

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№3
2008 г.

Учредитель:

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Ю.Б.

Зам. главного редактора

Леонова М.В.

Редакционная коллегия:

Аверков О.В.	Лазебник Л.Б.
Акопян А.С.	Лобов М.А.
Арутюнов Г.П.	Люсов В.А.
Архипов В.В.	Майорова О.А.
Барт Б.Я.	Маликов А.Я.
Батищева Г.А.	Михайлов И.Б.
Батурин В.А.	Морозова Т.Е.
Бондарева И.Б.	Мохов О.И.
Быков А.В.	Мухин К.Ю.
Вёрткин А.Л.	Незнованов Н.Г.
Власов П.Н.	Никанорова М.Ю.
Вольская Е.А.	Никитин И.Г.
Гельфанд Б.Р.	Огородова Л.М.
Грацианский Н.А.	Омельяновский В.В.
Гуревич К.Г.	Прохорович Е.А.
Егоров Е.А.	Самсыгина Г.А.
Ермаков А.Ю.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зенков Л.Р.	Скворцов В.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Игнатов Ю.Д.	Трофимов В.И.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Колбин А.С.	Шляхто Е.В.
Кобалава Ж.Д.	Щербаков П.Л.
Котовская Ю.В.	Явелов И.С.
Кошкин В.М.	

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Смоленцев А.И.
Подписано в печать: 23.11.2008 г.
Тираж: 3700 экз.

Адрес редакции:

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2,
корп. 21, комн. 9
e-mail: clinvest@mail.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несёт ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Приложения к журналу:

- «Атеротромбоз»
- «Клиническая эпиптология»
- «Клиническая фармакокинетика»

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Медико-социальные аспекты демографического перехода:
теория и прогноз

(Акопян А.С.) 2

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ТЕХНОЛОГИИ

Новые противоэпилептические средства

(Власов П.Н., Наумова Г.И., Дрожжина Г.Р.) 12

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических
исследованиях

(Мирошниченко И.И., Федотов Ю.А., Горшкова Е.В.,
Иващенко А.А.) 29

Особенности фармакокинетики пролонгированных лекарственных
форм вальпроовой кислоты, имеющихся в России

(Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф., Власов П.Н.) 37

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние фозиноприла, амлодипина и метопролола на обратное
развитие процессов ремоделирования органов-мишеней
у больных артериальной гипертензией

(Хохлов А.Л., Шуникова М.И., Соснин А.Ю.) 42

Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной
недостаточности с помощью отечественного β -адреноблокатора
проксалола

(Сизова Ж.М., Морозова Т.Е.) 48

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Изучение качества жизни больных с бронхиальной астмой

(Строк А.Б., Баширова С.Б.) 53

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Особенности клинического течения и фармакотерапии ИБС
у женщин. Первые результаты фармакоэпидемиологического
исследования ИБС у пациентов Московского региона

(Максимов М.Л., Дралова О.В., Купрейчик В.Л.) 56

Фармакоэпидемиология антимикотиков в многопрофильном
стационаре

(Карабельская И.В., Колбин А.С., Климко Н.Н.) 60

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономические аспекты применения статинов у больных
артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена

(Морозова Т.Е., Захарова В.Л.) 66

Клинико-экономический анализ целесообразности
внедрения стандартов лечения гипертонических кризов
на догоспитальном этапе

(Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г.) 71

Клинико-фармакологическая экспертиза лефлуномида
при ревматоидном артрите

(Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Жилина А.Н.) 75

Фармакоэкономический анализ применения дорипенема
в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии
в сравнении с меропенемом и имипенемом

(Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В., Белоусов Д.Ю.) 85

БЕЗОПАСНОСТЬ

Полипрагматизация и лекарственные взаимодействия у пожилых
пациентов

(Манешина О.А., Белоусов Ю.Б.) 90

Об угрозах нового биологического оружия и биобезопасности
России

(Бобылов Ю.А.) 94

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение хронического панкреатита

(Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В.,
Елизарова А.И.) 100

Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома
раздражённой кишки

(Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Елизарова А.И., Скворцова Е.М.) 110

Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача
и фактор социума

(Акопян А.С., Корякин М.В.) 116

РЕЦЕНЗИЯ

Бобылов Ю.А. «Генетическая бомба»

(Белоусов Д.Ю.) 127

Медико-социальные аспекты демографического перехода: теория и прогноз

А.С. Акопян

Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ, г. Москва

Снижение смертности и увеличение продолжительности жизни изменили лицо цивилизации. За прошедший век значительно возросли численность людей, доживающих до престарелого и старческого возраста, их удельный вес в общей структуре населения.

Это произошло во многом благодаря развитию систем здравоохранения, медицинской науки и практики лечения большого числа заболеваний и состояний, приводящих к преждевременной смерти, снижению младенческой смертности. Актуальной проблемой для медицинского сообщества остается реализация концепций «качества жизни», «активной старости» в условиях закономерной динамики демографического «старения» популяции. Феномен глобализации и универсализации медицинских знаний, их прогрессивный рост, отсутствие региональных разграничений, общественные требования по расширению доступа к достижениям научно-технического прогресса, развитию информационных технологий, лечебно-диагностической аппаратуры, фармакологии и фармакотерапии значительно повысили роль доказательного подхода в биомедицинских и клинических исследованиях. Их международный, мультицентровый характер подразумевает унификацию требований к доказательности разных уровней, от рандомизации до когортного анализа и описания случаев, различающихся «степенью контроля над факторами помех» [17].

В новой ситуации важную роль приобретает индивидуальная «помехоустойчивость» врача, позволяющая на основе опыта и объективных знаний ориентироваться в сложной картине постоянно меняющегося мира, обеспечивая тем самым рациональный ответ на рост общественной потребности в качественной клинической практике, реализующейся в конкретных условиях жизни.

Целью предлагаемой статьи является попытка оценки нынешней стадии демографического развития и формулирования приоритетов социальной политики с позиции врача-клинициста на основе современных биосоциальных концепций.

Демографические переходы

В отличие от регулирования численности популяции через *высокую смертность*, более характерного для животного мира и доиндустриальной эры, человеческое сообщество в условиях роста требований, предъявляемых научно-техническим прогрессом к каждому последующему поколению, стало регулировать свою численность через *снижение рождаемости*, что намного предпочтительнее войн, эпидемий, убийств, самоубийств и т.д. Других способов регулирования численности мирового населения, к сожалению, нет. Россия на протяжении XX столетия пережила ряд периодов *сокращения численности населения* (мировые войны, революция, гражданская война, голод, репрессии и т.п.), существенно повлиявших на ее демографическое развитие.

По прогнозным данным, население планеты, достигшее преклонного возраста (65 лет и старше) к 2050 г. увеличится до 1 млрд. 445 миллионов — 20,5% населения (8,1% в 1950 году). В течение того же самого периода число детей в возрасте до 15 лет сократится с 34,5% (1950 год) до 20,8% (2050 год).

К концу 30-х годов XX века численность населения Земли равнялась 2 млрд. человек. До этой цифры она росла *несколько десятков тысяч лет*. Несмотря на значительно более высокий, чем сегодня, уровень рождаемости (в среднем 7-8 детей на женщину), последний не сопровождался соответствующей скоростью прироста численности населения из-за высокой смертности, особенно в ранних возрастах. Перелом произошел в XX веке. Если в 1960 году численность землян равнялась трем миллиардам человек, а в октябре 1999 года родился уже шестимиллиардный землянин.

Таким образом, за 40 лет произошло удвоение численности населения планеты, а за весь XX век и первое десятилетие XXI века — почти учетверение. Не случайно в последние полвека высказываются обоснованные опасения, что в случае дальнейшего неконтролируемого, «болезненно-го» роста человечество неизбежно столкнется

с ресурсными, энергетическими, экологическими, социально-политическими и этногеографическими ограничениями, которые уже проявляются на современной стадии развития.

Основательны опасения, связанные с уменьшением емкости рынка труда и количества рабочих мест, особенно квалифицированных, характерного для научно-технического прогресса — «труд уничтожает труд»¹.

В современной науке о народонаселении доминирует системный подход, при котором все население мира рассматривается как эволюционирующая и самоорганизующаяся система, существенно не отличающаяся в разнообразии своего поведения и подчиненная единым законам [7, 11]. Наиболее существенная и определяюще важная составляющая этого подхода — признание существования особого времени в состоянии популяции, получившего название *первого демографического перехода* — от высокой рождаемости и высокой смертности к низкой рождаемости и низкой смертности (высокой продолжительности жизни). В основе этого процесса лежат однотипные для всех промышленно-городских обществ материальные условия жизни, труда, быта с соответствующей этим условиям системой ценностей [3]. Нуклеарная малодетная семья — универсальный инструмент низкой рождаемости. Процесс демографического перехода для разных государств и народов растянут по времени, а депопуляция коренного населения компенсируется за счет экономической миграции из регионов с более высоким уровнем рождаемости.

Низкая, ниже простого воспроизводства (СКР=менее 2,14-2,20 детей на женщину)², рождаемость и повышение среднего (медианного) возраста жителя для технологически развитых государств на этой стадии демографического развития является нормой.

Если средний возраст жителя Европы и России сегодня лежит в пределах 37-41 года (в России 37,7 лет в 2004 году), то, например, в Центральной Африке она равняется 20-22 годам. Даже изолированно показатель *среднего возраста* жителя является надежным индикатором стадии демографического перехода: технологическом оснащении и культурном статусе, уровне «брачности» и

рождаемости, продолжительности жизни, типе экономики и политической организации, степени урбанизации, подушевом доходе и состоянии систем охраны здоровья и здравоохранения [1].

Главное содержание *второго демографического перехода* [21], в который два десятилетия назад вступили демографически «зрелые» страны, — в первую очередь, Франция, Северная Европа, часть белого населения США — состоит «в возрастающей ценности индивидуальной автономии и индивидуального права выбора», временной оптимизации демографических событий и жизненного цикла каждого индивида, что сопровождается некоторым ростом рождаемости в направлении уровня простого воспроизводства. Под демографическими событиями понимается все, кроме работы и учебы: рождение, браки, рождение детей, аборт, разводы, болезни, смерть.

Основой второго демографического перехода является *эволюция брачных отношений*, как в семейной, так и в общественной жизни. На уровне демографических индикаторов второй демографический переход проявляет себя в виде роста среднего возраста заключения брака и материнства, увеличения интервалов между родами, повышения роли рождаемости вне официального брака, увеличения доли людей, никогда не вступавших в зарегистрированный брак. Сегодня в Европе и в России среди женщин, состоящих непрерывно в первом зарегистрированном браке, *итоговая рождаемость в реальных поколениях* ниже, чем среди женщин, которые либо никогда не состояли в зарегистрированных браках, либо состоят в повторных браках [3].

Россия вступила на путь второго демографического перехода позже и находится в самом начале этого процесса, двигаясь в направлении «стокгольмской модели» с низким (30-35%) уровнем зарегистрированной брачности. Его манифестация ожидается после 2040-2050 годов.

Если *первый* (глобальный) демографический переход выразился в изменениях уровней рождаемости и смертности, а *второй* — в изменениях сексуального поведения, организации жизни семьи и ее форм, то *третий демографический переход* затрагивает последний остающийся компонент, характеризующий население, а именно его *состав* [18]. Низкие уровни рождаемости приводят к изменению политики в отношении миграции.

Россия на протяжении своей многовековой истории, как православно-славянский культурный кластер [20] со своими сателлитами и ассоциатами, уже неоднократно использовала инструменты *третьего демографического перехода*, в целом успешно справлялась с задачей ассимиляции, создав российскую цивилизацию — нынешнее культурное пространство русского языка. Как станут опре-

¹ Уже сегодня в США в промышленности занято 13% работников, что позволило говорить о «смерти рабочего класса»; к 2025 году ожидается снижение этого показателя до 3% [16], в основном по векторам «возвратной колонизации».

² СКР — суммарный коэффициент рождаемости; коэффициент суммарной рождаемости — неточный перевод «total fertility rate» — показатель итоговой рождаемости условного поколения — наиболее соответствует итоговой рождаемости в реальном поколении — самому точному показателю, оценивающему число рождений за всю жизнь.

делять себя последующие поколения мигрантов: станут/останутся ли они частью русской культуры, будут ли граждански идентифицировать себя с принимающим обществом, или будут относиться к России лишь как к удобному источнику извлечения материальных благ с последующими требованиями автономизации, вплоть до легитимации собственных правовых систем? По сравнению с первым и вторым демографическими переходами, третий демографический переход больше зависит от воли людей, наделенных властными полномочиями, в том смысле, что уровень миграции, по крайней мере, номинально, контролируется правительствами тех или иных государств.

По среднему варианту официального *сверхдолгосрочного прогноза ООН* (World population, 2003), учитывая, что скорость падения рождаемости в развивающихся странах превышает расчетную, к 2050 году население Земли может не достигнуть предполагаемых 10 млрд. человек и не продолжит рост к 2100 году, а начнет плавное снижение, и к 2300 году будет составлять 9 млрд. человек. Прогнозы ООН, приводимые ниже, опираются на прогноз мировой экономики ИМЭО до 2020 года (Мировая экономика: прогноз до 2020 г./под ред. А.А.Дынкина, 2007) по 152 странам при основном допущении удерживания вооруженных конфликтов в региональных рамках и отсутствия глобальных климатических и экологических катастроф.

По мнению *Медуза Д.*, автора «Пределов роста», при неблагоприятных климатических и экологических изменениях на планете к 2300 году численность населения может вернуться к уровню 1950-х годов — 2,5 млрд. человек. Это почти совпадает с «низким» сверхдолгосрочным прогнозом ООН (2,3 млрд. человек к 2400 году). Каких-то нормативов, естественно, здесь нет и быть не может. Ситуация будет определяться общей совокупностью обстоятельств — ресурсных, технологических, социально-политических, экологических и т.д.

Смертность и рождаемость

Функцией и непосредственной задачей служб здравоохранения традиционно является снижение смертности среди всех возрастных групп и улучшение здоровья новорожденных, что обеспечивает неуклонный рост численности человеческой популяции в целом. Снижение числа случаев насильственной смертности, например, автодорожной, не входит в число непосредственных задач здравоохранения, впрочем, как и обеспечение количественного роста.

Сегодня, несмотря на оптимистичные заявления политиков об ожиданиях быстрого дости-

жения «стабилизации численности населения и формирования предпосылок к последующему демографическому росту» в России продолжается процесс депопуляции с достаточно высокой скоростью. Даже при относительно быстром снижении смертности в ближайшие годы общее число смертей не сократится, а увеличится, так как в структуре населения будет гораздо больше пожилых людей в возрасте 60 лет и старше — в этот возраст войдут поколения, родившиеся после войны.

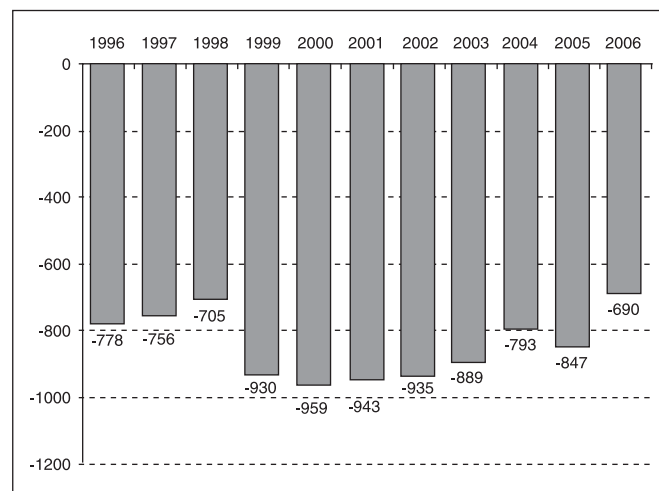


Рис. 1. Естественная убыль населения России 1996–2006 гг., тысяч чел. [«Население и общество» (www.demoscope.ru)]

Именно на эту возрастную группу приходится 65–70% текущей смертности. По среднему варианту прогноза ООН в России общая ожидаемая продолжительность жизни возрастет с 66 лет в 2000–2005 гг. до 76,9 лет в 2045–2050 гг., в том числе за счет естественного замещения наиболее пострадавшего поколения людей, родившихся в первой половине XX века.

В последние годы в рамках демографической проблематики часто звучит тема ухудшения репродуктивного здоровья населения и снижения «репродуктивного потенциала». Под последним понимается и число женщин репродуктивного возраста, и число яйцеклеток после стимуляции овуляции, и показатели рождаемости.³

³ В качестве стандарта естественной рождаемости (индексы Коула) использованы показатели рождаемости религиозной секты гуттеритов (одно из направлений баптизма) в 1920–30-х гг. Население России использует максимальный потенциал рождаемости менее чем на 10%. Средняя максимальная плодовитость равняется 15,3 рождения на одну женщину репродуктивного возраста. В новейшей версии математической модели 1997 г. эта величина равняется 18,645 детей на одну женщину репродуктивного возраста за всю жизнь [12]. Абсолютным низким пределом снижения итоговой рождаемости является показатель 0,7–0,8 детей в расчете на одну женщину [19].

