиридина сукцинат) и имеющих наибольшую доказательную базу в качестве нейропротектора (цитиколин) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1 Наиболее затратные препараты в закупках 2009 и 2010 гг.

2010		2009	
Наименование препарата	% затрат	Наименование препарата	% затрат
Алтеплаза (Актилизе) 50 мг	19,8%	Цитофлавин 10,0 №10	12,7%
Раствор NaCl 0,9% — 200,0 и 400,0	12,5%	Маннит 15% — 200,0 и 400,0	7,8%
Цитиколин (Цераксон) 1000 мг №5	9,6%	Эналаприл (таблетки и ампулы)	6,8%
Цитофлавин 10,0 №10	9,4%	Ампициллин 1,0	5,9%
Цефтриаксон 1,0	4,0%	Холина альфосцерат (Церетон) 250мг/мл 4,0 №3 и №5	3,5%
Маннит 15% — 200,0 и 400,0	3,5%	Реополиглукин 200,0	3,3%
Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол, Мексифин) 5% — 5,0 № 5 и №10	3,4%	Бетагестин (Бетасерк, Вестибо)	
24 мг №20 и №30	3,1%		
Гепарин 5000 Ед/мл — 5,0	3,2%	Магния сульфат 25% — 10,0 №10	2,7%
Реоглюман 200,0	2,6%	Глюкоза 10% — 200,0	2,1%
Глюкоза 10% — 200,0	1,5%	Гепарин 5000 Ед/мл — 5,0	2,1%
Всего	69,5%	Всего	50,0%

ТАБЛИЦА 2 Средние цены на наиболее используемые препараты и их динамика

Препарат	Средняя цена (руб.)		С10/С09
	2009 (С09)	2010 (С10)	
Цитофлавин 10,0 №10*	713,62	718,40	1,00
Этилметилгидроксипиридина сукцинат 5% — 5,0 №5*	371,09	275,00	0,74
Цераксон 1000 мг №5**	1011,93	1053,05	1,04
Гепарин 5000 Ед/мл №5*	71,18	101,33	1,42
Маннит 15% — 200,0*	95,76	85,11	0,89
Глицин 0,1 №50*	13,05	21,04	1,61
Раствор NaCl 0,9% — 200,0*	16,53	16,20	0,98
Глюкоза 10% — 200,0*	22,50	19,50	0,87
Церебролизин 10,0 №10***	1040,01	1379,30	1,33

* Входят в стандарт терапии инсульта [3].
 ** Имеет доказательную базу в РКМ, упоминается в Европейских рекомендациях [5, 6].
 *** Инсульт имеется в показаниях, доказанная эффективность в ряде исследований

ТАБЛИЦА 3 Динамика количественного потребления препаратов и затрат на их покупку

Препарат	Количество упаковок (флаконов)/затраты (рубли)		N10:N09/ S09:S10
	2009 (N09)/(S09)	2010 (N10)/(S10)	
Цитофлавин 10,0 №10	209/148798	551/395477	2,64/2,66
Этилметилгидроксипиридина сукцинат 5% — 5,0 №5	41/15214	470/134684	11,46/8,85
Цераксон 1000 мг №5	8 /8 095	385/404369	48,13/49,95
Гепарин 5000 Ед/мл №5	354/25197	1320/133753	3,73/5,31
Маннит 15% — 200,0	962/92119	1681/143063	1,75/1,55
Глицин 0,1 №50	1589/20733	2274/47849	1,43/2,31
Церебролизин 10,0 №10	13/13520	42/57930	3,23/4.28

Нами проанализированы цены и их динамика на препараты, входящие в стандарт терапии инсульта, а также имеющие доказательную базу для применения при данной патологии (табл. 2)

Отдельно оценивалась динамика количественного потребления часто используемых препаратов и затрат на их покупку (табл. 3)

Были получены неоднозначные результаты для отдельных препаратов. Для цитофлавина отмечался пропорциональный рост потребления в упаковках и затрат в 2,6 раза. Цена за упаковку оставалась стабильной. Для этилметилгидроксипиридина сукцината потребление в упаковках увеличилось в 11,46 раз, причем затраты возросли только в 8,85 раз, что связано с уменьшением цены за упаковку. Отсутствие роста цены или ее снижение обусловлено наличием фиксированной цены на этилметилгидроксипиридина сукцинат и цитофлавин, а также закупкой этих препаратов по котировкам и через аукционы. Наиболее часто из раздела средств, влияющих на метаболизм нервной ткани, используется глицин. Если потребление глицина в упаковках возросло в 1,43 раза, а затраты на его приобретение увеличились в 2,31 раза, что связано с ростом цены за упаковку в 1,61 раза. Объяснить такой скачок цены на препарат отечественного производства достаточно сложно. При этом на рынке существует глицин форте, зарегистрированный как биологически активная добавка, по цене в почти в 2 раза мень-

шей, чем у глицина, зарегистрированного как лекарственный препарат. Также отмечен рост цены на гепарин в 1,42 раза. Препараты, не входящие в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств (ЖВНЛС), имеют большую тенденцию к росту цены. Так, цена на церебролизин в ампулах по 10 мл №5 увеличилась в 1,33 раза.

Мы не оценивали динамику функциональных исходов, однако надо отметить, что в 2010 г. половина больных выписаны независимыми в повседневной жизни (не более 2 баллов по шкале Рэнкин). Летальность практически не изменилась — 23,4% в 2009 г. (при учете летальности в ОРИТ — 26,8%), 25,4% в 2010 г. В первые сутки умерло в 2009 г. — 2,8% поступивших больных, в 2010 г. — 4,1% поступивших больных. Одной из причин является увеличение числа больных старших возрастных групп. Так, пенсионеры в 2009 г. составили 69,6% больных, а в 2010 г. уже 77%, при этом 53,8% больных составили лица старше 70 лет, а старше 80 лет — 18,9%, 69,6% в 2009 г. Значимой проблемой является поздняя госпитализация больных с ишемическим инсультом — из 1082 госпитализированных только 200 поступили в сроки до 3 часов от момента развития симптомов. При этом только 8,5% больных, поступивших в оптимальные сроки, был проведен тромболитис. У остальных имелись противопоказания по возрасту и по наличию сопутствующей тяжелой соматической патологии.

Заключение. Создание отделений по оказанию экстренной помощи больным с ОНМК позволило оптимизировать затраты на медикаментозное лечение, в т.ч. увеличить долю препаратов с наибольшей доказательной базой. В настоящее время используется схема смешанного финансирования затрат на медикаменты с привлечением средств территориального бюджета и дополнительного финансирования, что позволяет максимально приблизить лечение к существующим стандартам. Политика государства по формированию фиксированной максимальной цены на жизненно важные препараты является оправданной. Наряду с этим необходим мониторинг цен на препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛС, но имеющих доказательную базу по эффективности применения. Для отечественных производителей должна быть закреплена предельная норма роста цены на препарат в год с учетом, что она не может значительно превышать инфляцию. Также дистрибьютеры не должны значительно завышать цены на эти препараты, т.е. целесообразно расширять список препаратов, на которые определяется максимально возможная торговая наценка в цепи производитель-дистрибьютер, производитель-дистрибьютер-аптека. Отсутствие снижения летальности определяется преобладанием пациентов старших возрастных групп, более половины старше 70 лет, а старше 80 лет почти пятая часть, с наличием у них тяжелой соматической патологии. Естественно, что количество пожилых пациентов, поступающих в стационар, увеличилось. Наряду с совершенствованием организационных мер по сокращению времени доставки больных с инсультом в отделение, улучшением качества медицинской помощи в стационаре, необходимо развивать систему профилактики острых нарушений мозгового кровообращения.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Тарасенко И.В.

Волгоградский ГМУ

Введение. Проблема рационального использования лекарственных средств (ЛС) является одной из актуальных для практического здравоохранения. В соответствии с прогнозом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Объем оказания медицинской помощи пропорционален тяжести заболевания, наибольших затрат требует лечение ХОБЛ в стационарных условиях. Целью фармакоэкономического анализа является рациональное использование денежных средств для достижения максимальной эффективности и безопасности лечения в сочетании с качеством оказания медицинских услуг.

Цель исследования. Провести экономический анализ лекарственной терапии в условиях типичной практики ведения больных ХОБЛ в стационарных условиях региона.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование путем выкопировки данных из 379 историй болезни больных ХОБЛ. Проведена фармакоэкономическая оценка финансовых затрат на закупку ЛС при фармакотерапии ХОБЛ в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) региона с использованием ABC- и VEN-анализа за период 2004—2009 гг. Работа с данными проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft®Excel 2003. Для статистической обработки данных применялись методы описательной статистики.

Результаты. В результате ABC-анализа все ЛС были распределены по уровню расходов ЛПУ (80, 15, 5% затрат), что позволило определить распределение затрат ЛПУ на фармакотерапию больных ХОБЛ и выделить число наименований препаратов, на приобретение которых расходуется основная часть финансовых средств. Так, в стационаре областного уровня в группу «А» за 2004 г. вошло 10 ЛС, в 2009 г. — 8, из них количество жизненно важных ЛС увеличилось с 70 до 88%. В 2004 г. в городской больнице категория «А» была представлена 12 препаратами, в 2009 г. — 9, из них доля жизненно важных ЛС достоверно увеличилась с 58 до 78% ($p < 0,05$). При качественном анализе потребления ЛС установлено, что в обоих исследуемых ЛПУ в 2009 г. в категории «А» присутствуют комбинированные ЛС (симбикорт, серетид), пролонгированные препараты теофиллина (теопек, теотард), цефалоспорины III поколения. Вместе с тем между стационарами различного уровня достоверных отличий в среднем количестве ЛС, назначенных пациенту, установлено не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что в областной больнице в категорию высокой степени затрат на лекарственное обеспечение больных ХОБЛ вошли такие ЛС, как беродуал, пульмикорт, амброксол; в городском стационаре в данной категории лекарственных препаратов присутствуют пред-

низолон, тиотропия бромид, верапамил. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии единой финансовой политики при осуществлении закупок ЛС, предназначенных для фармакотерапии больных ХОБЛ.

Заключение. Проведенное исследование показало, что на пути улучшения ситуации с лекарственным обеспечением ЛПУ решение одной из двух основных проблем — нерационального использования имеющихся средств позволяет в значительной степени решить и вторую — недостаточный уровень финансирования. Уменьшение использования второстепенных препаратов позволит сократить расходы на лечение в целом и повысить эффективность фармакотерапии ХОБЛ за счет использования качественных ЛС с доказанной клинической эффективностью.



КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ОАО «АВТОВАЗ»

Шпигель А.С., Юрина Ю.О.

Самарский ГМУ, Департамент здравоохранения мэрии г. Тольятти

Введение. Широкое использование эрадикационной терапии в большинстве стран привело к снижению заболеваемости и смертности от язвенной болезни. Несмотря на успехи в области терапии этого заболевания, достигнутые в мире за счет широкого внедрения антисекреторной и антихеликобактерной терапии, в России данная проблема окончательно не решена.

Цель исследования. Разработка системы оптимизации фармакотерапии язвенной болезни на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов и количественная оценка ее эффективности.

Материалы и методы. Работа выполняется с 2006 г. В качестве исходов вмешательства взяты случаи обострения заболевания в течение года в группах контроля (ЧИК) и лечения (ЧИЛ).

Критерии включения. Работники градообразующего предприятия ОАО «АВТОВАЗ», находящиеся на диспансерном учете с язвенной болезнью и имеющие случаи обострения заболевания с временной утратой трудоспособности в периоды «типичной практики» (2006 г.) и оптимизации фармакотерапии (2007—2009).

Количественная оценка эффективности вмешательства осуществлялась с помощью ключевых показателей (снижение относительного риска вмешательства (COP), снижение абсолютного риска (CAP), отношение шансов (ОШ), число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный эффект (ЧБНЛ).

Результаты. Изменение фармакотерапии язвенной болезни привело к статистически значимому (2007 г. — ОШ=0,49; $p<0,001$; 2008 г. — ОШ=0,48; $p<0,001$; 2009 г. — ОШ=0,18; $p<0,001$) уменьшению количества обострений. Снижение относительного риска более 25% свидетельствует о клинически значимом эффекте вмешательства. Риск обострения язвенной болезни при применении оптимизированной схемы лечения уменьшился в 2—5 раз по сравнению с «типичной практикой» терапии (табл.).