При этом число искусственных прерываний беременности в России продолжает превышать число рождений, феномен же «социального сиротства» для стран с низким уровнем рождаемости вообще не характерен.

Современная семья изменением установок на детность лишь отвечает на изменение структуры общественных ценностей и приоритетов, приспосабливаясь к меняющимся и постоянно возрастающим требованиям индустриальной цивилизации. При этом сами эти требования касаются, прежде всего, не структуры семьи и числа детей в ней, а будущего имущественного, образовательного и профессионально-квалификационного уровня формирующейся личности. На фоне низкой рождаемости некоторое повышение числа рождений в период 2005-2007 гг. политическое руководство страны и приближенные к нему эксперты склонны напрямую связывать с проводимой социальной политикой «национального проектирования». Последняя представляет собой дополнительный канал бюджетного финансирования ранее хронически недофинансированных отраслей без существенных институциональных и структурных новаций, мониторинг которого осуществляется в приоритетном порядке.

Отметим, что СКР за 10 лет, с 1997 по 2007 гг., увеличился менее чем на 0,1 детей на женщину (с 1,20 до 1,29 рождений на женщину). Повышение же абсолютного числа рождений последних двух лет связано с относительно многочисленной когортой 30-летних женщин, родившихся в начале 1980-х годов, образовавшейся за счет условно избыточных рождений, связанных с изменением их «тайминга» (интервалов между родами) вследствие стимулирующих мер поддержки семей с детьми (постановление Правительства СССР 1981 г.). Второй частью этой когорты стали женщины, родившиеся в конце 1980-х — начале 1990-х гг. Роль стимулирующего эффекта здесь выполнил фактор «перестройки», либерализации экономики и политики, завышенных ожиданий от «новой светлой жизни». К сожалению, символические эффекты стойкими не являются, существенно не изменяют уровень итоговой рождаемости, но приводят к определенной дестабилизации социальной сферы (количество мест в яслях, садах, домах ребенка, интернатах, школах, вузах и т.д.), росту числа неустроенной, «потерянной» молодежи.

В силу ситуативного, обусловленного более ранними «политическими» приоритетами, вмешательства в процесс демографического развития, взятия «в долг у будущего», число женщин репродуктивных возрастов через несколько лет в России начнет быстро снижаться. Изменить это уже невозможно: все женщины, которым предстоит рожать в возрастном интервале от 18 до 30 лет до

2023 года, уже родились. Потенциальным ресурсом смягчения этого эффекта может стать происходящее изменение профиля брачности в сторону увеличения возраста вступления в первый брак и, как следствие, более поздних родов. Если эта тенденция сохранится, может отсрочить неизбежное при современном распределении рождений по возрасту матери падение числа родившихся после 2010 г. Вклад в статистику рождений может внести «родовой туризм» из стран СНГ (право на гражданство, уровень социальной защиты, качество родовспоможения).

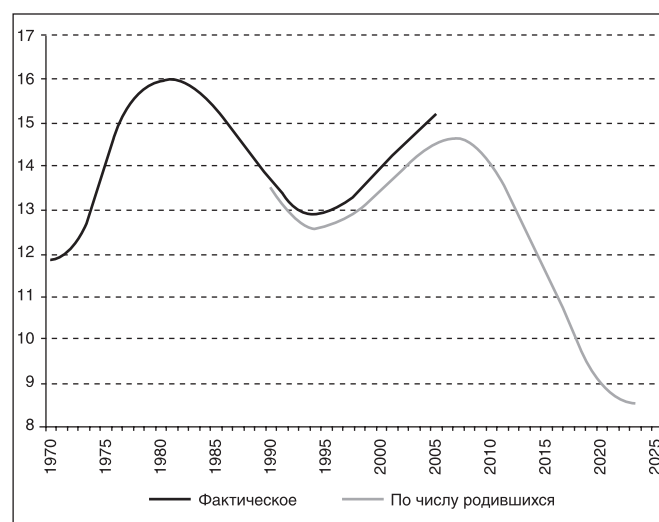


Рис. 2. Число женщин в возрасте 18-30 лет, миллионов человек [«Население и общество» (www.demoscope.ru)]

Современная ситуация с рождаемостью сложна, удачное же нахождение на благоприятной части «синусоиды» в данный отрезок времени не дает оснований для восторгов, как и оснований в последующем, при формальном ухудшении показателей, предъявлять претензии к преемникам.

Самым объективным показателем следует считать *итоговую рождаемость в реальных поколениях* — число детей, которых родит женщина за весь репродуктивный период своей жизни. Считается, что в современных экономически развитых странах около 15% брачных пар бесплодны, имеют нулевые шансы на зачатие и рождение ребенка в естественном цикле. Столько же обладают пониженной плодовитостью. Случаи врожденного бесплодия составляют около 5-7% [12]. В России специальной статистики не ведется, отсутствуют и серьезные популяционные исследования. По весьма приблизительным оценкам 17-20% населения, находящегося в репродуктивном возрасте (около 3 млн. брачных пар) не могут иметь детей.

В последнее время, в связи с появлением средств в бюджете и желанием властей инвестировать их в социальную сферу, прослеживается

ся тенденция демографическими приоритетами актуализировать самодостаточную *медицинскую проблему* лечения бесплодного брака (не путать с бездетным). Учитывая участвовавшее в последнее время апелляции к демографическим возможностям вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), напомним, что по данным Регистра Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) средняя эффективность методов ВРТ в лечении бесплодия сегодня составляет в среднем 30% на попытку. В большинстве европейских стран в расходах на здравоохранение предусмотрено государственное финансирование попыток ЭКО/ИКСИ для лечения бесплодного брака. Для женщин до 35 лет с «трубным» бесплодием — 4 попытки в Германии, 3-5 попыток — в странах Скандинавии, 6 — в Словении. В ряде стран применяются варианты оплаты по принципу соплатежей, в США — с привлечением средств медицинского страхования. Самая большая доля ВРТ в структуре рождаемости сегодня наблюдается в Дании — 4%. В среднем по странам Европы — 1-1,5%. В 2005 году в России родилось 1,457 тыс. детей (в 2004 г. — 1,502 тыс.), из них — 3855 детей (0,22-0,26%) в циклах ВРТ, в 2004 г. — 3193 детей (0,17-0,20%) (Регистр центров ВРТ. Отчет РАРЧ за 2005 г.).

К примеру, если в России профинансировать 300 тыс. попыток и теоретически даже получить 80-100 тыс. дополнительных рождений методами ВРТ, это увеличит СКР лишь на 0,1 (с 1,3 до 1,4 ребенка на женщину), что не компенсирует естественную убыль населения. Руководителями государственных учреждений, практикующих ВРТ, заявляется оплата в размере 120-150 тыс. рублей на попытку, что превышает цену этой услуги в частном секторе. Дополнительные требуемые расходы бюджета составят ~ 40-50 млрд. руб. в год. В отличие от европейских стран, механизма формирования целевого контингента бесплодных пар нет, существуют значительные кадровые и структурные ограничения и региональные диспропорции. Сегодня пробное финансирование по данной статье расходов осуществляется не через пациентку (семейную пару), имеющую право на выбор учреждения, независимо от географии и организационно-правовой формы, а через финансирование особо приближенных федеральных и региональных госучреждений здравоохранения при *обширном пространстве* для манипуляций результатами ВРТ, преискурантами и реальным распределением средств. Формализованные критерии отбора центров ЭКО и репродукции человека, претендующих на бюджетное финансирование, отсутствуют. Известны случаи, когда средства перечислялись в государственные учреждения, вообще не имеющие лабораторий ВРТ.

Также не следует ожидать демографического эффекта и непосредственного результата от предложений по организации и бюджетному финансированию кабинетов и центров *мужского здоровья*, которых в целом более чем достаточно, особенно в крупных городах. Известно, что уровень рождаемости при популяционном уровне бесплодия не зависит от численности мужской части популяции. Вопрос же улучшения состояния *андрологической помощи*, научных исследований в этой сфере и сам по себе относится к числу актуальных проблем медицинской науки и практики. Но он, прежде всего, касается качества и доступности специализированной помощи каждому отдельному человеку, а не отчетности по многозначным демографическим показателям.

Таким образом, сам процесс депопуляции, с ее негативными демографическими, экономическими, социальными, этнокультурными и другими последствиями, воспринимаемыми частью общества России и европейских стран как трагедия, — лишь в малой степени обусловлен сугубо медицинскими обстоятельствами, особенно в части рождаемости. Реальной же основой ее повышения, а также улучшения психического, физического и сексуального здоровья мужчин является приоритетное *улучшение материального положения женщин*, их социального благополучия.

Социополовая (гендерная) асимметрия

Вопрос о природе половых отношений, их оценке с позиций психологии и нравственности — один из актуальных вопросов человеческого бытия. В конечном счете, именно на его решение были направлены все сексуальные революции XX века [15]. В условиях демократизации семьи и общества, индустриализации и урбанизации, в технологически развитых странах выявилось увеличение средней продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами. Оказалось, что 4-5 лет является «нормативной» разницей в ожидаемой продолжительности жизни женщин и мужчин в условиях рыночной экономики, политической и экономической защищенности основных прав человека. «Социальный» фактор может увеличивать эту разницу до 13-17 лет и более.

В рамках допустимых социобиологических экстраполяций и аналогий можно отметить, что для видов, представленных мужским и женским полом, включая человека, выделен ряд универсальных *моделей поведения*. Природный порядок у большинства млекопитающих состоит из интенсивной конкуренции между самцами, где доминирующим достаются все преимущества в продолжении рода. Половые различия в *strate-*

гиях взаимодействия проявляются по следующим параметрам:

- вмешательство в спаривание, запрет на репродукцию (убийство, изгнание конкурента);
- ограничение репродукции (пасьба, гарем, контрацепция, инфантицид);
- извлечение ресурсов, находящихся в пользовании партнера, более типичное для самок (обмен секса на доступ к ресурсам питания и другие ценные ресурсы).

Половые различия в *стратегиях спаривания* определяются такими факторами, как доступность партнера, сексуальная возбудимость, преданность партнеру. Мужской и женский пол существенно разнятся по *родительским стратегиям*, которые могут варьировать в зависимости от конкретных условий. Путем смягчения неравенств в ходе социальной эволюции является неизбежное увеличение *общественных благ*. Основной характеристикой последних является отсутствие исключительности доступа и конкуренции при их потреблении [10].

Для самок млекопитающих формами родительского вклада являются, например, внутреннее оплодотворение, беременность, вынашивание, рождение, лактация, уход за потомством [23]. Особенности строения половой системы современных мужчин свидетельствуют, что человек эволюционировал как вид, практикующий полиганию — связь одного мужчины с несколькими женщинами [2].

Эта асимметрия, обеспечивающая автотельность внутреннего отбора, проявляется тем, что у большинства приматов, включая и человеческий род, на 20% главенствующих самцов приходится 80% копуляций [5, 24]⁴.

В человеческом обществе именно женщина выполняет, кроме функции рождения, воспитания и обучения детей, передачи им культурных и моральных ценностей, важнейшую **оценочную функцию**, роль которой настолько привычна, что ее приоритетность попросту забывается и уходит на второй план. Популяционные задачи, стоящие перед видом, потребность защиты себя и своего потомства этот приоритет и определяют. Сексуальная активность мужчины и ее характер напрямую связаны с положением, которое он занимает в обществе (группе). В значительной степени это обусловлено женским выбором, определяющим систему ценностей и статусную групповую

и общественную иерархию. У мужчин (самцов), успешных по этим параметрам, отмечаются более высокие сексуальные возможности, определяемые особенностями ответа биохимии мозга, связанного с изменениями уровней половых гормонов [22]. Власть и статус во всех человеческих обществах дает мужчине колоссальные преимущества в обладании репродуктивными партнершами [2]. Согласно теории *полового дихроморфизма* Геодакяна В.Г. [4], численность мужской популяции прямо не связана с численностью потомства, различия лежат в разнообразии (численности гамет). Мужской пол является экспериментальным полом — «полом-разведчиком», на котором природа проверяет все эволюционные новации, затем передает их основному, женскому полу. Рост мужской смертности у млекопитающих, как и в человеческой популяции, независимо от различия культур, — универсальный ответ на неблагоприятные условия среды, которые выполняют функцию «направленного отбора». Это позволяет временно снять ресурсные ограничения и обновить генофонд без потери обретенного многообразия за счет сохранения женской части популяции.

Антиподом успеха является депрессия, способная возникнуть в результате череды социальных и сексуальных неудач и проявлений беспомощности, отсутствия универсального механизма защиты от стресса. Замечено, что в человеческом сообществе быстрая потеря социального статуса (аналогичная утере положения в иерархии животного мира) часто предшествует депрессивному заболеванию. Депрессия более чем в 90% случаев осложняется эректильной дисфункцией. По данным ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается рост распространенности депрессии (с 3% до 20%), которая становится ведущей медико-социальной проблемой XXI века [14].

Трансформация традиционной мужской идеологии происходит во всем мире, но она имеет объективные границы, обусловленные рамками полового диморфизма и индивидуально-типологическими различиями. Для России (и не только) характерно доминирование женщины в семье и, соответственно, подчиненное положение мужа. Социокультурный приоритет материнства в вопросах родительства в целом корреспондирует с особенностями русской семейной культуры. *Матрифокальность* (ответственность женщины за воспитание потомства, ее доминирование в семье), *матрицентричность* (традиционно сильный институт брака) и *патрилокальность* (материальная поддержка со стороны отца в противовес повседневному воспитанию), не противоречат современным модернизационным тенденциям. При этом для мужчин семья и семейные отношения (не обязательно супружество) приобретают все большую ценность [13].

⁴ Отмечу, что цитированное соотношение полностью совпадает с *принципом 80/20* (Парето-эффект) как меры степенного распределения вероятностей. В условиях конкурентного рынка 20% населения владеют 80% материальных ценностей, 20% продаваемых товаров дают 80% всей прибыли, 80% открытий делают 20% ученых и т.д.

Суть процесса заключается в том, что исторически традиционные нормы мужского поведения, формирующие стереотипы мужественности в патриархальном обществе, сегодня часто не только не обеспечивают успешность или даже адаптацию взрослого мужчины в обществе, но и зачастую приводят его на «социальное дно». Совокупность сходных обстоятельств обозначается как «кризис маскулинности». Чтобы добиться жизненного успеха, нужно быть не смелым, а хитрым, не гордым, а сервильным (раболепным, угодливым), не самостоятельным, а конформным. Властность, агрессивность, физическая сила, неуступчивость уже не рассматриваются как ценные характеристики, соответствующие нормам традиционной маскулинности. Женские предпочтения отдаются носителям установок на достижение/повышение *статуса*, их месту в иерархии собственности и власти [13].

Образы «несемейственного» русского мужчины, занятого покорением Севера, Сибири, Дальнего Востока — участника гигантских строек, военных действий, а также жены, ожидающей мужа (мотив многих выдающихся произведений русской литературы), — ответ на тяжелейшие исторические испытания, выпавшие на долю россиян, постоянную необходимость войн, походов, освоения огромных пространств с суровым климатом и т.п. Однако массовое «возвращение мужчин домой», связанное с фазой стабилизации демографического перехода, показало, что дома, в рамках простого нуклеарного брака он уже не очень нужен. Это вызвало ряд противоречий и фрустраций, связанных с изменением ценностей и ролей, обострило психоэмоциональные проблемы моногамного брака, женских привилегий, материального и статусного дефицита, нехватки жилья и т.п.

Таким образом, особенности и условия жизни мужской части популяции на практике нельзя рассматривать изолированно в силу биологических и социально предусмотренного семейного типа организации жизни людей. Реальной альтернативы семье как протогосударственной структуре, не нуждающейся в прямом вмешательстве, не существует. Могут варьировать лишь формы семейной организации.

В российских реалиях алкоголь и ассоциированная с ним смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и насильственных, неестественных причин зачастую завуалировано выполняют роль инструмента снятия внутрисемейной и общественной агрессии и относительно пристойного регулирования численности популяции через повышение смертности мужчин. Проблемы с жильем, отсутствие поддержки, высокий уровень стресса, ощущение своей ненужности, бесперспективности, изолированность — фон, про-

воцирующий саморазрушительное поведение. Экономическая и социальная несостоятельность, долговые обременения, невозможность обеспечить семью особенно влияют на смертность мужчин (триада «экономическая кастрация — бытовой терроризм — алкоголизация»). Перечень эффективных мер антиалкогольной политики сегодня крайне актуален для России, хорошо проверен на практике стран северной Европы и требует ускоренной реализации [9].