Заключение. Оптимизация схем лечения язвенной болезни в течение каждого последующего года наблюдения приводила к стойкому, статистически и клинически значимому снижению количества обострений по сравнению с периодом «типичной практики».



Таблица 1. Эффективность оптимизации фармакотерапии язвенной болезни за 3 года								
Неблагоприятный исход — случаи обострения язвенной болезни								
Группы сравнения	Показатели						χ^2	p
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	COP, 95% ДИ	CAP, 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ		
I и II, ч/з 1 год 2006—2007	12,8 12,0—13,7	22,9 21,7—24,2	44,3 37,7—50,8	10,2 8,7—11,7	10 9—12	0,49 0,44—0,55	179,5	<0,001
I и II, ч/з 2 года 2006—2008	12,5 11,6—13,4	22,9 21,7—24,2	45,2 38,6—51,9	10,3 8,8—11,9	10 8-11	0,48 0,43—0,53	180,8	<0,001
I и II, ч/з 3 года 2006—2009	5,11 4,49—5,8	22,9 21,7—24,2	77,7 71,7—83,8	17,8 16,6—19,2	6 5—6	0,18 0,15—0,21	583,0	<0,001

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ОАО «АВТОВАЗ»

Юрина Ю.О., Шпигель А.С.

Самарский ГМУ, Департамент здравоохранения мэрии г. Тольятти

Введение. В последнее время проводятся многочисленные исследования по оценке фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов применения схем лечения различных заболеваний, но чаще всего они не носят сравнительный характер, без проведения количественной оценки эффективности.

Цель исследования. Разработка системы оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов и количественная оценка ее эффективности.

Материалы и методы. Работа выполняется с 2006 г. В качестве исходов вмешательства взяты случаи декомпенсации заболевания в течение года в группах контроля (ЧИК) и лечения (ЧИЛ).

Критерии включения. Работники градообразующего предприятия ОАО «Автоваз», находящиеся на диспансерном

учете с гипертонической болезнью и имеющие случаи декомпенсации заболевания с временной утратой трудоспособности в периоды «типичной практики» (2006 г.) и оптимизации фармакотерапии (2007—2009).

Количественная оценка эффективности вмешательства осуществлялась с помощью ключевых показателей (снижение относительного риска вмешательства (COP), снижение абсолютного риска (CAP), отношение шансов (ОШ), число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный эффект (ЧБНЛ)).

Результаты. При проведении количественной оценки оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни было выявлено, что в течение 2 лет вмешательство не привело к статистически значимому (2007 г. — ОШ=0,94; $p<0,05$; 2008 г. — ОШ=1,0; $p>0,05$) снижению количества декомпенсаций заболевания по сравнению с периодом «типичной практики». Их уменьшение (ОШ=0,38, $p<0,001$) в группе лечения было отмечено только на третьем году исследования (табл.).

Заключение. Количественная оценка подтвердила клиническую целесообразность оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни для предотвращения случаев декомпенсации заболевания, приводящих к временной утрате трудоспособности, только на третьем году наблюдения.



Эффективность оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни за три года								
Неблагоприятный исход — случаи декомпенсации гипертонической болезни								
Группы сравнения	ЧИЛ, %	ЧИК, %	COP, 95% ДИ	Показатели CAP, 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ	χ^2	p
I и II, ч/з 1 год 2006—2007	34,2 33,4—35,2	35,7 34,8—36,6	4,0 0,4—7,7	1,4 0,1—2,7	69 36—722	0,94 0,89—0,99	4,6	<0,05
I и II, ч/з 2 года 2006—2008	35,9 34,9—36,8	35,7 34,8—36,6	0,47 0,32—4,1	0,17 1,1—1,5	600 67—86	1,0 0,95—1,06	0,05	>0,05
I и II, ч/з 3 года 2006—2009	17,6 16,8—18,5	35,7 34,8—36,6	50,5 46,9—54,1	18,1 16,7—19,3	6 5—6	0,38 0,35—0,41	686,6	<0,001

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ПРИЧИНА ИЗМЕНЕНИЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ОСНОВНОГО ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К.,
Кукес В.Г., Писарев В.В., Кондратенко С.Н.,
Василенко Г.Ф., Добровольский О.В., Дамбаева А.Д.
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Научно-исследовательский институт витаминов, ЦКБ гражданской авиации

Введение. Актуальность фармакокинетических исследований ингибиторов протонной помпы при различных кислотозависимых заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки определяется наблюдаемой в ряде случаев низкой антисекреторной активностью этих препаратов в первые дни терапии обострения язвенной болезни, а также недостаточной изученностью эффекта нарастающей биодоступности большинства блокаторов Н⁺/К⁺-АТФазы в течение нескольких дней от начала их курсового приема. Трудности изучения фармакокинетики препаратов у больных с желудочными и дуоденальными язвами обычно связаны с необходимостью быстрого начала лечения. Поэтому единичные исследования биодоступности ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии проводились у пациентов, не нуждающихся в срочном назначении

ТАБЛИЦА ● Фармакокинетические параметры омепразола и эзомепразола у здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни (Mean ± SE)

Параметры	Омепразол		Эзомепразол		Сравнение фармакокинетических параметров омепразола и эзомепразола	
	Волонтеры	Язвенная болезнь	Волонтеры	Язвенная болезнь	Волонтеры	Язвенная болезнь
C_{max} , нг/мл	639,8 ± 98,5	299,0 ± 64,7***	780,0 ± 94,0	507,2 ± 75,4*		**
T_{max} , час	1,8 ± 0,1	2,3 ± 0,3*	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2		
AUC_{0-t} , нг•ч/мл	946,6 ± 77,1	578,5 ± 26,5**	1977,1 ± 221,2	1389,2 ± 339,3	**	***
$AUC_{0-\infty}$, нг•ч/мл	998,3 ± 71,7	608,9 ± 44,4**	2366,2 ± 343,4	1573,1 ± 441,5	**	***
Cl _t , л/ч	20,8 ± 1,5	33,0 ± 2,5**	11,6 ± 1,5	21,4 ± 3,7	***	***
$T_{1/2}$, час	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3	**	*
MRT, час	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,2		
V _d , л	41,4 ± 5,2	52,4 ± 2,3*	38,8 ± 6,5	47,3 ± 11,8		
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/ч	0,63 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,05		
f		61,0%		66,5%		
f̂		61,1%		70,3%		
f̂̂		46,7%		65,0%		

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

фармакотерапии: с гастродуоденитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ремиссией язвенной болезни. Данных по фармакокинетике этих препаратов при обострении язвенной болезни практически нет [3, 4, 5, 7, 8, 9, 11]. Таким образом, допускается, но не оценивается с фармакокинетической точки зрения наличие достаточно длительного периода низкой антисекреторной активности и клинической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении язвенной болезни, лидирующей по количеству смертельно опасных осложнений.

Установлено, что при обострении и неполной ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки значительно снижается биодоступность лансопризола, что приводит к выраженному снижению продолжительности его антисекреторного эффекта в первые дни приема [3, 7]. Мы предполагаем, что в основе данного феномена лежит раннее высвобождение некислотоустойчивого ингибитора протонной помпы из кишечнорастворимой оболочки во время спонтанных колебаний желудочного pH, связанных с дуоденогастральным рефлюксом, с последующей деградацией препарата при восстановлении гиперацидности. Такие высокоамплитудные колебания pH характерны для большинства больных с дуоденальными язвами, а их отсутствие, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о тяжелом торпидном течении язвенной болезни. Известно также, что даже при низких значениях pH ингибиторы протонной помпы могут высвобождаться из кишечнорастворимых лекарственных форм, но в незначительных количествах [2, 6].

Цель исследования. Сравнительное изучение фармакокинетики и продолжительности основного фармакодинамического эффекта омепразола и эзомепразола у здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в первые сутки приема препаратов и определение факторов, влияющих на биодос-

РИСУНОК ● Динамика средних значений концентрации омепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни после однократного приема 20 мг препарата

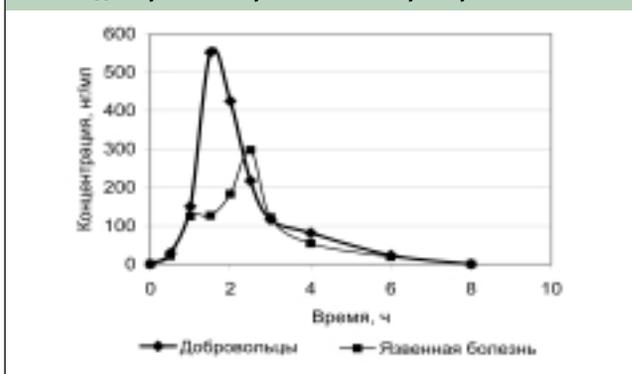
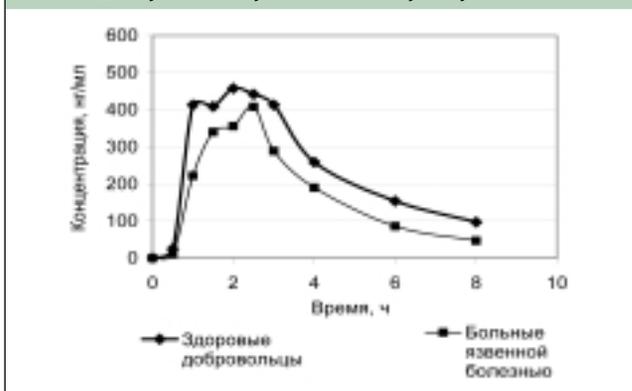


РИСУНОК ● Динамика средних значений концентрации эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни после однократного приема 20 мг препарата



тупность ингибиторов протонной помпы при данной патологии.

Материалы и методы. В сравнительном фармакокинетическом исследовании омепразола и эзомепразола (Nexium®, AstraZeneca, таблетки, покрытые оболочкой по 20 мг) участвовали по 10 здоровых добровольцев, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $33,1 \pm 5,1$ лет) и эзомепразол (7 мужчин, 3 женщины в возрасте $33,6 \pm 5,6$ лет), по 10 больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ лет) и эзомепразол (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ лет). Не менее чем за 2 недели до включения в исследование все больные закончили прием препаратов, контрольные ЭГДС подтвердили наличие «красных рубцов». Испытуемые принимали 20 мг омепразола или эзомепразола. Отбор проб крови для изучения концентраций исследуемых ингибиторов протонной помпы осуществлялся через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8 ч после приема каждого из препаратов. Одновременно проводилось мониторирование pH в желудке. Концентрации омепразола и эзомепразола в плазме крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 280 нм.

Для оценки вероятности частичного разрушения кишечнорастворимой оболочки и активации ингибиторов протонной помпы в желудке при дуоденогастральном рефлюксе проанализирована амплитуда и длительность спонтанных колебаний желудочного pH у здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В исследовании участвовали 20 здоровых добровольцев, имевших высокую интенсивность желудочной кислотопroduкции (12 мужчин и 8 женщин в возрасте $28,2 \pm 5,1$ лет), 20 больных с обострением (10 мужчин и 10 женщин в возрасте $30,4 \pm 6,1$ лет) и 20 пациентов (9 мужчин, 11 женщин в возрасте $30,1 \pm 7,4$ лет) с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (более 6 месяцев с момента последнего обострения). Применялась методика 3-часового мониторирования pH с помощью телерадио-pH-метра и незафиксированной радиокапсулы. Перед исследованием радиокапсула калибровалась, пациент проглатывал ее, запивая 30 мл воды. Антенна телерадио-pH-метра фиксировалась на животе в эпигастральной области, больной принимал горизонтальное положение. Если происходило быстрое (в течение нескольких секунд) повышение или снижение pH с последующим возвращением к исходным цифрам, то записывались максимальное и следующее за ним минимальное зарегистрированные значения. Оценка самого высокого и следующего за ним самого низкого pH, так же как и время, в течение которого pH превышает уровни 3 и 4, формировало представление, создаются ли в желудке условия, при которых возможна последовательная активация пиридинового и бензимидазольного колец ингибиторов протонной помпы при приближении значений pH к уровню pKa1 и pKa2. Известно, что pKa1 и pKa2 pKa1 и pKa2 у омепразола и эзомепразола составляет, соответственно, 4,13 и 1,68, у лансопразола — 4,01 и 1,48, у пантопразола — 3,96 и 0,89 и у рабепразола — 4,9 и 1,6 [10].