Социальная политика и демографический выбор

Выбор направлений государственной политики в условиях естественной социальной инерции зачастую определяется на основе привычного эмоционально-кризисного восприятия действительности с не очень успешными попытками противостояния переменам через восстановление, хотя бы частичное, прежних семейных нравов, апелляций к прошлому благополучию, часто со стороны тех, кто этого прошлого и не застал. Попытки влияния на демографическую ситуацию через «материнское призвание» женщины, «возрождение и сохранение духовно-нравственных традиций семейных отношений» [8], осуждение или невнимание к новым социальным практикам, связанным с либерализацией института брака, призывы к «исторической памяти», «наивысшему акцентированию идеи нации», «воцерковлению... русской культуры, науки и мысли», приданию «духовной вертикали коллективному самосознанию нации» стали общим местом в публичных рассуждениях на эту тему.

Какое все это имеет отношение к мотивациям подавляющего числа женщин, сказать трудно. В условиях нынешнего законодательства и образа жизни, когда никто не может принудить женщину вне собственной воли прервать беременность, даже патологическую, такая риторика выливается лишь в периодические призывы к ограничению права женщины на прерывание беременности или к необходимости получения согласия мужчины на аборт при ее решении об отказе рождения ребенка. Это ограничивает фундаментальные права женщины, накладывает запрет на реализацию своей воли, нарушает принцип неприкосновенности частной жизни, подвергает опасности ее здоровье. История многих стран показывает, что запретительные практики не дают желаемого демографического результата, сопровождаясь лишь ростом материнской смертности, инвалидности, числа криминальных аборт, вторичного бесплодия, случаев детоубийства и социального сиротства.

Другой путь открывается благодаря более уравновешенной оценке плодов модернизации, адаптацией к ней в соответствии с возможностями

данного этапа развития общества и государства. Нужен адекватный ответ на новые серьезные проблемы и опасные вызовы, в том числе через принятие более практичных приоритетов влияния на желательное репродуктивное поведение «девочки, которая хотела счастья».

Следует отметить, что в российской политической идеологии и практике (см. Концепции демографической политики на период до 2015, 2025 гг.) *демографическая политика* понимается неоправданно широко, фактически включает в себя большинство задач в области семейной, жилищной, экологической, налоговой, миграционной политики, здравоохранения, трудовых отношений, социальной защиты, обеспечения, реабилитации, укрепления здоровья, оснащения медицинских учреждений, лечения ВИЧ-инфекций и туберкулеза, укрепления репродуктивного здоровья населения, перинатальных технологий, андрологических консультаций, а также алкоголизма, табакокурения, наркомании, туризма и спорта, отдыха и досуга и т.д. и т.п. Создается впечатление, что в концептуальные документы включаются отраслевые интересы всех участников обсуждений, в том числе с неназываемой целью увеличения степени неопределенности обязательств по каждому направлению в отдельности.

В более узком, функциональном смысле демографическая политика представляет собой попытки воздействия государств *непосредственно на уровень рождаемости*. Как правило, эти попытки не очень продуктивны, дают краткосрочный эффект и сопровождаются сопутствующими «рикошетными проблемами» в виде дестабилизации социальной сферы из-за «рваной» динамики процесса воспроизводства.

В зависимости от стадии демографического перехода существует **два основных типа** собственно демографической политики: **первый** направлен на повышение рождаемости — типичен для экономически развитых стран; **второй** — на снижение рождаемости — для стран развивающихся и реализуемый через программы «планирования семьи»⁵.

Следует отметить, что в России, да и в СССР систематической демографической политики ни того, ни другого типа (если не брать в расчет бурные, часто неквалифицированные обсуждения, носящие более мировоззренческий, нежели прикладной характер), практически не проводилось.

⁵ В России **второй** тип ограничивался внедрением в практику современных методов контрацепции с целью снижения беспрецедентного для текущей стадии демографического перехода и состояния науки числа нежелательных беременностей и последующих аборт. Несмотря на явный медицинский успех этих мероприятий (снижение числа аборт на треть за 7 лет), программа подвергалась нападкам по идеологическим соображениям, лишалась финансирования.

Сегодня при реализации мероприятий демографической политики, направленных на рост рождаемости, во главу угла поставлена **«государственная поддержка семей, имеющих детей»**, что и без того, по Конституции РФ, является задачей социального государства. По сути, основная репродуктивная группа женщин рассматривается лишь через меры «дополнительной поддержки неполных семей с детьми и многодетных семей с низкими доходами».

В Концепции четко не определен *основной субъект и объект* демографической политики — *женщина репродуктивного возраста*, у которой рождение каждого последующего ребенка не должно, в том числе за счет мер этой политики, сопровождаться ухудшением условий жизни и уровня обеспеченности семьи. Надежды на рост рождаемости могут быть реализованы лишь при увеличении абсолютного числа женщин репродуктивного возраста, готовых ко вторым и последующим порядкам рождений.

Эта неопределенность приоритета в повседневной практике работы структур исполнительной власти и муниципалитетов выливается в манипулирование трактовками понятий: «поддержка семьи», «семейная политика», «укрепления институтов семьи». Размытость целевой группы увеличивает административные барьеры доступа для растущего числа работающих женщин, не состоящих в зарегистрированном браке, формально «одиноким» матерям, к пособиям и льготам, ипотечным кредитам на жилье, получению гражданства для детей и т.д. Например, совместно проживающие дедушка, дочка и внучка, другие подобные типы семей, при заявленном и реализуемом подходе прямым адресатом такой политики не являются.

Формально от этого недостатка избавлена программа **материнского (семейного) капитала**, ориентированная на женщину и прямо соответствующая задаче стимулирования роста числа повторных рождений. Относительная значимость выделяемых средств (250 тыс. рублей с последующей индексацией), чего ранее никогда не было, позволяет рассчитывать по меньшей мере на символический, ментальный эффект, могущий как повлиять на «тайминг» рождений, так и снизить социально-депрессивную часть снижения уровня рождаемости. Данная программа рассчитана пока лишь на 10 лет — для женщин, родивших в период с начала 2007 до конца 2016 года. Согласно ФЗ №256 от 29.12.2006 «О дополнительных мерах поддержки семей, имеющих детей» выплаты будут завершены к 1 января 2020 года. Средства выделяются в любом случае лишь однократно, женщине, родившей или усыновившей второго или последующих детей, с трехлетней отсрочкой, деньги на

руки не выдаются, не могут быть потрачены «по усмотрению», программа не дифференцирована по уровню благосостояния адресатов, что, на мой взгляд, является ее существенными недостатками. Общий объем средств программы «материнский капитал» на 2007 год — 131,8 млрд. рублей. Использование этих средств ограничивается приобретением жилья, получением образования ребенка, и улучшением пенсионного обеспечения женщины, то есть по сути, они могут быть потрачены лишь на цели, и без того лежащие в зоне ответственности задач конституционных демократических государств. Обсуждаются вопросы о возможности выплат более 1 раза, использования средств на цели благоустройства жилья, оплату медицинских услуг, детали начисления средств с индивидуальных счетов, продления срока действия программы. Прорабатываются и схемы обналичивания этих средств (жилье, образование, пенсионное обеспечение).

На мой взгляд, размывание демографических приоритетов и задач, целей и ресурсов по всем аспектам социальной политики лишь «размывает» ответственность исполнителей, допускает возможность широких трактовок, затрудняет контроль и объективное прогнозирование результатов. В результате открывается возможность списать неудачи социально-экономической политики на исходно «плохую демографию» и «больное население».

Думаю, целью и **центральным субъектом** ответственной социальной политики, предполагающей демографические приоритеты, следует считать **работающую женщину репродуктивного возраста, имеющую не менее одного ребенка, вне какой-либо связи с ее семейным положением**, дорожащую своей занятостью и местом на рынке труда. Сегодня далеко не каждая страна может позволить себе «роскошь» безусловного доброжелательного отношения к рождению детей высоких и средних порядков рождений. Это подразумевает наличие достаточности детских садов, школ, детских развивающих центров, легальной инфраструктуры предоставления услуг нянь и гувернеров, и т.д. Кроме защиты интересов женщины и семьи этот подход обеспечивает занятость пенсионеров, увеличивает их социальную активность и емкость рынка труда, способствует культурной преемственности поколений.

Заключение

В заключение представляется уместным представить прогноз численности населения России, подготовленный экспертами ООН по единой методике для большинства стран мира. Предполагается, что будут выполняться условия

сохранения и расширения уровня глобализации, инноваций, доступа к передовым техническим стандартам и методам государственного и корпоративного управления экономикой, рационального использования ресурсов, относительной политической и климатической стабильности. При соблюдении этих условий к 2020 г. ранжировка стран по объему ВВП, в ценах и по ППС 2005 г. окажется следующей: КНР (23%), США (18%), Индия (8,4%), Япония (4,6%), Россия (3,2%), Германия (2,9%), Бразилия (2,4%) и без специальной «политической воли», как результат предшествующего развития. Россия по объему ВВП может стать пятой экономикой мира и крупнейшей в Европе [6].

Из табл. 1 следует, что постсоветская Россия по прогнозу численности населения демонстрирует показатели, соответствующие нижней части среднего — верхней части пессимистического (низкого) варианта. Выход из зависимости от предшествующего развития (path dependence) является чрезвычайно сложной задачей, решение которой редко удавалось.

Таблица 1

Прогноз численности населения России (в млн. чел.)

Показатели	Года			
	2000	2015	2025	2050
Пересмотр 2000 года. Средний вариант	145,5	133,3	125,7	104,3
Пересмотр 1998 года				
Высокий вариант	147,9	150,2	150,4	151,8
Средний вариант	146,9	142,9	137,9	121,3
Низкий вариант	146,7	139,5	131,1	102,5

Примечательно, что сценарий рождаемости и смертности в среднем варианте нового прогноза ООН до 2050 года (табл.2) предусматривает рост СКР и ожидаемой продолжительности жизни, в том числе за счет естественной динамики половозрастной пирамиды, снижение коэффициента младенческой смертности.

Таблица 2

Сценарии рождаемости и смертности для России до 2050 года. Средний вариант нового прогноза ООН

Показатели	Годы				
	1995-2000	2000-2005	2010-2015	2020-2025	2045-2050
Коэффициент суммарной рождаемости	1,232	1,139	1,182	1,357	1,75
Ожидаемая продолжительность жизни, лет	66,1	66	69,3	72	76,9
Коэффициент младенческой смертности	16,7	16,8	14	11,4	7,2

Нельзя не отметить, что некоторые амбициозные цели и ориентиры, заявленные в Концепции демографической политики РФ на период до 2025 года (стабилизация численности населения к 2015 году на уровне 142-143 млн. человек, условия для его роста к 2025 году до 145 млн. человек, увеличения продолжительности жизни к 2025 г. — до 75 лет, увеличение СКР в 1,5 раза, снижение смертности в 1,6 раза, обеспечения миграционного прироста более 300 тыс. ежегодно) соответствуют самым оптимистическим вариантам, для которых оснований явно недостаточно.

В основе демографического процесса лежит изменение поведения больших масс людей под влиянием условий жизни. И Россия в этой связи —

не исключение. Динамика численности населения — результат глобального развития, бесспорно, наиболее значимое явление в истории человеческой цивилизации. Реальная ситуация такова, что в обозримом будущем даже при максимальной социальной поддержке можно будет говорить не об абсолютном приросте численности населения, а лишь о снижении скорости депопуляции. Попытки искусственного изменения параметров демографического развития вряд ли приведут к ожидаемым результатам. Тем более что возможность вмешательства в личную жизнь граждан, ущемление их прав и свобод, сегодня существенно ограничено законодательством.

Литература

1. Акопян А.С. Демография и политика // *Общественные науки и современность*, №2, 2001, сс.38-50.
2. Бутовская М.А. Власть, пол и репродуктивный успех. Фрязино: Век 2. 2005.
3. Вишневский А.Г. (ред.) Демографическая модернизация России 1900-2000. М.: Новое изд-во, 2005, гл. 10.
4. Геодакян В.А. Эволюционная теория пола // Гордон А.Г. Диалоги [2]. М.: Предлог, 2004, сс.221-276
5. Грегуар А., Прайор Д. Импотенция: интегрированный подход к клинической практике. М.: Медицина. 2000.
6. Дынкин А.А. Рост в условиях неопределенности: контуры мировой экономики в 2020г. М.:Изд.дом ГУ ВШЭ, 2008.
7. Капица С.П. Теория роста населения Земли. М.: МФТИ. 1997.
8. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. 9 октября, 2007
9. Коротяев А.В., Халтурина Д.А. Российский демографический крест в сравнительном аспекте // *Общественные науки и современность*, №3, 2006, сс.105-118.
10. Костюк В.Н. Социальная эволюция на больших временных интервалах // *Общественные науки и современность*, №1, 2007, сс.157-166.
11. Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г., Подлазов А.В. Историческая динамика. Взгляд с позиций синергетики // *Общественные науки и современность*, №5, 2005, сс.118-132.
12. Медков В.М. Демография. Учебник. М.:Инфра — М, 2008, с. 212-213; 346-373.
13. Митина О.В., Касперт А., Низовских Н.А. Идеология маскулинности в России: постановка проблемы и экспериментальное исследование // *Общественные науки и современность*, №2, 2003, сс.164-176.
14. Смелевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
15. Шаповалов В.Ф. Особенности российской сексуальной культуры. Семья и брак в России // *Общественные науки и современность*, №2, 2007, сс.163-172.
16. Шевчук А.В. О будущем труда и будущем без труда // *Общественные науки и современность*, №3, 2007, сс.44-54].
17. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации // Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Ю.Б.Белюсова. М. 2005. 156 с.
18. Coleman D. Immigration and ethnic change in low-fertility countries: a third demographic transition // *Population and Development Review*, 32(3), 2006, pp.401-446.
19. Gollini A. How low an fertility he? An empirical exploration//*Population and Development review*, 1998. Vol.24. №1
20. Hantington S. The Clash of Civilizations? // *Foreign Affairs*, Summer, 1993, pp.22-49.
21. Lesthaeghe R., van de Kaa D. "Twee demografische transitie?" (Two demographic transitions?) in Lesthaeghe and van de Kaa (eds): *Bevolking - Groei en Krimp, Mens en Maatschappij*, Van Loghum Slaterus, Deventer, 1986, 9-24.
22. Mealey L. Sex Differences: Developmental and Evolutionary Strategies. New York: Academic Press. 2000.
23. Trivers R. Parental investment and sexual selection // *Social selection and descent of man 1871-1971*. Chicago: Aldine, 1972, pp.136-179.
24. Wilson G.D. The great sex divide: A Study of Male-Female Difference. London: Peter Owen Publishers. 1989.

Новые противоэпилептические препараты

П.Н. Власов, Г.И. Наумова, Г.Р. Дрожжина

Московский государственный медико-стоматологический университет,
кафедра нервных болезней лечебного факультета

Резюме

Обсуждаются принципы комплексного механизма действия новых противоэпилептических препаратов (ПЭП). Рассматриваются различные аспекты доклинических и клинических исследований, фармакокинетики новых ПЭП второго поколения и их применение при моно- и комбинированной терапии у детей и взрослых. Кратко суммируются фармакологические и клинические характеристики габапентина (ГБП), ламотриджина (ЛТД), леветирацетама (ЛТС), окскарбазепина (ОКС), прегабалина (ПГБ), тиагабина (ТГБ), топирамата (ТПМ) и зонисамида (ЗНС). Приводятся данные о механизмах действия, фармакокинетике, лекарственных взаимодействиях, показаниях к применению, дозировках и побочных эффектах. Данные об эффективности и переносимости ПЭП получены в контролируемых исследованиях. По сравнению с препаратами 1-го поколения (фенобарбитал (ФБ), примидон (ПМД), фенитоин (ФТ), карбамазепин (КБЗ) и вальпроевая кислота (ВК)), у большинства препаратов 2-го поколения снижена способность к лекарственным взаимодействиям и развитию побочных эффектов, связанных со стимуляцией или торможением активности ферментов печени. Новые ПЭП расширяют арсенал средств лечения и способствуют оптимизации индивидуальной терапии эпилепсии.

Сокращения:

АГКК — активируемый гиперполяризацией катионный канал; АМПК — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; Асп — аспартат; SV2A — белок синаптических везикул 2A; БНТ — быстрый натриевый ток; ВГБ — вигабатрин; ВК — вальпроевая кислота; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; ГБП — габапентин; Гли — глицин; Глу — глутамат; ГТКП — генерализованные тонико-клонические припадки; ДМКК — метил-6,7-диметокси-4-этил- β -карболин-3-карбоксилат; ЗНС — зонисамид. КБЗ — карбамазепин; КЛБ — клобазам; Кн — каинат; ЛТС — леветирацетам; ЛТД — ламотриджин;

МАО-В — моноаминоксидаза В; МГД — моногидроксидериват; НДК — N-дезметил-клобазам; НМДА — N-метил-D-аспартат; ОКС — окскарбазепин; ПГБ — прегабалин; ПЗКК — потенциал-зависимый кальцевый канал; ПЗНК — потенциал-зависимый натриевый канал; ПМД — примидон; ПЭП — противоэпилептический препарат; СГА — сукцинат-гемальдегид; СНТ — стабильный натриевый ток; ТГБ — тиагабин; ТПМ — топирамат; ФБ — фенобарбитал; ФТ — фенитоин.

Введение

В настоящее время все противоэпилептические препараты (ПЭП) подразделяются на «старые», «новые»=препараты второй генерации и ПЭП в стадии разработки. Последним была посвящена ежегодная регулярная конференция, которая проходила с 15 по 19 июня 2008 г. в Испании (г.Ситжес) «IX Эйлатская конференции по новым ПЭП». На конференции активно обсуждались: Бриварацетам, Карисбагат, ЦСЦ700-800, 2-деокси-глюкоза, Эсликарбазепина ацетат (БИА 2-093), Ганаксолон, Гиперзин, Лакосамид, Накс 5055, Пропилизопропил ацетамид, Ретигабин, Т2000, Тонаберсат, Валроцемид, JZR-4 и YKP 3089 (Abstracts, Sites). Экспериментальный и клинический материал по ПЭП в стадии разработки продолжает накапливаться. Данные по некоторым из них приведены в табл. 2. Так называемые «старые» ПЭП изучены достаточно хорошо, а в отношении ПЭП второй генерации сведения обновляются практически еженедельно, расширяются и уточняются показания к их использованию. В настоящем обзоре будут проанализированы последние данные по препаратам второй генерации, полученные главным образом в контролируемых исследованиях. Частично информация представлена в более ранних публикациях (Власов П.Н., 2002, 2004).

Противоэпилептические препараты действуют на разные молекулярные мишени, селективно изменяя возбудимость нейронов таким образом, что нейрональная активность, связанная с при-

падками, блокируется без нарушения нормальной активности, необходимой для передачи сигналов между нейронами. Постоянное перемещение ионов вызывает разность потенциалов на мембране, что, в свою очередь, формирует синаптические потенциалы и потенциалы действия. Мембранные потенциалы зависят от соотношения активности анионных и катионных каналов мембран, каждый из которых открывается в определенное время. Эти каналы могут быть высокоселективны для определенных ионов. На скорость функционирования (открытия и закрытия) каналов влияет связывание лигандов (нейротрансмиттеров) и изменение напряжения на мембране (*Biton et al., 1999*). Входящий и выходящий ток ионов зависит от проницаемости мембраны для тех или иных ионов и от активности соответствующих ионных каналов. Активность натриевых и кальциевых каналов опосредует возбуждение нейронов, а активность калиевых и хлорных каналов — наоборот, торможение. Неспецифические катионные каналы, в частности, активируемый гиперполяризацией катионный канал (АГКК), снижает чувствительность нейронов к возбуждающим стимулам (*Poolos et al., 2002*). В синаптической передаче сигналов участвуют как возбуждающие, так и тормозные нейромедиаторы. Основным тормозным нейромедиатором является γ -аминомасляная кислота (ГАМК), а возбуждающим — глутамат (Глу).

Препараты, обладающие противоэпилептическим действием, действуют на одну или несколько молекул-мишеней в мозге (табл. 1) (*Rutecki, 1995*). К ним относятся не только ионные каналы или нейромедиаторы, но и ферменты, метаболизирующие нейромедиаторы. Противоэпилептическая активность достигается путем изменения активности нейронов и нарушения синхронизации нейрональных цепей. Можно выделить несколько основных механизмов действия этих препаратов:

- 1) модуляция потенциал-зависимых ионных каналов;
- 2) усиление тормозной синаптической передачи;
- 3) торможение активирующей синаптической передачи (*Rogawski, 2002*).

Потенциал-зависимые ионные каналы являются молекулярными мишенями для целого ряда химически различных ПЭП. К ним относятся натриевые, кальциевые и калиевые каналы. ПЭП угнетают или усиливают ток ионов через канал, но точный механизм, по которому это препятствует развитию судорог, известен не для всех препаратов (*Ragstale & Acoli, 1998*). Активность натриевых каналов мозга регулируется фенитоином (ФТ), ламотриджином (ЛТД), карбамазепином (КБЗ), окскарбазепином (ОКС) и, в некоторой степени, зонисамидом (ЗНС)

в основном или частично за счет блокады высокочастотной спайковой активности.

Таблица 1

Основные мишени ПЭП

Потенциал-зависимые ионные каналы (натриевые, кальциевые, калиевые)
Неспецифические катионные каналы, регулирующие свойства самих мембран
Лиганд-активируемые ионные каналы (в основном рецепторы ГАМК и Глу)
Переносчики нейромедиаторов
Нейромедиаторы (в основном ГАМК и Глу), их рецепторы и ферменты метаболизма

Скорость и степень блокады натриевых каналов ПЭП различается. Эксперименты на животных позволяют предположить, что нарушение функции кальциевых каналов вносит вклад в аномальную возбудимость пирамидных нейронов зоны СА3 гиппокампа и, как следствие, в развитие эпилепсии (*Kiura et al., 2003*). Кальциевые каналы делятся на активируемые высоким и низким напряжением; первый тип делится на подтипы L, N, P, Q и R. Они регулируют вход кальция в клетки, который вызывает выброс нейромедиаторов из пресинаптических терминалей и специфичную экспрессию генов постсинаптических нейронов, а также активацию кальций-зависимых ионных каналов с последующим изменением возбудимости клеток. Противоэпилептическое действие может быть обусловлено блокадой этих каналов и угнетением выброса возбуждающего нейромедиатора Глу (*Turner, 1998*). Стенки и датчик напряжения кальциевого канала, активируемого высоким напряжением, образуются $\alpha 1$ -белком (*Hofmann et al., 1999*). С ним связаны β , $\alpha 2\delta$ и γ — субъединицы рецептора. Кальциевые каналы, активируемые низким напряжением (Т-тип), отвечают за регуляцию импульсации нейронов. В нейронах таламуса кальциевый ток через Т-каналы взаимодействует с быстрым натриевым током, в результате чего усиливается эффективность спайковой импульсации и сокращается время деполяризации и формирования спайка (*Parri & Crunelli, 1998*). Активность потенциал-зависимых натриевых, кальциевых и неспецифических катионных каналов может угнетаться при активации рецепторов Глу, которые, в свою очередь, могут оказывать как про-, так и противоэпилептическое действие.

Синаптическая активность:

а) Действие ПЭП, например, бензодиазепинов и барбитуратов, может опосредоваться через изменение секреции или связывания с рецептором основного тормозного нейромедиатора ГАМК. Через ГАМК_A-рецепторы частично действуют также фелбамат и топирамат (ТПМ) (*White et al.,*

2000). Возможными мишенями ПЭП, действующих по этому механизму, являются расположенные на ГАМК-ергических нейронах ионотропные рецепторы Глу, N-метил-D-аспартата (НМДА), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (АМПК) и каината (Кн). В некоторых типах синапсов эти рецепторы тоже опосредуют вызываемое Глу возбуждение нейронов. Выделяемый в синаптическую щель Глу также может активировать рецепторы Глу, связанные с G-белком, которые, в зависимости от их подтипа, могут активировать или тормозить активность нейронов.

б) Переносчики ГАМК, расположенные на пресинаптических нервных окончаниях и на глияльных клетках, (Masson *et al.*, 1999), реализуют синаптическое действие ГАМК. Известны 4 таких транспортных протеина: GAT-1, GAT-2, GAT-3 и BGT-1. Для проявления их активности необходим трансмембранный градиент ионов Na^+ и Cl^- .

в) Глутамат: натрий-зависимые потенциалы действия вызывают деполяризацию окончаний нейронов с последующей активацией кальциевых каналов, активируемых высоким напряжением (N-, P/Q-типа). Это приводит к экзоцитозу синаптических везикул, содержащих Глу и другие нейромедиаторы. На срезах синапсом мозга показано, что секреция Глу может подавляться путем блокады натриевых каналов (Lingamaneni & Hemmings, 1999).

Методы изучения механизмов действия

Для изучения механизмов действия ПЭП используют разные методы, в том числе метод фиксации фармакологически изолированного тока (через естественные или искусственно созданные в клетках каналы) и методы внутриклеточной и внеклеточной регистрации импульсной активности. Кроме того, механизмы действия некоторых препаратов изучались генетическими методами и путем сочетанного анализа экспрессии и мутации генов. Влияние ПЭП на ионную проводимость изучается в суспензионных культурах нейронов, а на свойства одиночных ионных каналов — методом фиксации тока. Препараты, действующие на ионные каналы преимущественно меняют возбудимость дендритов, а не тел нейронов. Регистрация импульсной активности дендритов и тел нейронов на срезах гиппокампа крыс показала, что ЛТД селективно подавляет формирование потенциалов действия, вызванное деполяризацией дендритов. Этот пространственно-специфичный и стимул-зависимый эффект обусловлен усилением активируемого гиперполяризацией катионного тока — потенциал-зависимого тока, характерно-

го для дендритов. Соответственно возбудимость нейронов может изменяться под влиянием препаратов, селективно действующих на дендриты, и позволяет предположить важную роль АГКК в контроле возбудимости дендритов и развитии эпилепсии (Poolos *et al.*, 2002). Интересно, что габапентин (ГБП) тоже усиливает активируемый гиперполяризацией катионный ток в пирамидных нейронах крысы (Surges *et al.*, 2003).

Механизмы синаптической передачи можно изучать на срезах тканей или органов с сохраненными межклеточными связями. На таких препаратах можно различить пре- и постсинаптические эффекты и проанализировать взаимодействие возбуждающих и тормозных механизмов. На срезах гиппокампа и неокортекса изучаются механизмы аномальной пароксизмальной активности, в том числе клеточные механизмы спайковой активности. Появление синхронизированной спайковой активности при спонтанном всплеске активности между эпилептическими припадками (интериктально) определяется как пароксизмальный сдвиг деполяризации (Matsumoto & Marsan, 1964). Последний является внутриклеточным коррелятом спонтанной межприступной спайковой активности, в которую вносят вклад несколько факторов: 1) собственные механизмы спайковой активности нейрона (Schwartzkroin & Prince, 1978);

Начальная серия натрий-зависимых потенциалов действия формируется на фоне кальций-зависимой деполяризации (Wong & Prince, 1979). Впоследствии, активация высокопороговых потенциал-зависимых кальциевых каналов приводит к формированию одного или нескольких кальций-зависимых потенциалов действия. Всплеск потенциалов действия сопровождается калий-зависимой реполяризацией (Schwartzkroin & Stafstrom, 1980).

2) Ослабление ГАМК-ергического торможения (Wong & Prince, 1979) и возбуждения нейронной сети (Miles & Wong, 1998): для модуляции этих типов возбуждения под влиянием ПЭП большое значение имеют несколько факторов (MacDonald & Meldrum, 1995; Rogawski, 2002).

Наличие множества указанных выше механизмов часто не позволяют предсказать клинический эффект того или иного препарата при разных типах приступов.

В настоящее время ведется активная работа над классификацией ПЭП на основании механизмов их действия, а для рационального индивидуального подбора моно- или комбинированной терапии полезно знание фундаментальных различий между препаратами.

Молекулярно-генетические исследования показали, что мутации генов могут сопровождаться изменением функций ионных каналов,

участвующих в развитии эпилепсии. Для поиска новых ПЭП необходимо провести дополнительные исследования в этом направлении, так как существующие препараты могут рассматриваться только как определенный этап на пути эффективной терапии эпилепсии (*Loscher & Schmidt, 2004*).

Некоторые ПЭП подавляют высокочастотные потенциалы действия, например, путем блокады потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК). Другие могут также специфично воздействовать на отдельные структуры каналов, например, ГБП и ПГБ связываются с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК).

Противоэпилептические препараты 1 и 2-го поколения

Первые ПЭП были обнаружены случайно. К ним относятся фенобарбитал (ФБ), фенитоин (ФТ), примидон (ПМД), бензодиазепины, этосуксимид, сультиам и вальпроат; позже их назвали ПЭП 1-го поколения. С 1990 г. в клинику стали внедряться ПЭП 2-го поколения: фелбамат, вигабатрин (ВГБ), ЛТД, ГБП, ТПМ, тиагабин (ТГБ), ОКС, леветирацетам (ЛТЦ), ПГБ и ЗНС. В данном обзоре описываются наиболее важные ПЭП 2-го поколения.

Препараты ПЭП 2-го поколения улучшили лечение больных парциальной и генерализованной эпилепсией, однако они не обеспечивают полного контроля над припадками у значительного количества больных. Считается, что эти препараты более безопасны и лучше переносятся, большинство из них, тем не менее, вызывают неблагоприятные побочные эффекты и имеют ограни-

ченный спектр активности в отношении разных типов припадков. Обширные сведения по фармакокинетике и применении новых ПЭП для моно- и комбинированной терапии эпилепсии у детей, взрослых и пожилых больных, а также фармакоэкономические показатели обсуждаются в работе *Stefan, 1998*, а возможность их использования для оптимизации индивидуальной терапии — в работе *Steinhoff et al., 2003*. Дальнейшие разработки ПЭП основываются на результатах фундаментальных исследований. Некоторые свойства новых препаратов, проходящих в настоящее время II фазу клинических испытаний, суммированы в табл. 2. Приведены наиболее перспективные ПЭП.

1) Антиэпилепсирин, по механизму действия повышает внутриклеточную концентрацию серотонина у предрасположенных к эпилепсии крыс (*Yan et al., 1992*), что может быть связано с противоэпилептическими свойствами;

2) Ганаксолон — модулятор ГАМК_A-рецепторов, который может быть эффективен при эпилепсии, связанной с менструальным циклом (*Reddy, 2004*);

3) ВИА2-093 — активный блокатор ПЗНК, считается более эффективным и безопасным, чем структурно сходные с ним КБЗ и ОКС (*Benes et al., 1999; Cunha et al., 2002*);

4) фтор-фелбамат (*Mazarati et al., 2002*) — ослабляет активацию НМДА-рецепторов (*Hovinga, 2002*) и метаболизируется иначе, чем фелбамат, не образуя активных альдегидных метаболитов (*Parker et al., 2005*);

5) Харкосерид — блокатор нечувствительного к стрихнину участка связывания глицина на Гли/НДМА-рецепторном комплексе (*Hovinga, 2003*);

Таблица 2

Некоторые новые ПЭП, проходящие II фазу клинических испытаний

Вещество	Механизм действия	Другие характеристики
Ганаксолон	Модуляция ГАМК _A -рецепторов	Некоторое структурное сходство с прогестероном, но без гормональной активности
ВИА 2-093	Блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов	Предполагается лучшая эффективность и безопасность, чем у структурно родственных КБЗ и ОКС
Бриварацетам	Взаимодействие с белком синаптических везикул 2А (SV2А)	Более высокая активность, чем у ЛТЦ
Фтор-фелбамат	Тормозит активацию НМДА-рецепторов; небольшое ослабление потенциал-зависимого натриевого тока	Метаболизируется иначе, чем фелбамат, не образуя активных альдегидных метаболитов
Харкосерид	Взаимодействие с нечувствительным к стрихнину участком связывания глицина на Гли/НДМА-рецепторном комплексе	Многофакторный механизм действия
Ремацемид	Неконкурентный антагонист НМДА-рецепторов	Блокатор быстрых натриевых каналов
Сафинамид	Блокатор быстрых натриевых каналов, ингибитор МАО-В, торможение секреции Глут	Блокатор кальциевых каналов, кандидат на роль нейротропектора
Стирипентол	Ингибитор захвата нейронами ГАМК и ингибитор ГАМК-трансаминазы	Лекарственное взаимодействие
Талампанел	Антагонист АМПК/Кн-рецепторов	Кандидат на роль нейротропектора

6) Ремацемид — блокатор каналов НМДА-рецептора и быстрых натриевых каналов (Malek et al., 2003);

7) Сафинамид — модулятор натриевых и кальциевых каналов, ингибитор MAO-B (Marzo et al., 2004; Errington et al., 2005);

8) SPD 421 — препарат-предшественник вальпроевой кислоты (ВК), которая химически связана с лецитином (Labiner, 2002; Loffe et al., 2002);

9) Стирипентол — ингибитор захвата ГАМК нейронами (Poisson et al., 1984) и ГАМК-трансаминазы (Wegmann et al., 1997; Trojnar et al., 2005);

10) Талампанел — антагонист АМПК/Кн-рецепторов (Borowicz et al., 2004);

11) Бриварацетам, взаимодействующий с новым участком связывания — белком синаптических везикул 2A (SV2A) (Klitgaard, 2005; Malawska and Kulig, 2005);

12) Ретигабин — открывает потенциал-зависимые калиевые каналы нейронов, стабилизирует мембранный потенциал и контролирует возбудимость нейронов (Blackburn-Munro et al., 2005).