Критерием выявления эпизода дуоденогастрального рефлюкса является спонтанное повышение pH в антральном отделе выше 5 [1]. В нашем случае радиокапсула фиксировала сигналы из различных отделов желудка, в том числе удаленных от антрального отдела, где рефлюксат мог не вызвать такого ощутимого защелачивания, поэтому мы регистрировали все эпизоды повышения — снижения pH.

Результаты. Динамика усредненных значений концентрации омепразола и эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и пациентов с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после однократного перорального приема 20 мг одного из двух изучаемых препаратов представлена, соответственно, на *рисунках 1 и 2*. Продемонстрировано, что, в отличие от эзомепразола, профили фармакокинетических кривых омепразола у волонтеров и больных резко различаются.

Расчетные фармакокинетические параметры омепразола и эзомепразола представлены в *таблице 1*.

Представленные данные свидетельствуют, что у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (по сравнению со здоровыми добровольцами) наблюдается достоверное изменение большинства фармакокинетических параметров омепразола. В то же время достоверного изменения параметров эзомепразола при язвенной болезни, за исключением Stax, мы не наблюдали. Относительная биодоступность омепразола у данной категории больных (по сравнению с волонтерами) снижена в большей степени, чем эзомепразола.

Одновременное мониторирование желудочного pH показало, что у здоровых добровольцев после приема 20 мг омепразола повышение $\text{pH} \geq 3$ происходит через $1,9 \pm 0,5$ ч; у больных с неполной ремиссией язвенной болезни — через $1,3 \pm 0,5$ ч ($p > 0,05$). Время удержания $\text{pH} \geq 3$ у волонтеров превышает период 24-часового мониторирования pH (через 24 ч после приема препарата у всех здоровых добровольцев сохранялась гипоацидность). У больных язвенной болезнью время удержания $\text{pH} \geq 3$ составляет $6,2 \pm 1,1$ ч. После приема 20 мг эзомепразола повышение желудочного $\text{pH} \geq 3$ происходит через $1,7 \pm 0,7$ ч у здоровых добровольцев и через $1,4 \pm 0,5$ ч ($p > 0,05$) у больных язвенной болезнью. Время удержания $\text{pH} \geq 3$ превышает период 24-часового мониторирования pH у волонтеров (через 24 ч после приема сохранялась гипоацидность). У больных язвенной болезнью время удержания $\text{pH} \geq 3$ составляет $17,3 \pm 3,7$ ч. Таким образом, у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки время защелачивания желудочного содержимого на фоне приема 20 мг эзомепразола достоверно выше ($p < 0,001$), чем на фоне приема 20 мг омепразола.

Трехчасовое мониторирование желудочного pH методом телерадио-pH-метрии с незафиксированной радиокапсулой показало, что динамика pH у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия патологии дуоденальной слизистой оболочки, была различной (наблюдалось повышение pH на 0,5—5,5 от исходного уровня). На фоне постепенного повышения pH, вызванного перемещением радиокапсулы по участкам ЖКТ с различной кислотностью, на-

блюдались эпизоды быстрого (в течение нескольких секунд) повышения или снижения рН с последующим его возвращением к исходному уровню. Резкое спонтанное повышение рН связано с забросом щелочного содержимого из двенадцатиперстной кишки (дуоденогастральный рефлюкс), а резкое снижение рН — с поступлением кислого содержимого вышележащих отделов гастродуоденального тракта.

Спонтанные изменения рН характеризовались различной амплитудой и продолжительностью. В случае возникновения дуоденогастрального рефлюкса учитывались максимальное (пиковое) и минимальное (после возвращения к исходным цифрам) рН. В случае спонтанного закисления содержимого в области нахождения капсулы учитывались зарегистрированное до этого эпизода значение рН и самый низкий рН при его снижении. При наличии нескольких эпизодов закисления или ощелачивания регистрировалось самое низкое значение рН, возникающее после самого высокого.

Максимальные значения рН при спонтанных подъемах/снижениях рН составляли $4,6 \pm 1,0$ у больных с обострением язвенной болезни, $4,4 \pm 1,3$ у больных с ремиссией ($p > 0,05$) и $4,2 \pm 1,3$ у больных с гастритом ($p > 0,05$). Количество пациентов, у которых продолжительность подъема рН > 3 превышала 5 минут, было 40% в группе больных гастритом, 70% в группе больных с обострением язвенной болезни и 50% в группе с ремиссией язвенной болезни. Минимальные значения рН составляли $1,9 \pm 0,7$ у больных с обострением ЯБ, $2,8 \pm 0,7$ у больных с ремиссией ($p < 0,01$) и $3,2 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) у больных гастритом.