Не смотря на то, что до сих пор не выяснены все механизмы действия ПЭП 2-го поколения, их внедрение существенно улучшило терапию эпи-

лепсии. Некоторые препараты имеют сниженную способность вызывать побочные эффекты, например, когнитивные, гормональные и другие. Это упрощает лечение и улучшает его соблюдение больными, что абсолютно необходимо для успешного лечения разных форм эпилепсии (Steinhoff et al., 2003).

С клинической точки зрения, представляет интерес разработка препаратов специально для определенных категорий больных (пожилых, больных с сопутствующими заболеваниями — раком, гормональными расстройствами, депрессией, тревожностью, психозами). Помимо непосредственно ПЭП, следует более активно искать и другие средства лечения эпилепсии. Особый интерес представляют нейропротекторы и препараты, влияющие на усиленную экспрессию определенных генов, в частности, генов множественной лекарственной резистентности, предотвращающие развитие лекарственной резистентности (Wang et al., 2003; Loscher & Schmidt, 2004).

Ниже на рис. 1 и в табл. 3 суммированы данные о механизмах действия, а в таблицах 4-6 — фармакокинетические и клинические характеристики ряда ПЭП 2-го поколения.

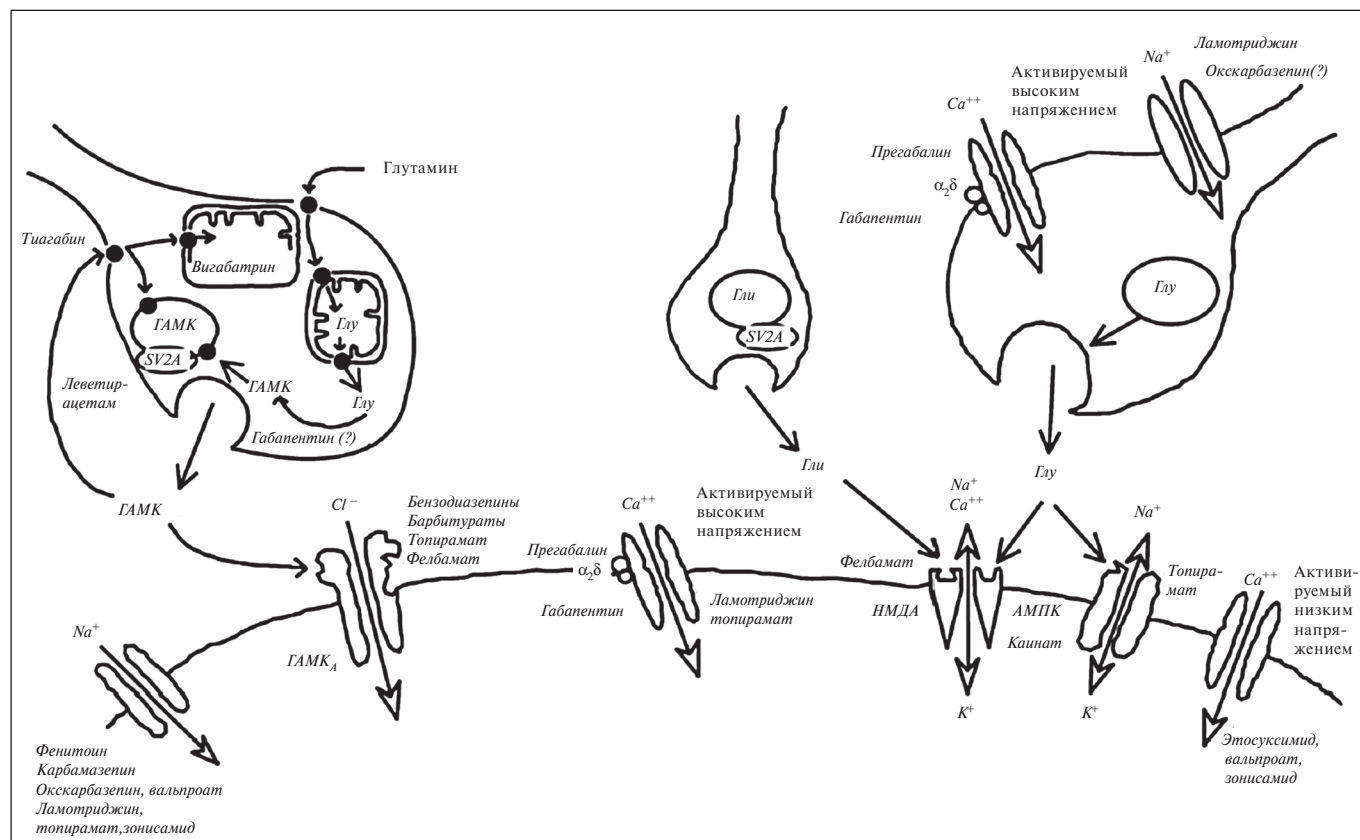


Рис.1. Схема наиболее важных мишеней ПЭП на ГАМК- и Гли- терминалях и на постсинаптических нейронах. ТГБ подавляет обратный захват ГАМК не только в нейроны, но и в глиальные клетки. Сокращения: $\alpha_2\delta$ — субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; Гли — глицин; НМДА — N-метил-D-аспартат; АМПК — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; СГА — сукцинат-гемиальдегид; SV2A — белок синаптических везикул 2A

Таблица 3

ПЭП и их молекулярные мишени (по Rogawski & Loscher, 2004 с изменениями)

Препарат	Каналы ^а Na ⁺	Каналы ^а Ca ²⁺	ГАМК— система ^а	Рецепторы Глу ^а	Парци- альные судороги ^б	ГТКП ^б	Абсансы ^б	Миоклони- ческие судороги ^б	Детский спазм ^б	Синдром Леннокса- Гасто ^б
<i>Преимущественное действие на Na⁺— и Ca²⁺—каналы</i>										
фенитоин	БНТ, СНТ				+	+	—	—		
карбамазепин	БНТ				+	+	—	—		
окскарбазепин	БНТ				+	+	—	—		
ламотриджин	БНТ	АВН			+	+	+	(+/-)		
зонисамид	БНТ	Т—тип			+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>Смешанное, комплексное или неясное действие</i>										
вальпроат	БНТ?, СНТ?	Т—тип?	↑ мета- болизм ГАМК		+	+	+	+		(+)
фелбамат	БНТ	АВН	ГАМК _А —Р	НМДА	+	+	(+)			+
топирамат	БНТ, СНТ	АВН	ГАМК _А	Кн/ АМПА	+	+	(+)	(+)	(+)	+
этосуксимид	БНТ?	Т—тип			—	—	+			
габапентин		АВН (α2δ)	↑ мета- болизм ГАМК		+	+	—	—		
леветирацетам ^в		АВН	обращает		+	(+)	(+)	(+)		
фенобарбитал		АВН	эффект ДМКК	АМПА	+	+	—			
<i>ГАМК-ергическое действие</i>										
бензодиазепи- ны			ГАМК _А —Р		+	+	+	+		(+)
вигабатрин			ГАМК—Тр		+	+	—	—	+	(+)
тиагабин			ГАМК—Тр		+	+	—			

Примечание. АМПК — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; ГАМК — γ-аминомасляная кислота; ГАМК_А—Р — рецептор ГАМК А-типа; ГАМК-Тр — транспортер ГАМК; ГТКП — генерализованные тонико-клонические припадки; АВН — активируемые высоким напряжением; БНТ — быстрый натриевый ток; СНТ — стабильный натриевый ток; Кн — каинат; НМДА — N-метил-D-аспаратат; ДМКК — метил-6,7-диметокси-4-этил-β-карболин-3-карбоксилат, является аллостерическим блокатором ГАМК_А-Р. Устоявшимися средствами лечения детских спазмов являются адренокортикотропный гормон и преднизолон. Ламотриджин также эффективен при миоклонико-астатической эпилепсии, но усиливает другие формы миоклонической эпилепсии. Габапентин может вызывать очаговый миоклонус.

^а Молекулярные мишени. Указаны не все мишени; другие см. в тексте.

^б Клиническая эффективность в отношении симптомов. “+” означает общепризнанную пригодность, подтвержденную в контролируемых исследованиях или нескольких открытых исследованиях; (+) означает менее надежные подтверждения; “-” означает данные об отсутствии эффекта или об усилении симптомов.

^в Леветирацетам высокоаффинно связывается с белком синаптических везикул 2А (SV2А) — широко распространенным белком с мол.в. 90 кДа, который связан с синаптическими везикулами и, как считается, участвует в регуляции Ca²⁺-зависимого выброса нейромедиаторов; у мышей с делецией гена SV2А наблюдаются судороги.

Противосудорожные препараты второго поколения

Габапентин

ГБП применяется в клинике как ПЭП с 1996 г. и характеризуется множественным механизмом действия (см. рис. 1 и табл. 3). Он повышает концентрацию ГАМК в плазме крови за счет активации декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермента, синтезирующего ГАМК) (Goldlust et al., 1995). Однако повышение активности этого фермента наблюдается только в миллимолярном диапазоне концентраций ГБП, который с

трудом достигается *in vivo* (Silverman et al., 1991). Соответственно, введение ГБП не приводит к острому изменению концентрации ГАМК в переднем мозге крысы (Errante & Petroff, 2003). Тем не менее, ГБП, по-видимому, увеличивает концентрацию ГАМК в мозге человека (Petroff et al., 1996) и усиливает секрецию ГАМК в мозге крысы за счет торможения активности транспортера ГАМК (Kocsis & Honmou, 1994; Honmou et al., 1995a, 1995b). Повышение уровня ГАМК ослабляет возбудимость нейронов. Однако влияние ГБП на частоту импульсации нейронов проявляется только при

Таблица 4

Припадки: частота эффекта и частота клинического улучшения при применении новых ПЭП
(по Cramer et al., 1999 с изменениями)

ПЭП	Доза (мг)	Частота эффекта ПЭП ^а	Частота эффекта плацебо ^а	Различие эффектов ПЭП и плацебо	Отношение эффектов ПЭП и плацебо
Габапентин	600	17%	8%	9	2,3
	900	19%	10%	9	
	1200*	21%	9%	12	2,3
	1800	24%	9%	15	
	все дозы	20% (93/458)	9% (27/291)	11	
Ламотриджин	300	17%	14%	3	2,1
	500*	34%	18%	16	2,3
	смена дозы	19%	6%	13	
	все дозы	23% (68/330)	9% 25/268	12	
Тиагабин	16	10%	4%	6	3,7
	30-32*	22%	6%	16	3,5
	56	30%	4%	26	
	все дозы	21 (104/493)	6% (17/276)	15	
Топирамат	200	27%	18%	9	2,9
	400*	43%	14%	29	
	600	45%	12%	33	3,7
	800	18%	5%	13	
	1000	49%	13%	36	
	все дозы	44% (232/527)	12% (25/216)	32	
Вигабатрин	1000	24%	7%	17	3,1
	2000	20%	9%	11	3,5
	3000*	44%	14%	30	
	6000	54%	7%	47	
	все дозы	40% (118/292)	14% (28/203)	26	

^а Эффект: снижение частоты приступов на 50% и более

* оптимальная доза

очень высоких концентрациях препарата, соответственно возможный ГАМК-ергический механизм следует рассматривать с определенной осторожностью. ГБП также снижает примерно на 20% концентрацию возбуждающего медиатора — Глут (Goldlust et al., 1995; Lieth et al., 2001) и уменьшает частоту активации потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК) по сравнению с применением ФТ, КБЗ и ВК (Wamil & McLean, 1994). Кроме того, ГБП повышает уровень серотонина в крови (Rao et al., 1988), что может быть связано с побочными эффектами ГБП — головной болью и сонливостью.

Хотя известны и несколько других возможных механизмов влияния ГБП на передачу сигналов, их значение для противоэпилептического действия до конца не ясно (Taylor et al., 1998). Surges et al. (2003) показали, что ГБП усиливает активируемый гиперполяризацией катионный канал (АГКК). Известно также, что ГБП является агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов (Freiman et al., 2001), которые вместе с другими типами калиевых каналов могут служить новыми мишенями для действия ПЭП (Wickenden, 2002). Вероятно, самый важный механизм действия ГБП — это высокоаффинное связывание с типами 1 и 2 $\alpha 2\delta$ —

субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК) (Marais et al., 2001). Это основной участок действия ГБП, через который он тормозит синаптический выброс нейромедиаторов и ослабляет вход Ca^{2+} в постсинаптические нейроны и, соответственно, их возбудимость. Очень большое количество $\alpha 2\delta$ —субъединиц имеется в коре мозга, гиппокампе и мозжечке. ГБП не связывается с типами 3 и 4 $\alpha 2\delta$ —субъединицы ПЗКК. Недавно показана тканевая специфичность экспрессии 4 генов, кодирующих разные типы $\alpha 2\delta$ — субъединицы (Klugbauer et al., 2003).

Эффективность ГБП была изучена по сравнению с плацебо и ЛТД (Brodie et al., 2002): монотерапия ГБП и ЛТД была одинаково эффективна и хорошо переносилась пациентами с впервые диагностированной эпилепсией.

Фармакокинетика

ГБП всасывается в кишечнике независимо от приема пищи, однако при определенных обстоятельствах всасывание может усиливаться (Gidal et al., 1996). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа после перорального приема. Биодоступность препарата зависит от дозы: при дозе 1800 мг/сут она составляет 70%, а

при дозе 3600 мг/сут — только 35%. Время полужизни ГБП составляет всего 5-7 часов, поэтому препарат нужно принимать 3 раза в день. Связывание с белками плазмы крови минимально. Препарат не активирует микросомальные ферменты печени и, соответственно, не влияет на метаболизм других ПЭП, осуществляемый этими ферментами. ГБП выводится в неизменном виде с мочой за 7-9 часов. При нарушении функций почек срок выведения значительно удлиняется, вплоть до 22 часов (Blum et al., 1994).

Показания к применению и дозировка

ГБП разрешен для моно- и комбинированной терапии больных старше 12 лет с простыми или сложными парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее, а также для комбинированной терапии больных, начиная с 3-летнего возраста.

Препарат противопоказан при первичных генерализованных судорогах, так как он может их усиливать (Chadwick et al., 1996).

Начальную дозу ГБП повышают в течение 3 дней до 900 мг/сут; поддерживающая доза составляет 900-2400 мг/сут (табл. 4). ГБП также можно использовать как ПЭП при порфирии. Благодаря отсутствию лекарственного взаимодействия, препарат является средством первой очереди выбора при парциальной эпилепсии у пожилых — уровень доказательности А (Glauser T., et al. 2006). У больных с нарушением функций почек и у пожилых больных дозу следует уменьшить (Stefan, 1999).

ГБП пригоден для лечения нейропатической боли (Laird & Gidal, 2000). Препарат оказался также эффективным в терапии эссенциального тремора (Gironell et al., 1999), гемибаллизма у больных инсультом (Kothare et al., 2000), экстрапиримидных расстройств и синдрома беспокойных ног (Adler, 1997).

Кроме того, ГБП успешно используется для лечения приобретенного нистагма (Averbuch-Heller et al., 1997).

Лекарственные взаимодействия

Так как ГБП не взаимодействует с другими препаратами, (табл. 6), поэтому он не влияет на эффективность пероральных контрацептивов. Однако сопутствующее применение антацидов снижает биодоступность ГБП на 20% (McLean, 1999).

Побочные эффекты

Самыми частыми побочными эффектами ГБП (табл. 5) являются сонливость, слабость, головокружение и увеличение массы тела (Gidal et al., 1995). ГБП не изменяет показатели функции печени, почек, эндокринной системы и не влияет на

клеточный состав крови. Описано несколько случаев двигательных расстройств (Reeves et al., 1996). Тератогенный потенциал препарата не изучен ввиду ограниченного числа наблюдений.

Заключение

ГБП является новым ПЭП в терапии парциальных судорог и пожилых больных. ГБП улучшает качество жизни (Bruni, 1996). Препарат противопоказан при первичной генерализованной эпилепсии. Короткий период полужизни требует трехкратного применения препарата в сутки.

Однако, благодаря линейной зависимости фармакокинетики от скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина, ГБП следует с осторожностью применять у больных с нарушением функций почек.

Ламотриджин

ЛТД — антагонист фолиевой кислоты из группы производных фенилтриамина. Его основной механизм действия заключается в блокаде натриевых каналов (Stefani et al., 1998a, 1998b). ЛТД действует пре- и постсинаптически. Пресинаптически он подавляет выброс нейромедиаторов, в том числе возбуждающих аминокислот Глу и Асп; постсинаптически он ослабляет возбудимость нейронов так же, как и другие ПЭП из группы блокаторов натриевых каналов (Wang et al., 1996; Rogawski & Löscher, 2004) (рис. 1 и табл. 3). Помимо подавления натриевого тока, ЛТД может ослаблять активируемый высоким напряжением кальциевый ток (Stefani et al., 1997). ЛТД разрешен к применению в клинике с 1993 г. Эффективность ЛТД изучалась в сравнении с плацебо (Schapel et al., 1993) и другими ПЭП: КБЗ (Brodie et al., 1999), ФТ (Steiner et al., 1999), ВК (Pisani et al., 1999) и ТПМ (Kaiser S. et al., 2002).

Фармакокинетика

ЛТД быстро всасывается, биодоступность приближается к 98%. Препарат связывается с белками плазмы крови на 50%, и в печени происходит глюкуронизация. Благодаря длительному времени полужизни (более 29 часов) ЛТД можно принимать 1 раз в день по утрам как при монотерапии, так в комбинации с ВК. Время полужизни уменьшается при одновременном применении КБЗ или ФТ (табл. 6), а в комбинации с ВК оно, наоборот, увеличивается из-за замедления глюкуронизации (Rambeck and Wolf, 1993). ВК вытесняет ЛТД из связывания с белками плазмы крови и соответственно усиливает фармакологическое действие свободного ЛТД. Пероральные контрацептивы снижают концентрацию ЛТД в плазме крови.

ЛТД выводится главным образом через почки. Препарат существенно не активирует ферменты печени, за исключением аутоиндукции фермента

Таблица 5

Частота побочных эффектов новых ПЭП (по данным *Cramer et al., 1999*)

Система/побочный эффект	ГБП (n=543)	ЛТД (n=711)	ТГБ (n=494)	ТПМ ¹ (n=113)	ВГБ ² (n=406)
ЦНС					
Головокружение	10	25	12	14	5
Атаксия	7	16	2	14	3
Речь	—	—	—	14	—
Язык	—	—	—	5	—
Диплопия	4	21	—	8	2
Нистагм	4	—	—	3	7
Замутнение зрения	—	11	—	—	—
Парестезии	—	—	—	12	4
Головная боль	—	10	—	—	2
Тремор	4	—	6	5	3
Нарушение координации движений	—	4	—	3	2
Амнезия	—	—	—	—	5
Психическое состояние					
Астения	—	—	6	7	—
Сонливость	10	7	3	20	—
Дремота	—	—	—	—	11
Слабость	6	—	—	—	10
Психомоторная заторможенность	—	—	—	15	—
Нервозность	—	—	7	8	—
Затруднение концентрации внимания	—	—	4	7 9	3
Ухудшение памяти	—	—	2	5	4
Спутанность сознания	—	—	—	2	8
Депрессия/психоз	—	—	—	—	3
Возбуждение	—	—	—	—	3
Тревожность	—	—	—	—	2
Эмоциональная неустойчивость	—	—	—	—	—
Общее состояние					
Нарушения зрения	—	—	—	11	4
Сыпь	—	5	1	—	—
Тошнота	—	9	2	—	1
Рвота	—	5	3	6	—
Диарея	—	2	4	—	1
Запор	—	—	—	4	2
Боль в животе	—	—	—	—	—
Диспепсия	—	3	—	3	—
Бессонница	—	4	—	—	—
Потеря массы тела	—	—	—	5	—
Увеличение массы тела	—	—	—	—	4
Всего	45	122	52	180	89

¹ малая доза (200-400 мг/сут)

² Данные из резюме исследований с двойным слепым плацебо-контролем (данные компании Hoechst Marion Roussel); дефект полей зрения описан относительно недавно

ГБП — габапентин; ЛТД — ламотриджин; ТГБ — тиагабин; ТПМ — топирамат; ВГБ — вигабатрин

расщепления ЛТД посредством N - глюкуронидизации, которая наблюдается только в период начального повышения дозы. ЛТД не вытесняет другие вещества из связывания с белками плазмы крови. Препарат не влияет на ферменты системы цитохрома P450, однако фермент-индуцирующие ПЭП, такие как КБЗ и ФТ, сокращают время

полужизни ЛТД (таблица 6). По данным компании ГлаксоСмитКляйн, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 150 мкг) могут снижать концентрацию ЛТД в сыворотке крови до 39% от исходной, и наоборот, ЛТД может снижать концентрацию левоноргестрела до 12% от исходной.

Таблица 6

Взаимодействие между ПЭП (по Baumgartner & Stefan, 2006)

	КБЗ	ФТ	ВК	ФБ	ПМД	ЭСМ	КЛБ	ВГА	ЛТД	ГБП	ОКС	ФБМ	ТГБ	ТПМ	ЛТЦ	ПГБ	ЗНС
КБЗ	↓КБЗ*	↑↓ФТ	↓ВК	0	↓ПМД ↑ФБ	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	↓ТПМ	0	0	↓ЗНС
ФТ	↓КБЗ	—	↓ВК	↑ФБ	↓ПМД ↑ФБ	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	↓ТПМ	0	0	↓ЗНС
ВК	↑КБЗ-Э	(↑)ФТ ↑сФТ	—	↑ФБ	↑↓ПМД ↑ФБ	↑↓ЭСМ	0	0	↑ЛТД	0	↓ОКС	↑ФБМ	(↓)ТГБ	(↓)ТПМ	0	0	↑ЗНС
ФБ	↓КБЗ (↑)КБЗ-Э	↑↓ФТ	↓ВК	—	**	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	0	0	0	↓ЗНС
ПМД	↓КБЗ (↑)КБЗ-Э	↑ФТ	↓ВК	**	—	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	2/0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	0	0	0	↓ЗНС
ЭСМ	↑↓КБЗ	↑↓ФТ	↓ВК	↑↓ФБ	↑↓ПМД ↑↓ФБ	—	?	2/0	?	2/0	?	?	?	?	2/0	?	?
КЛБ	↓КБЗ	(↑)ФТ	(↑)ВК	(↑)ФБ	(↑)ФБ (↑)ПМД	?	—	2/0	?	2/0	0	?	?	?	2/0	?	?
ВГА	0	↓ФТ	0	(↓)ФБ	(↓)ПМД	0	?	—	0	2/0	?	0	2/0	2/0	2/0	?	?
ЛТД	ФБ	0	↓ВК	0	0	0	2/0	0	↓ЛТД*	2/0	2/0	0	2/0	2/0	0	0	?
ГБП	0	(↑)ФТ	0	0	2/0	2/0	2/0	2/0	0/?	-	0	(↑)ФБМ	2/0	2/0	0	?	?
ОКС	↓КБЗ	↑ФТ	0	↑ФБ	?	?	?	?	↓ЛТД	?	—	0	?	?	?	?	?
ФБМ	↓КБЗ ↑КБЗ-Э	↑ФТ	↑ВК	↑ФБ	?	?	?	(↑)ВГА	(↑)ЛТД	2/0	0	—	?	?	?	?	?
ТГБ	0	0	(↓)ВК	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0	?	2/0	—	2/0	2/0	0	?
ТПМ	0	↑ФТ	(↓)ВК	0	0	2/0	2/0	2/0	2/0	2/0	?	2/0	2/0	—	2/0	0	?
ЛТЦ	0	(↑)ФТ	0	0	0	?	2/0	2/0	0	0	?	2/0	2/0	2/0	—	?	?
ПГБ	0	0	0	0	0	?	?	?	0	?	?	?	0	0	?	—	?
ЗНС	0	0	0	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	—

Примечание.

↑ и ↓ — соотв. достоверное повышение или снижение концентрации в плазме крови.

(↑) и (↓) — нестабильное, слабое, клинически незначимое соотв. повышение и снижение концентрации в плазме крови.

↑↓: изменчивое, нестабильное или слабое изменение концентрации в плазме крови.

0: отсутствие существенного изменения концентрации в плазме крови.

2/0: можно ожидать лишь слабого влияния, но это не показано.

?: не определяли, эффект неясный.

КБЗ — карбамазепин, КБЗ-Э — карбамазепин-эпоксид, КЛБ — клобазам, ЭСМ — этосуксимид, ФБМ — фелбамат, ГБП — габапентин, ЛТД — ламотриджин, ЛТЦ — леветирацетам, ОКС — окскарбазепин, ФТ — фенитоин, сФТ — фенитоин не связанный с белком, ФБ — фенобарбитал, ПГБ — прегабалин; ПМД — примидон, ТГБ — тиагабин, ТПМ — топирамат, ВК — вальпроевая кислота, ВГА — вигабатрин, ЗНС — зонисамид.

*: КБЗ и ЛТД вызывают аутоиндукцию.

Показания к применению и дозировка

ЛТД разрешен для моно-/ комбинированной терапии эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет, а также для комбинированной терапии рефрактерных парциальных эпилепсий и синдрома Леннокса-Гасто у детей в возрасте старше 2 лет. Помимо парциальных судорог, ЛТД разрешен для лечения генерализованной эпилепсии. В соответствии с рекомендациями международной противоэпилептической лиги ЛТД является препаратом выбора в терапии парциальной эпилепсии у пожилых — уровень доказательности А (Glauser T, et al 2006).

Из-за возможного усиления миоклонических судорог, ЛТД не рекомендуется применять при синдроме Драве у детей в первые годы жизни.

Дозу ЛТД для взрослых больных (табл. 4) следует повышать 1 раз в неделю на 25 мг, а при применении совместно с ВК — на 12,5 мг. Поддерживающая

доза составляет 100-400 мг/сут. При применении ЛТД с КБЗ среднесуточная доза составляет 400 мг, а в комбинации с ВК доза может составлять всего 200 мг/сут. Комбинация ЛТД с ВК клинически очень эффективна. Если нужно отменить ВК в этой комбинации, то следует помнить, что через 4 недели после этого уровень ЛТД в сыворотке крови упадет, поэтому через 4 недели после отмены ВК дозу ЛТД следует увеличить. Терапевтически значимые концентрации ЛТД в сыворотке крови еще не установлены.

Исследования в эксперименте показали торможение внеклеточного накопления Глу на срезах неокортекса крыс, что позволяет предположить значительное нейропротективное действие ЛТД (Shuaib et al., 1995). Доза, оказывающая нейропротективное действие, может быть такой же, как и противоэпилептическая (Crumrine et al., 1997)!

ЛТД использовался для лечения экстрапиримидных расстройств — паркинсонизма (Zipp et al., 1993). В этом случае эффект может быть обусловлен торможением секреции Глу. Имеются сообщения о том, что ЛТД снижал риск развития депрессии при биполярных расстройствах (Calbrese, 2000), а у больных эпилепсией ЛТД уменьшал оценку депрессии сильнее, чем ВК (Edwards et al., 2001).

Побочные эффекты

Самым частым побочным эффектом ЛТД (таблица 5) является экзантема (Messenheimer & Guberman 2000), которая в редких случаях проявляется синдромом Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла. При появлении сыпи препарат немедленно отменяют, так как в большинстве случаев экзантема необратима. Другими редкими побочными эффектами являются головокружение, желудочно-кишечные симптомы, сонливость, тошнота, диплопия, идиосинкратическая тромбоцитопения, лейкопения и повышение уровня трансаминаз (Kilpatrick et al., 1996).

При применении ЛТД описано развитие блефароспазма (Verma et al., 1999). В результате взаимодействия ЛТД с КБЗ может появиться головокружение и тошнота, которые устраняются снижением дозы КБЗ.

В экспериментах на животных тератогенного действия не обнаружено. К настоящему времени (на выборке свыше 700 беременных, получавших монотерапию ЛТД), зарегистрирована частота врожденных мальформаций у плода 2,9%; что оказалось ниже, чем при монотерапии другими ПЭП (Cunnington M. 2005).

В целом, ЛТД хорошо переносится; в некоторых исследованиях при применении ЛТД даже обнаружена стабилизация настроения, антидепрессивное действие, улучшение внимания и познавательных функций (Uvebrant & Bauziene, 1994). У 6,4% больных наблюдаются нарушения сна, которые частично устраняются путем приема препарата по утрам или в середине дня (Sadler, 1999).

Заключение

ЛТД — новый ПЭП, который хорошо переносится и разрешен для лечения парциальной и генерализованной эпилепсии. Основным побочным эффектом является экзантема, которой в большинстве случаев можно избежать путем медленного повышения дозы. ЛТД может применяться у пожилых больных и у больных эпилепсией с сопутствующей депрессией.

Леветирацетам

ЛТЦ — новый ПЭП, разрешенный для клинического применения в США с 1999, в Европе с 2002 г, в России с 2003 г. Являясь производным

пирролидина, ЛТЦ по своей структуре не похож на существующие ПЭП.

По данным Lynch et al. (2004), ЛТЦ проявляет высокое сродство к белку синаптических везикул SV2A, и действует путем модуляции экзоцитоза SV2A. За счет этого, возможно, ЛТЦ, усиливает выброс тормозных нейромедиаторов (см. ниже). ЛТЦ оказывает пресинаптическое действие, механизм которого отличается от действия других ПЭП (рис. 1 и табл.3). ЛТЦ и ЛТД дозозависимо снижают амплитуду и длительность потенциал-зависимого кальциевого тока и ослабляют сопутствующее повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Исследования с регистрацией потенциалов изолированных нейронов неокортекса показали, что ЛТЦ значительно ослабляет активируемый высоким напряжением кальциевый ток N- и частично P/Q-типа, не влияя на натриевый ток (Pisani et al., 2004; рис. 1).

Результаты исследований с регистрацией потенциалов культивируемых нейронов мозжечка, нейронов гиппокампа и спинного мозга (Margineanu u Klitgaard (2001), Poulain u Margineanu (2002), Rigo et al. (2002)) позволяют предположить механизм действия ЛТЦ, связанный с влиянием на токи, регулируемые ГАМК и Гли (рис.1). Однако ЛТЦ не влияет на тканевую концентрацию ГАМК и Глу (Sills et al., 1997). В высоких концентрациях, превышающих терапевтические, ЛТЦ слегка уменьшает максимальную амплитуду и удлиняет фазу угасания тока, регулируемого ГАМК. Это слабое прямое действие противоречит выраженной способности ЛТЦ устранять тормозное влияние аллостерических блокаторов ГАМК_A- и Гли-рецепторов — цинка и β -карболинов — на эффекты, опосредуемые через эти рецепторы (Rigo et al., 2002). Другие исследования показали отсутствие влияния ЛТЦ на основные функции клеток и нормальную передачу нейрональных импульсов (Birnstiel et al., 1997). Защита против клонических судорог *in vivo* была изучена у аудио-чувствительных мышей.

При применении в составе комбинированной терапии рефрактерных парциальных припадков ЛТЦ оказался более эффективным, чем плацебо (Shorvon et al., 2000).

Фармакокинетика

Всасывание ЛТЦ не зависит от приема пищи и дозы препарата. Благодаря полному и линейному всасыванию, контроля концентрации в плазме крови не требуется (Patsalos, 2000). Связывание ЛТЦ с белками плазмы крови не превышает 10%. Согласно последним данным 76% введенной дозы выводится в неизменном виде, а 24% — в виде неактивных метаболитов. Метаболизм происходит путем гидролиза в непаренхиматозных органах и

осуществляется независимо от системы цитохрома P450. В культурах клеток активации ферментов не обнаружено. Время полужизни в плазме крови составляет примерно 7 часов и зависит от дозы. 95% введенной дозы выводится с мочой. У больных с нарушением функций почек время полужизни удлиняется (*Doheny et al., 1999*). Сейчас выпускается и парентеральная форма ЛТЦ (*Ramael et al., 2006*).