Таким образом, во время дуоденогастрального рефлюкса у большинства здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки независимо от фазы заболевания значения рН содержимого желудка достигают рKa1 пиридиновых колец омепразола, лансопразола и практически достигают значений рKa1 рабепразола. Во время последующего восстановления гиперацидности значения рН у большинства больных с обострением язвенной болезни приближаются к рKa2 бензимидазольных колец омепразола, лансопразола и рабепразола. рKa2 — не рН, при котором начинается реакция, а рН, при котором протонируется половина бензимидазольных колец, поэтому у всех категорий пациентов возможно протонирование бензимидазольных колец изучаемых ингибиторов протонной помпы в просвете желудка, но наиболее выраженной эта реакция будет у больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Заключение. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки биодоступность и антисекреторный эффект эзомепразола в первые сутки применения снижены в меньшей степени, чем омепразола. Причиной изменений фармакокинетики сравниваемых ингибиторов протонной помпы являются связанные с дуоденогастральным рефлюксом колебания желудочного рН, высокая амплитуда которых может приводить к частичному высвобождению препаратов из кишечнорастворимой оболочки с последующей их активацией в просвете желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов С.С., Муратов С.В., Ахмад А.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс. — Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. — 120 с.
2. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. — Челябинск: Южно-Уральское книжное издательство, 1999. — 303 с.
3. Кондратенко С.Н. Фармакокинетические факторы абсорбции лекарственных препаратов. — Дисс. докт. фарм. наук. — Москва, 2003. — 287 с.
4. Кондратенко С.Н., Стародубцев А.К., Белякова Г.А. и др. ВЭЖХ определение, фармакокинетика и относительная биодоступность Омепразола-Акри. Химико-фармацевтический журнал. — 2002. — Т. 36. — № 10. — С. 49–50.
5. Макаров Ю.С. Суточное интрагастральное рН-мониторирование в оценке вариантов клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и антисекреторной активности ингибиторов протонной помпы. — Дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2004. — 132 с.
6. Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Факторы риска осложнений гастродуоденальных язв. — М.: Либерея, 1999. — 416 с.
7. Сереброва С.Ю. Фармакокинетика и фармакодинамика лансопразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. — Дисс. канд. мед. наук. Москва, 2002. — 146 с.
8. Andersson T, Bergstrand R, Cederberg C. Influence of acid secretory status on absorption of omeprazole from enteric coated granules // Br J Clin Pharmacol 1991; 31: 275–278.
9. Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Rohss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. // Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 665–670.
10. Kromer W, Kruger U, Huber R. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // Pharmacology. — 1998. — Vol. 56. — P. 57–70.
11. Lindberg P, Keeling D, Fryklund J, Andersson T et al. Review article: esomeprazole — enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. // Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17(4): 481–488.



АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ВСАСЫВАНИЕ ЦИНКА, ПРИ ПРИЕМЕ ЗДОРОВЫМИ ДОБРОВОЛЬЦАМИ В РАВНОЙ ДОЗЕ В РАЗЛИЧНЫХ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ

Гребенщикова Л.Ю., Макаров И.О., Ших Е.В.
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. Полученные в ходе настоящего исследования результаты и имеющиеся в литературе данные по взаимодействию компонентов позволяют предположить, что снижение всасывания цинка при приеме в составе однотаблеточных витаминно-минеральных комплексов связано с взаимодействием цинка с железом и медью, а также с конкуренцией при всасывании большого количества компонентов препарата.

Цель исследования. Сравнительная оценка фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание цинка при приеме в равной дозе в составе однотаблеточного витаминно-минерального комплекса и витаминно-минерального комплекса, произведенного с учетом известных взаимодействий.

Материалы и методы. Количественное определение цинка проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой». 29.06.2003 МУК 4.1.1483-03). Для определения концентрации цинка в плазме крови образцы отбирались согласно протоколу исследования, центрифугировались, плазма отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре -35°C до проведения определения.

Результаты. Смах цинка при приеме в составе Алфавита №2 ($19,9 \pm 1,4$ мкмоль/л) превышает Смах, полученную при приеме цинка в составе комплексного препарата №1 («Витрум») — $18,2 \pm 1,1$ мкмоль/л и комплексного препарата №2 («Мульти-табс») — $16,5 \pm 1,2$ мкмоль/л.

AUC при приеме цинка в составе Алфавит №2 статистически достоверно превышает AUC при приеме цинка в составе комплексного препарата №1 ($89,4 \pm 1,8$ и $80,6 \pm 1,4$ мкмоль/л*ч). AUC при приеме цинка в составе комплексного препарата №2 статистически достоверно превышает AUC при приеме цинка в составе комплексного препарата №1 ($85,4 \pm 1,7$ и $80,6 \pm 1,4$ мкмоль/л*ч).

Заключение: Наименьшее количество всосавшегося цинка при приеме ВМК №1 («Витрум») может быть объяснено наличием максимального количества компонентов в этом препарате и как следствие их высокой конкуренцией при всасывании, а также наибольшим содержанием железа в данном комплексе.

Более полное всасывание цинка при приеме в составе ВМК №2 («Мульти-табс») по сравнению с ВМК №1 («Витрум») связано с меньшим количеством компонентов (соответственно, 19 и 30), а также меньшим содержанием железа (ВМК №2 — 14 мг; ВМК №1 — 18 мг).

Отсутствие в составе таблетки Алфавит №2 меди и железа обеспечивает более высокое всасывание цинка по сравнению с витаминно-минеральными комплексами «Мульти-табс» и «Витрум».



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИВАБРАДИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЭЖХ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

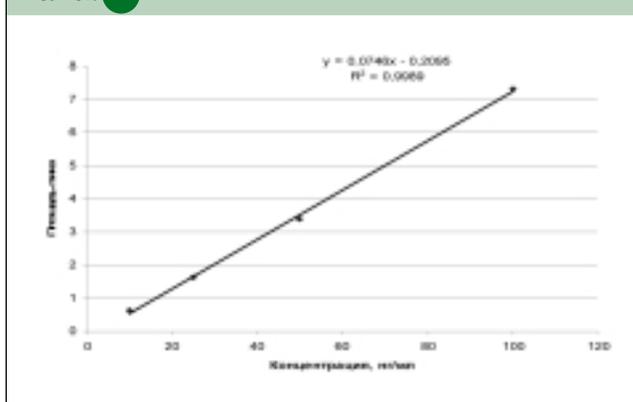
Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В.,
Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А.

Волгоградский ГМУ, Волгоградский
медицинский научный центр

Введение. Одним из последних достижений современной фармакологии, несомненно, является появление на фармацевтическом рынке препарата ивабрадин (кораксан, Les Laboratoires Servier, Франция) — первого представителя новой группы антиангинальных средств — ингибиторов I_f-каналов синусового узла.

Основным достоинством нового препарата является его высокая фармакологическая селективность. Изолированное урежение ЧСС выгодно отличает ивабрадин от дру-

РИСУНОК



гих средств с отрицательным хронотропным действием. Учитывая фармакокинетические свойства ивабрадина, при совместном назначении ивабрадина со статинами — субстратами СYP3A4 (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) возможно увеличение плазменных концентраций последних с повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций (миопатии и рабдомиолиза). Таким образом, при назначении ивабрадина больным ИБС необходим контроль концентрации препарата в плазме крови.