Показания к применению и дозировка

После подтверждения эффективности в клинических исследованиях (*Grant & Shorvon, 2000; Shorvon et al., 2000*) ЛТЦ был разрешен для комбинированной терапии парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее. Также имеются данные о контроле идиопатической генерализованной эпилепсии (класс IV надежности данных). Монотерапия ЛТЦ также достаточно эффективна (*Ben-Menachem & Falter, 2000*). Начальная доза составляет 500 мг 2 раза в день. При необходимости ее повышают до 3000 мг/сут. Однако больным с нарушением функций почек может потребоваться коррекция дозы в зависимости от уровня креатинина. У больных с тяжелым нарушением функции печени или клиренсом креатинина <70 мл/мин поддерживающую дозу следует уменьшить в 2 раза. Сведения относительно применения ЛТЦ во время беременности продолжают накапливаться, предварительные результаты свидетельствуют о низком уровне тератогенеза (*Morrow J., et al. 2006*). ЛТЦ выделяется с грудным молоком, однако концентрация в крови новорожденного через 36 часов после родов чрезвычайно мала, даже при условии грудного вскармливания (*Tomson T., et al. 2007*).

Помимо противосудорожного действия, в эксперименте ЛТЦ нормализовал тонус мышц (*Löscher & Richter, 2000*).

Лекарственные взаимодействия

ЛТЦ не влияет на концентрацию других ПЭП в сыворотке крови (табл.6). В дозе 1000 мг/сут он не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов, а в дозе 2000 мг/сут — на фармакокинетику дигоксина и варфарина.

Побочные эффекты

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют предположить, что ЛТЦ хорошо переносится (*Cereghino et al., 2000*). Также отмечено положительное влияние на качество жизни больных (*Cramer et al., 2000*). Самые частые побочные эффекты — сонливость, астения и головокружение (*Ben-Menachem & Falter, 2000*), причем сонливость чаще бывает при более высоких дозах препарата (*Betts et al., 2000*). Реже отмечаются желудочно-кишечные явления (анорексия, диарея), побочные

явления со стороны ЦНС (амнезия, атаксия, бессонница, нервозность, тремор, головокружение, двоение в глазах) и кожные реакции. Может развиваться эмоциональная неустойчивость и агрессивность.

Заключение

Проведенные к настоящему времени исследования показывают эффективность ЛТЦ при эпилепсии, устойчивой к другим ПЭП. Эффективность монотерапии препаратом обеспечивает широкий спектр его применения. Благоприятные эффекты развиваются быстро, в течение 2-3 дней (*Stefan et al., 2006a*). Сейчас препарат разрешен для моно- и комбинированной терапии. Из-за короткого времени полужизни его необходимо принимать не реже 2 раз в день.

Окскарбазепин

ОКС является кето-аналогом КБЗ. ОКС проявляет фармакологическое действие только в виде моногидроксидеривата (МГД) (*Baruzzi et al., 1994*). Характер метаболизма и, в частности, ограниченное участие в этом микросомальных окислительных ферментов, позволяет предположить, что ОКС может проявлять меньше лекарственных взаимодействий, чем традиционные ПЭП. Это было подтверждено в доклинических и клинических исследованиях. В результате, фармакологические характеристики ОКС оказались лучше, чем у КБЗ. Как и КБЗ, ОКС блокирует потенциал-зависимые быстрые натриевые каналы (рис.1 и табл.3). Эффект, зависящий от частоты стимуляции, делает этот препарат особо ценным в терапии судорог (*Tecoma, 1999*). Более того, в отличие от КБЗ, ОКС благоприятно действует на калиевые и кальциевые каналы (*Stefani et al., 1995*) и на секрецию Глу, что может расширять спектр его возможного применения по сравнению с КБЗ.

ОКС разрешен к применению с 2000 г, в России с 2004 г. В настоящее время ОКС может быть использован в качестве моно- и комбинированной терапии парциальной эпилепсии у детей, начиная с возраста 1 месяц. Препарат также разрешен к применению при изолированных генерализованных судорожных припадках в возрасте старше 2 лет. ОКС рекомендован международной противоэпилептической лигой в качестве инициальной монотерапии у детей с парциальными припадками — уровень доказательности А (*Glauser et al 2006*). Его эффективность показана в сравнении с плацебо, ФТ и ВК (*Cramer et al., 2001*).

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

ОКС быстро и почти полностью всасывается. В отличие от КБЗ, ОКС не метаболизируется

изоферментами системы цитохрома P450 печени. ОКС активно метаболизируется печеночной альдокеторедуктазой до МГД (96%). Незначительная фракция (4%) окисляется до неактивных дигидроксипроизводных. Алдокеторедуктазы являются практически неиндуцируемыми ферментами. Поэтому ОКС не проявляет самостимуляции метаболизма и не взаимодействует с другими препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома P450 (*Larkin et al., 1991*) (табл.6). Однако в высоких дозах ОКС повышает концентрацию ФБ и ФТ в сыворотке крови за счет торможения их расщепления вследствие блокады CYP2C19. ОКС повышает активность глюкуронилтрансферазы, которая катализирует расщепление самого ОКС, в результате чего концентрация вещества в сыворотке крови снижается (*McKee et al., 1994*). Глюкуронизация ОКС также усиливается в присутствии КБЗ, ФБ, ФТ и ВК, и это сопровождается ослаблением формирования МГД (*Baruzzi et al., 1994*). ОКС уменьшает концентрации фелодипина и верапамила в сыворотке крови (*Zaccara et al., 1993*) и ослабляет защитный эффект пероральных контрацептивов (*Klosterskov et al., 1992*). Очень важно, что, в отличие от КБЗ, ОКС не взаимодействует с эритромицином, антикоагулянтами фенпрокумоном и варфарином (*Krämer et al., 1992*). Соотношение концентраций МГД в спонтанно выделяемой (не стимулируемой) слюне и в сыворотке крови позволяет контролировать уровень системного воздействия препарата путем анализа слюны (*Miles et al., 2004*).

ОКС проникает в грудное молоко (*Tecoma, 1999*). До настоящего времени четкого тератогенного или мутагенного действия препарата у людей не показано. При контроле концентрации препарата в крови нужно измерять уровень именно 10-гидроксид-ОКС. Как уже указывалось, препарат инактивируется путем глюкуронизации и выводится в основном через почки.

Показания к применению и дозировка

После обширных клинических исследований ОКС был разрешен в качестве препарата первой линии монотерапии и комбинированной терапии парциальных и генерализованных тоникоклонических (ГТКП) судорог у взрослых и детей (*Schachter et al., 1999a, 1999b*).

Начальная доза составляет 300-600 мг/сут, поддерживающая — 900-1200 мг/сут, хотя возможно ее повышение до 2400 мг/сут (табл. 4). При переходе с КБЗ на ОКС дозу последнего следует увеличить на 50%. У больных с нарушением функций почек дозу следует повышать с особой осторожностью. Учитывая исчезновение активации ферментов при переходе с КБЗ на ОКС, следует учитывать

возможность повышения концентрации в плазме крови других одновременно применяемых ПЭП. Это особенно важно в отношении комбинации ОКС с ВК, которая более предпочтительна, чем комбинации КБЗ с ВК.

Помимо противоэпилептического действия, ОКС оказывает положительное влияние на психические расстройства, в том числе ослабляет острую манию и эффективен для профилактики шизоаффективных расстройств. Благодаря слабой способности к лекарственному взаимодействию по сравнению с КБЗ, ОКС лучше подходит для комбинации с нейрореплетиками.

Побочные эффекты

Самыми частыми побочными эффектами ОКС являются головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, двоение в глазах, рвота и атаксия (*Bill et al., 1997*). В целом, препарат хорошо переносится, и побочные эффекты встречаются реже, чем при применении КБЗ (*Dam et al., 1989*). Часто их можно избежать путем аккуратного повышения начальной дозы (600 мг/нед). Следует помнить, что ОКС может вызывать гипонатриемию до <125 ммоль/л (*Johannessen & Nielsen, 1987*), которая в редких случаях может сопровождаться спутанностью сознания. Благодаря слабой способности к лекарственному взаимодействию ОКС слабее влияет на уровень свободного тестостерона, чем КБЗ (*Herzog et al., 2003*). Это может быть важно с учетом риска нарушения эрекции и развития гипогонадизма. Также ОКС оказался наиболее благоприятным по влиянию на сперматогенез (*Isojarvi et al., 2003*). Помимо уровня тестостерона, после перехода с КБЗ на ОКС также нормализуется уровень общего холестерина (*Blum, 1998*).

Заключение

ОКС является новым ПЭП, который благодаря узкому спектру побочных эффектов, редким лекарственным взаимодействиям и широким возможностям применения может быть альтернативой КБЗ. Особым преимуществом ОКС является его высокая эффективность и отсутствие способности активировать ферменты печени. Благодаря слабой способности к лекарственным взаимодействиям ОКС может применяться в длительной терапии больных с сопутствующими заболеваниями.

Прегабалин

ПГБ — это s-(+) — изобутил-ГАМК, который, как и ГБП, является специфичным лигандом $\alpha 2\delta$ -субъединицы типов 1 и 2 потенциал-зависимых кальциевых каналов (рис. 1 и табл.3). Это связывание сопровождается ослаблением входящего тока кальция и снижением концентрации Глу, норадреналина и субстанции Р.

Фармакокинетика

Фармакологические характеристики ПГБ характеризуются быстрым, линейным всасыванием, минимальным метаболизмом (<2%), $T_{1/2}=6,3$ часа, выведением через почки. Равновесная концентрация достигается через 24-48 часов. До настоящего времени лекарственные взаимодействия неизвестны.

ПГБ вызывал дозозависимый эффект в доклинических исследованиях. Благодаря более высокой активности эффективные дозы ПГБ в 3-10 раз ниже эффективных доз ГБП.

Показания к применению и дозировка

Эффективность и безопасность применения ПГБ при парциальной эпилепсии подтверждена в 3 исследованиях с плацебо-контролем. ПГБ является средством дополнительной терапии при парциальных и вторично генерализованных припадках у взрослых. Эффект может достигаться уже при дозе 150 мг, а при дозе 600 мг частота эффекта ПГБ составляла почти 50% (French et al., 2003). ПГБ действует уже на 2 день лечения. При комбинированной терапии рекомендуется принимать препарат 2 раза в день (Blum, 1998). У детей ПГБ к применению не разрешен. Тератогенный потенциал не исследован. Показана эффективность ПГБ при нейропатической боли.

Побочные эффекты

Самыми частыми побочными эффектами в контролируемых исследованиях были головокружение (38%), сонливость (28%), атаксия (19,5%) и увеличение массы тела (15,9%) при максимальной дозе препарата 600 мг. При дозе >100 мг/кг отмечена токсичность для беременных самок крыс.

Заключение

ПГБ является структурным аналогом ГАМК. Используется в качестве средства дополнительной терапии при парциальных и вторично генерализованных припадках у взрослых. У детей ПГБ к применению не разрешен. Тератогенный потенциал не исследован. Показана эффективность ПГБ при нейропатической боли.

Тиагабин

ТГБ — новый ингибитор транспортера ГАМК (рис. 1 и табл.3). Взаимодействие ТГБ с этим транспортером блокирует обратный захват ГАМК в нейроны и глиальные клетки. Это сопровождается повышением и длительным поддержанием концентрации ГАМК в синаптической щели, что усиливает тормозное действие этого медиатора (Meldrum & Chapman, 1999). ТГБ разрешен к применению с 1997 г.

Фармакокинетика

Фармакокинетика ТГБ имеет линейный характер. Препарат полностью и быстро всасывается, но всасывание замедляется в присутствии пищи (Schachter, 1999c). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 90 минут после приема ТГБ, и практически полностью (96% препарата) связывается с белками плазмы крови. ТГБ практически полностью метаболизируется (только 2% принятой дозы выводятся в неизменном виде). Метаболизм осуществляется в основном в печени (Gatti et al., 2000), а метаболиты выводятся с желчью. Время полужизни составляет 7-9 часов, но уменьшается до 2-3 часов при одновременном приеме активаторов ферментов печени, например, ФБ, КБЗ или ФТ. При нарушении функции печени выведение препарата ослабляется, а при нарушении функций почек применение ТГБ не ограничено. Это особенно важно для пожилых больных эпилепсией (Ramsay & Pryor, 2000).

Показания к применению и дозировка

После проведения клинических исследований ТГБ был разрешен для комбинированной терапии парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у больных, недостаточно чувствительных к другим ПЭП (Loiseau, 1999). Начальную дозу 7,5-15 мг/сут повышают по 7-15 мг/сут 1 раз в неделю (табл. 4). Обычная поддерживающая доза составляет 15-30 мг/сут; при одновременном применении активаторов ферментов она может быть повышена до 30-50 мг/сут. Для предотвращения побочных эффектов у высокочувствительных больных начальная доза может быть снижена до 5 мг/сут и повышаться более медленно (по 5 мг/сут 1 раз в неделю) до максимальной 30 мг/сут. Помимо противосудорожного эффекта, ТГБ оказывает положительное действие при биполярных расстройствах (Trimble et al., 2000) и при спастичности мышц у детей с эпилепсией (Holden & Titus, 1999). Однако ТГБ противопоказан у пациентов с первично генерализованными припадками, так как может вызывать статус абсансов, а у больных с парциальными припадками ТГБ может вызывать бессудорожный эпилептический статус (Balslev et al., 2000). Имеются данные об эффективности ТГБ при парциальных симптоматических припадках, вызванных глиомой (Striano et al., 2002).

Лекарственные взаимодействия

ТГБ не влияет на концентрации других ПЭП (Gustavson et al., 1998) (табл. 6), а также циметидина, дигоксина, теофиллина, варфарина и пероральных контрацептивов. Метаболизм ТГБ ускоряется при одновременном приеме препаратов, активирующих изоферменты цитохрома P450, в частности, ФБ, КБЗ или ФТ.

Побочные эффекты

При применении ТГБ побочные эффекты, обычно слабые, имеют 26% больных (*Loiseau, 1999*) (табл. 5). Самыми частыми из них являются головокружение, астения, нервозность, тремор, диарея и депрессия. Эти явления имеют дозозависимый характер.

Положительным и клинически значимым свойством ТГБ является то, что к нему не развивается устойчивость, и он не вызывает изменений гематологических и биохимических показателей. Кроме того, он существенно не влияет на массу тела пациента.

Заключение

ТГБ является новым средством лечения парциальной эпилепсии. Поскольку ТГБ метаболизируется в печени, то препарат особенно пригоден для больных с нарушением функции почек. Он обладает слабой способностью к лекарственным взаимодействиям, и представляет интерес для пожилых больных, которые часто одновременно принимают несколько лекарств. Однако ТГБ противопоказан при идиопатических генерализованных эпилепсиях, так как может вызывать бессудорожный эпилептический статус (*Genton, 2000*).

Топирамат

ТПМ — новый ПЭП, разрешенный к применению с 1998 г, в России с 2002 г. В настоящее время ТПМ разрешен к применению в лечении генерализованных и парциальных эпилепсий в качестве моно- и политерапии, начиная с 2 летнего возраста. Он характеризуется множественным механизмом действия (рис. 1 и табл. 3). Поскольку ТПМ действует на большинство известных в настоящее время механизмов развития припадков, соответственно препарат обладает широким спектром применения (рис.1): он модулирует активность потенциал-зависимых натриевых каналов (*Zona et al., 1997*) и вток катионов через каналы рецепторов АМПК/каината (*Poulsen et al., 2004*), ослабляет действие вольтаж-зависимых кальциевых каналов. Другие механизмы действия ТПМ включают усиление тока, индуцируемого через ГАМК_A-рецепторы, и торможение активности изоферментов карбоангидразы (*Gryder & Rogawski, 2003*). ТПМ может вызывать метаболический ацидоз (*Philippi et al., 1995*), однако серьезный ацидоз наблюдается нечасто (*Lofton & Klein-Schwartz, 2005*). Клиническая эффективность ТПМ показана в различных исследованиях в сравнении с плацебо.

Фармакокинетика

ТПМ хорошо и быстро всасывается; концентрация в плазме крови не зависит от приема пищи.

Биодоступность достигает 100%. Препарат слабо связывается с белками плазмы крови, но связывается с эритроцитами. ТПМ выводится в основном с мочой, но некоторая его часть метаболизируется в печени. Метаболиты ТПМ обнаружены, однако они не имеют клинического значения (*Perucca, 1996*). Объем распределения составляет 0,6-0,8 л/кг. Клинический эффект не коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Независимо от дозы, время полувыведения колеблется в пределах 20-30 часов и уменьшается при одновременном приеме активаторов ферментов печени. Выведение ТПМ ослабляется при нарушении функций почек: у больных с нарушением функций почек средней тяжести (клиренс креатинина 30-69 мл/мин) клиренс ТПМ снижен на 42% по сравнению с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >70 мл/мин), а у больных с тяжелым нарушением функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) — снижен на 54%. В целом, при серьезном нарушении функций почек дозу ТПМ рекомендуется уменьшить вдвое.