Цель исследования. Разработка метода количественного определения ивабрадина в плазме крови, а также разработка адекватного метода пробоподготовки, позволяющего очищать и концентрировать пробы одновременно.

Материалы и методы. Количественное определение ивабрадина проводили методом ВЭЖХ на хроматографе с флуоресцентным детектором (Shimadzu, Япония) при длине волны экстинкции 283 нм и длине волны эмиссии 328 нм, на колонке Supelcosil LC-18-DB (5 мкм; 250 мм*4,6 мм). Мобильная фаза содержала 30% ацетонитрила для ВЭЖХ (УФ 210 нм) (Россия) и 70% буферной системы, состоящей из однозамещенного фосфата калия 50 мМ, рН 4,65. Хроматографирование проводили при скорости потока 1 мл/мин. В результате исследований была подобрана оптимальная температура анализа 30°C . Для извлечения и очистки проб использовали осаждение белков плазмы ацетонитрилом в соотношении 1:1.

Результаты. Была проанализирована зависимость площадей пиков от концентрации растворов ивабрадина в плазме крови в диапазоне от 5 до 100 нг/мл. В результате было установлено, что калибровочный график носит линейный характер, с коэффициентом аппроксимации (R^2), равным 0,99.

Для количественного определения вещества использовали метод абсолютных стандартов. Были определены внутридневные процентные колебания (повторяемость метода), которые не превышали 20% в изучаемых диапазонах концентраций. Междневные процентные колебания (воспроизводимость метода) для изучаемого соединения не превышали в основном 10%.

Заключение. Таким образом, разработанный метод количественного определения позволяет определять концентрацию ивабрадина в биологических пробах больных и позволяет индивидуализировать фармакотерапию при назначении комбинации лекарственных средств.



РАЗРАБОТКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Ефимова А.А., Толкачев Б.Е.
Волгоградский ГМУ, Волгоградский медицинский научный центр

Введение. Согласно современным принципам терапии ишемической болезни сердца (ИБС) назначение статинов улучшает прогноз этого заболевания. Аторвастатин — один из наиболее эффективных и часто назначаемых препаратов этой группы. При увеличении плазменной концентрации препарата вследствие назначения высоких доз или межлекарственного взаимодействия с другими лекарственными препаратами на уровне СУР450 возможно развитие тяжелого осложнения — рабдомиолиза. Таким образом, при назначении аторвастатина больным ИБС необходим контроль концентрации препарата в плазме крови.

Цель исследования. Разработка метода количественного определения аторвастатина в плазме крови больных для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе лаборатории фармакологической кинетики НИИ фармакологии ВолГМУ под руководством академика РАМН В.И.Петрова. 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). В качестве стандарта использовали аторвастатин кальций (LGC, Германия), внутреннего стандарта — диклофенак натриевую соль (SIGMA, США). Для извлечения и очистки проб больных проводили твердофазную экстракцию на патроне C18 360 мг 0,85 мл Ser-Pac (США).

Результаты. Для количественного определения вещества использовали метод внутреннего стандарта. Предварительно была показана прямая зависимость между аналитическими параметрами аторвастатина и диклофенака (рис. 1). Внутрисуточные процентные колебания (повторяемость метода) не превышали 20% в изучаемых диапазонах концентраций. Междневные процентные колебания (воспроизводи-

мость метода) для изучаемого соединения не превышали в основном 10%.

С помощью данного метода были определены концентрации аторвастатина в плазме крови больных и проведен терапевтический лекарственный мониторинг.

Заключение. Таким образом, разработанная методика позволяет определять концентрацию аторвастатина в биологических пробах больных и индивидуализировать фармакотерапию при назначении комбинации лекарственных средств.



ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА МЕЗИЛАТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

Самойлова О.С.¹, Кащеева Н.Е.¹, Самарина И.Н.², Еременко Н.Н.³, Савельева М.И.³

¹ НОКБ им. Н.А.Семашко, Н. Новгород,

² МУЗ «БСМП», Дзержинск,

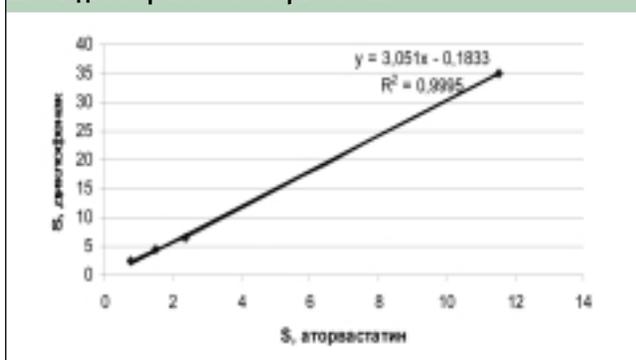
³ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение. Хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в России страдает каждый пятый пациент, которому установлен диагноз лейкоза. Стандартом терапии ХМЛ на сегодняшний день является иматиниб — современный препарат, способный вызывать длительный ответ на терапию и продлевать сроки безрецидивной выживаемости. Иматиниб обладает благоприятным фармакокинетическим профилем: быстрая абсорбция, высокая биодоступность, период полувыведения 18 часов, достижение стационарного уровня концентрации в плазме через 5–7 дней терапии позволяет использовать препарат во всех фазах ХМЛ. Однако, несмотря на высокую эффективность иматиниба, у ряда пациентов не удается достичь оптимального ответа на терапию.

Цель исследования. Исследование концентрации иматиниба в плазме крови у пациентов, как имеющих, так и не имеющих оптимального ответа на терапию и последующий анализ полученных данных с целью оптимизации терапии у данных пациентов.

Материалы и методы. Было обследовано 70 пациентов с ХМЛ, которые получали терапию иматинибом. У пациентов было проведено цитогенетическое и молекулярное исследование, а также была определена минимальная остаточная концентрация иматиниба в плазме крови (С_{min}). Большой молекулярный ответ (БМО) определяли как снижение уровня транскрипта не менее чем на 0,1% по международной шкале IS. Полный цитологический ответ (ПЦО) определяли путем проведения стандартного цитогенетического исследования клеток костного мозга (20 метафаз). Полный гематологический ответ (ПГО) определяли путем подсчета лейкоцитарной формулы в общем анализе крови. Определение концентрации иматиниба С_{min} в плазме

рисунки 1 Зависимость площадей хроматографических пиков диклофенака и аторвастатина



крови проводилось на базе лаборатории медицинской генетики ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ СР» методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. У 42 из 70 человек был достигнут БМО, 28 человек не достигли БМО, при этом у 15 из них не был достигнут ПЦО, у одного наблюдалось отсутствие ПГО. Пациенты, достигшие ПЦО и БМО, принимали одинаковые среднесуточные дозы иматиниба. У пациентов, не имеющих БМО, но достигших к моменту оценки ПЦО ($n=13$), среднее значение уровня C_{min} иматиниба в плазме составило 1326 ± 617 нг/мл и было значительно выше, чем у пациентов, не достигших ПЦО ($n=15$): 937 ± 476 нг/мл, $p=0,03$. Среднее значение C_{min} иматиниба у пациентов с БМО и ПЦО ($n=42$) было также значительно выше и составило 1457 ± 649 нг/мл, чем у пациентов без БМО ($n=28$) 1115 ± 428 нг/мл, $p < 0,0001$.

Полученные результаты показали, что более высокий уровень плазменной концентрации иматиниба (C_{min}) связан с большей вероятностью достижения БМО или ПЦО при приеме стандартной дозы иматиниба. Низкий уровень C_{min} свидетельствует о нарушении пациентами режима терапии. Мониторинг C_{min} иматиниба в сыворотке крови показал важность использования данного метода при поиске причины отсутствия оптимального ответа у пациентов с ХМЛ и в совокупности с другими лабораторными данными позволяет врачу своевременно принять решение об оптимизации терапии.

Заключение: Данные исследования показали взаимосвязь между остаточным уровнем концентрации иматиниба в плазме и клиническим ответом. Поддержание концентрации иматиниба в крови ≥ 1000 нг/мл способствует достижению пациентами лучших результатов.



ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В РАМКАХ ОТВЕТСТВЕННОГО САМОЛЕЧЕНИЯ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Сулейманов С.Ш., Шамина Я.А.

ГОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края»

Введение. Болевой синдром является одной из основных причин обращения пациента за медицинской помощью. Уметь купировать боль и облегчать ее — первоочередная задача врача. Однако устранение болевого синдрома — это проблема не только медицинская, но и социальная, т.к. большое количество людей ежедневно используют анальгетические средства, не обращаясь за помощью врачу.

Боль сопровождает большинство заболеваний, доставляя страдания миллионам людей, снижает качество жизни не только пациентов, но и тех, кто их окружает.

Препаратами «первой линии», которые используются в качестве анальгетиков, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Цель исследования. Изучить распространенность и причины самолечения болевого синдрома на региональном уровне, выявить предпочтения посетителей аптек в выборе НПВС для купирования боли.

Материалы и методы. Анкетирование, статистические.

Результаты. В аптечных учреждениях Хабаровского края в течение 2010 г. были проанкетированы 150 посетителей (критериями исключения являлись медицинские и фармацевтические работники), из них 32% — мужчины, 68% — женщины. Средний возраст респондентов составил 44,9 лет.

На вопрос «Часто ли Вы испытываете боль?» 59 опрошенных ответили — часто, 86 — редко, 5 — боли не испытывают.

По частоте обращений за лекарственной помощью виды боли распределились следующим образом:

1. Головная боль — 22,7%.
2. Боль в спине — 21,4%.
3. Боль в суставах — 17,9%.
4. Мышечная боль — 11%.
5. Зубная боль — 9%.
6. Другая локализация боли — 9%.
7. Посттравматическая боль — 7,6%.
8. Боли при менструациях — 1,4%.

Чаще всего для устранения головной боли респондентами использовались лекарственные средства (ЛС) — цитрамон (26%), метамизол натрия (16,7%), ибупрофен (14%), пенталгин Н (12%), андипал (8%), для купирования боли в спине предпочтения отдавались — диклофенаку (36%), кеторолаку (12,2%), мелоксикаму и кетопрофену (по 11%). При болях в суставах респонденты применяли — диклофенак (36,7%), нимесулид (18,6%), ибупрофен и кеторолак (по 11,7%), мелоксикам (8,3%), при мышечных болях — кетопрофен (32%), ибупрофен (18%), диклофенак (8%), индометацин (6%). Для устранения зубной боли 51,8% опрошенных использовали кеторолак, 30,6% — метамизол натрия, 11,8% — пенталгин. ЛС выбора при посттравматическом болевом синдроме — кеторолак и кетопрофен (по 25,7%), метамизол натрия, диклофенак, ибупрофен (по 8,6%). При менструальных болях 31% респондентов использовали кеторолак, 10,3% — метамизол натрия, 6,9% — брал, 6,9% — ибупрофен, 3,4% — ацетилсалициловую кислоту.

В результате исследования установлено, что лишь 13,1% посетителей аптек приобретают анальгетики по назначению врача, а 86,9% в режиме самолечения. Основными причинами самолечения болевого синдрома названы: нехватка времени для посещения врача (45,5%), низкое качество медицинской помощи в поликлинике (23,5%), слабые болевые ощущения (20,7%), дополнительные денежные затраты при обращении к врачу (назначения на исследования, требующие материальных затрат) (10,3%).

Приобретая обезболивающие ЛС, 41,4% респондентов основывают свой выбор на личном опыте, 34,5% — на рекомендациях, когда-то данных врачом, 15,2% — на рекомендациях

фармацевтических работников, 4,8% — исходя из стоимости ЛС, 2,8% — на совете знакомых, 1,3% — на рекламе в СМИ. Следует отметить, что 46,2% опрошенных имеют сопутствующие заболевания, из которых 37,3% составляет гипертоническая болезнь, 14,9% — заболевания желудочно-кишечного тракта, 7,5% — сахарный диабет, 4,5% — бронхиальная астма.

Заключение. По результатам проведенного анкетирования выявлено, что большая часть пациентов приобретает НПВС для купирования болевого синдрома в рамках самолечения, что не соответствует существующим рекомендациям и нормативным документам Минздравсоцразвития России.