Лекарственные взаимодействия

ТПМ не влияет на концентрацию в плазме крови большинства ПЭП, в частности, КБЗ, ВК, ФБ и ПМД (табл. 6). Концентрация ТПМ в сыворотке крови уменьшается примерно на 50% при одновременном применении активаторов ферментов, например, КБЗ или ФТ. В дозах выше 200 мг/сут ТПМ снижает концентрацию в плазме крови эстрогенового компонента комбинированных гормональных контрацептивов (*Rosenfeld et al., 1997*), поэтому во избежание снижения эффективности контрацепции, совместно с ТПМ не следует применять контрацептивы, содержащие малое количество этинилэстрадиола. ТПМ также взаимодействует с антидиабетическим препаратом метформином. Однократный прием ТПМ снижает концентрацию дигоксина в сыворотке крови на 12%, но клиническая значимость этого явления не исследована.

Показания к применению и дозировка

После всестороннего изучения в клинических исследованиях (*Sharief et al., 1996; Reife et al., 2000*) ТПМ был разрешен для комбинированной терапии парциальных припадков у детей и подростков, для лечения первичных ГТКП и синдрома Леннокса-Гасто. Поскольку дальнейшие исследования подтвердили эффективность ТПМ при монотерапии парциальных припадков (*Sachdeo et al., 1997*), поэтому препарат в настоящее время разрешен к применению в виде монотерапии.

В целом, для подростков начальная доза ТПМ (в первую неделю лечения) должна составлять 25-50 мг/сут в 2 приема, дозу постепенно повышают

1 раз в 1-2 недели по 25-50 мг/сут. Для взрослых начальная доза ТПМ, применяемого в качестве монотерапии, составляет 100 мг/сут, однако описаны и менее эффективные индивидуальные дозы (25-50 мг/сут). При комбинированной терапии средняя терапевтическая доза ТПМ для взрослых составляет 200-400 мг/сут. Для больных с нормальной функцией почек достаточен интервал между повышением дозы 4-8 дней, а у больных с клиренсом креатинина <60 мл/мин и у пожилых больных дозу ТПМ следует повышать в 2 раза медленнее, т.е. 1 раз в 10-15 дней. При завершении лечения дозу следует снижать постепенно, на 50-100 мг в неделю (Stefan, 1999).

Побочные эффекты

Долгосрочные исследования показали хорошую переносимость и отсутствие симптомов отмены препарата (Ritter et al., 2000). Самым частым побочным эффектом было дозозависимое снижение массы тела (Sander, 1997). Кроме того, наблюдались побочные эффекты со стороны ЦНС — снижение концентрации внимания, психомоторная заторможенность, нарушение речи, головокружение, сонливость, слабость, спутанность сознания и атаксия (см. табл. 5). Возможно развитие парестезий, связанных с торможением активности карбоангидразы. Следует обратить внимание на то, что ТПМ способствует формированию кальций-фосфатных почечных камней из-за ослабления выведения цитратов с мочой и, соответственно повышение рН мочи. В некоторых случаях при применении ТПМ могут появляться симптомы закрытоугольной глаукомы. Данных о применении препарата во время беременности недостаточно, поэтому ТПМ можно применять при беременности только после тщательной оценки соотношения риск-выгода. Монотерапия в дозах 100-200 мг обычно переносится лучше, чем комбинированная терапия.

Заключение

ТПМ является эффективным ПЭП в терапии труднокурабельных парциальных припадков, первичных ГТКП и синдрома Леннокса-Гасто. В последнее время ТПМ разрешен в качестве монотерапии любых типов припадков. При применении ТПМ у больных с нарушением функций почек следует учитывать возможность удлинения времени полужизни. Для лечения эпилепсии у пожилых больных могут быть применены малые дозы ТПМ (50-100 мг).

Зонисамид

ЗНС — это бензизоксазол с сульфонамидной боковой цепочкой (1,2-бензизоксазол-3-метансульфонамид). Основной механизм действия ЗНС заключается в блокаде натриевых каналов,

ослаблении потенциал-зависимого кальциевого тока Т-типа и ослаблении вызываемого Глу синаптического возбуждения (Schauf, 1987). ЗНС также дозозависимо усиливает базальную секрецию ГАМК без изменения базальной секреции Глу, ослабляет выброс ГАМК и Глу потенцируемый ионами калия (Yoshida et al., 2005). Кроме того, препарат ослабляет перекисное окисление липидов, усиливает серотонин- и дофаминергическую передачу (Okada et al., 1999), связывает свободные радикалы (Komatsu et al., 1995). Слабое торможение активности карбоангидразы под влиянием ЗНС вряд ли вносит вклад в его противоэпилептическое действие (Hammond et al., 1987). В экспериментах на животных ЗНС ослаблял судорожное действие максимального электрошока, но не влиял на судороги, вызываемые пентилентетразолом. С другой стороны, препарат подавлял генерализацию судорог и снижал длительность очаговых судорог, но не влиял на абсансы (MacDonald, 2002). Клиническая эффективность ЗНС была изучена в сравнении с плацебо, в частности, в работе Faught et al. (2001). Частота снижения частоты судорог при применении ЗНС и плацебо составила соотв. 42% и 22%. ЗНС был более эффективен, чем плацебо, в дозах 300-500 мг, но не 100 мг (Brodie et al., 2005).

Фармакокинетика

Всасывание препарата не зависит от приема пищи; биодоступность превышает 95%; связывание с белками плазмы крови составляет 40%, время полужизни — 63 часа. ЗНС метаболизируется до 2-сульфамоилацетилфенола, который затем восстанавливается изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4-6 часов после приема. Время полужизни ЗНС уменьшается при одновременном приеме КБЗ, ФБ или ФТ (Shah et al., 2002).

Показания к применению и дозировка

ЗНС разрешен для комбинированной терапии парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией или без нее. Schmidt et al. (1993) и Sackellares et al. (1997) провели исследования с плацебо-контролем. Исследование для регистрации препарата в Японии было проведено Yagi и Seino (1992). Также описано благоприятное влияние на миоклонус у больных с прогрессирующей миоклонической эпилепсией (данные компании Eisai Inc.). Однако ЗНС до сих пор не разрешен для лечения миоклонической эпилепсии или ювенильной миоклонической эпилепсии. В первую неделю лечения препарат применяют в дозе 25 мг/сут в 2 приема; начиная со 2-й недели, дозу повышают на 100 мг 1 раз в неделю до максимальной 500 мг/сут. При одновременном приеме ферментиндуцирующих

ПЭП максимальная концентрация ЗНС в сыворотке крови составляет 10-40 мкг/мл. Если анализ проводят в более поздние сроки, то может потребоваться коррекция дозы.

Резюме и заключение

Контролируемые исследования дали важные сведения об эффективности и переносимости ПЭП. *Cramer et al.* (2001) предпринял попытку сравнить эффекты новых ПЭП и вагус-стимуляцию в фармакорезистентных случаях. Оценка эффективности и переносимости новых ПЭП у больных с впервые диагностированной или резистентной эпилепсией также получена при перекрестном анализе данных (*French et al.*, 2004). Из чего можно сделать вывод о пригодности ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС, ПГБ, ТПМ, ТГБ и ЗНС для комбинированной терапии резистентных парциальных судорог у взрослых больных. ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС и ТПМ также могут применяться для лечения таких судорог у детей. Имеющиеся данные позволяют предположить, что ЛТД и ТПМ эффективны при комбинированной терапии идиопатической генерализованной эпилепсии у взрослых и детей, а также для лечения синдрома Леннокса-Гасто.

Следует учитывать несколько методологических различий этих исследований, в том числе различие протоколов исследований, категорий больных, сроков наблюдения, а также недостатки исследований — проведение только комбинированной терапии, невыясненные оптимальные дозы или применение фиксированных доз у всех больных. Поэтому в дальнейшем необходимо проведение проспективных, рандомизированных исследований с двойным слепым контролем для прямого сравнения эффектов монотерапии старыми и новыми ПЭП.

ПЭП 1-го поколения (ФБ, ПМД, ФТ, КБЗ, ВК) имеют повышенную способность к лекарствен-

ным взаимодействиям и побочным эффектам из-за активации и/или торможения активности ферментов. Помимо нарушения познавательных функций и функций эндокринной системы, длительное применение этих препаратов может сопровождаться изменениями костей (остеопорозом) и соединительной ткани (гиперплазия десен, контрактура Дюпюитрена, гипертрихоз и т.д.); гормональными/метаболическими расстройствами, приводящими к нарушению сексуальных функций (*Isojarvi et al.*, 1995; *Martin et al.*, 1999; *Meador et al.*, 2001; *Herzog et al.*, 2003; *Pack et al.*, 2003). Эти побочные эффекты и взаимодействия наблюдаются реже для большинства ПЭП 2-го поколения, поэтому имеется реальный шанс улучшить переносимость лечения. В контролируемых исследованиях частота досрочного прекращения применения ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС, ПГБ и ТПМ была меньше, чем для КБЗ, ВК и ФТ. Таким образом, применение ПЭП 2-го поколения улучшает переносимость и соблюдение режима приема ПЭП больными, имеет лучшую фармакокинетику, безопасность. В целом эффективность препаратов 1 и 2 поколения сопоставима. Для суждения о тератогенном потенциале ПЭП 2-го поколения требуется дальнейшее накопление материала.

ПЭП 2-го поколения лишь умеренно снижают частоту приступов при фармакорезистентной эпилепсии и существенно не влияют на естественное течение заболевания. В настоящее время целый ряд ПЭП проходят доклинические и клинические исследования. Особый интерес представляют ПЭП, обладающие нейропротективным действием. Ученых также интересуют их профилактические в отношении развития эпилепсии свойства. Поиск новых мишеней для этих препаратов продолжается (*Löschner & Schmidt*, 2004; *Stefan et al.*, 2006).

Литература

1. Власов П.Н. (2002). Клиническая характеристика и перспективы использования новых противоэpileптических препаратов у взрослых. Фарматека. 1, 25-33.
2. Власов П.Н. (2004). Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирacetам у взрослых за рубежом и в России. Фарматека. 19/20, 52-56.
3. Abstracts of Ninth Eliat Conference on New Antiepileptic Drugs (2008). Sitges, Spain June 15-19, 101 p.
4. Cunnington M., Tennis P. (2005). Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 64, 955-60.
5. French, J. A., Kanner, A. S. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., et al. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 45(5), 410-423.
6. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. (2006). ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47, 1094-1120.
7. Isojarvi J.I., Lofgren E., Juntunen K.S.T., et al. (2004). Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 62, 247-253.
8. Kaiser S., Selai C.E., Trimble M.R. (2002). Long-term follow-up of topiramate and lamotrigine: a perspective on quality of life. *Seizure* 11, 356-360.
9. Löscher, W., & Schmidt, D. (2004). New horizons in the development of antiepileptic drugs II: the search for new targets. *Epilepsy Res* 60, 77-159.
10. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 193-198.
11. Perucca, E., & Kupferberg, H. J. (2004). In R. H. Levy, R. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.), *Antiepileptic drugs* (pp. 913-916). (5th ed.). Lippincott: William and Wilkins.
12. Stefan, H., Lopes da Silva, F. H., Löscher, W., Schmidt, D., Perucca, E., Brodie, M. J., et al. (2006). Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand* 113, 139-155.
13. Tomson T., Palm R., Kallen K., et al. (2007). Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 48, 1111-1116.

Со всем списком литературы можно ознакомиться у автора статьи: Власов Павел Николаевич, vpn_neuro@mail.ru.

Хроматомасс-спектрометрия в фармакокинетических исследованиях

И.И. Мирошниченко¹, Ю.А. Федотов², Е.В. Горшкова¹, А.А. Иващенко²

¹ — Научный центр психического здоровья РАМН, г. Москва

² — Исследовательский Институт Химического Разнообразия (ИИХР), Московская область, г. Химки

В настоящее время в практике количественного определения содержания лекарственных веществ в биологических субстратах все большее применение находят так называемые «гибридные» методы. Под этим подразумевается сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами разделения. В профессиональной среде существуют две совершенно разные точки зрения на эти гибриды. С точки зрения хроматографиста — масс-спектрометр, это не что иное, как детектор, пусть и более высокочувствительный и избирательный, чем обычный УФ-детектор. С другой стороны, для масс-спектрометриста хроматографическая система это не более, чем система ввода образца в спектрометр, наряду с прямым вводом в ионный источник. Истина, как обычно, лежит где-то посередине: масс-спектрометр обладает присущей ему селективностью по массе изучаемых соединений, тогда как хроматография позволяет в большей степени отделить изучаемые вещества от матрикса реальной биопробы.

Уже давно масс-спектрометр рассматривают как отличный детектор для газовой хроматографии. Как в газовом хроматографе, так и в масс-спектрометре определяемые вещества находятся в газовой фазе, что, несомненно, способствует соединению обеих приборных систем, а получаемые с помощью каждого из них аналитические данные просты для понимания и использования. Когда эти два прибора напрямую соединяют в единую хроматомасс-спектрометрическую систему (GC-

MS), возможности такой системы не просто равны сумме возможностей каждого прибора; аналитические возможности увеличиваются экспоненциально.

По той же причине, что и ВЭЖХ все больше вытесняет газовую хроматографию из фармацевтического анализа, так и в гибридных подходах сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) становится преобладающим методом анализа биологических образцов. Дело в том, что LC-MS позволяет анализировать нелетучие и термонеустойчивые вещества. Вопросы количественного определения лекарственных веществ методом ВЭЖХ достаточно хорошо освещены в отечественных изданиях [2, 5]. В то же время, масс-спектрометрия является сравнительно новым инструментальным методом, и систематического изложения ее применения в фармацевтике и, в частности, в фармакокинетике в русскоязычных изданиях нет. Это обстоятельство и побудило нас к написанию этой статьи.

Рассмотрим блок-схему, общую для всех масс-спектрометров (рис. 1). Основным узел масс-спектрометра — масс-анализатор, где под действием электрического и магнитного поля происходит процесс разделения пучка ионов на фракции с одинаковым отношением массы к заряду (m/z). Поскольку анализировать можно только заряженные пучки, а в большинстве случаев нужно исследовать нейтральные частицы, необходимо



Рис. 1. Принципиальная схема LC-MS. В качестве метода ионизации здесь подразумевается химическая ионизация при атмосферном давлении

превратить последние в ионы. Для этого служит ионный источник, в котором нейтральные частицы подвергаются ионизации. Существует большое количество методов ионизации, на которых остановимся подробно в дальнейшем. Наконец, третья обязательная деталь — регистрирующее устройство, с помощью которого можно определить количество ионов с данным m/z .

Для ионизации нейтральных молекул наиболее часто используется метод электронного удара, который сопровождается деструкцией молекулы с образованием осколков (фрагментов). Подобный подход часто является неприемлемым для исследования органических молекул. Прогрессу в исследовании нелетучих и разлагающихся при нагревании веществ, обладающих, в частности, биологической активностью, способствовало в немалой мере разработка таких «мягких» методов ионизации, то есть ионизации без значительной фрагментации, как электрораспыление (Electrospray Ionization, ESI) и химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI).

ESI происходит при взаимодействии сильного электростатического поля (прикладывается напряжение примерно 3–5 кВ) с поверхностью жидкости на конце капиллярной трубки. В исследуемой жидкости должны быть ионы. Поэтому обычно добавляют небольшие количества ионных солей или другие соединения, которые могут привести к образованию ионов. Жидкость, в качестве которой может быть элюент из хроматографической колонки, под воздействием поля распыляется с образованием мелких заряженных капель. Лучшей ионизации способствует добавление в подвижную фазу ВЭЖХ небольшое количество муравьиной кислоты (~ 0,1%). Процесс распыления происходит при атмосферном давлении и усиливается при добавлении газа в ионизационную камеру, как правило, азота высокой чистоты (99,999 %). Азот способствует испарению растворителя из капель. Капли уменьшаются, плотность поверхностного заряда увеличивается, что приводит к образованию капель меньшего размера. В конечном счете, происходит выделение ионов из ионных кластеров, которые через маленькое отверстие поступают в масс-анализатор.

Как упоминалось выше, ESI относится к мягким методам ионизации. В качестве фрагментов исследуемой молекулы образуются протонированный или депротонированный ионы, наличие которых характеризует соответственно положительную и отрицательную моды масс-спектрографии. Вообще говоря, отрицательная мода менее чувствительна, за исключением тех случаев, когда проходит образование стабильных анионов, к примеру, карбоксильных групп.

Важно отметить, что при ESI образуются многозарядные ионы, что позволяет расширить диапазон определяемых масс. В большинстве ионизационных процедур в отношении массы к заряду (m/z), величина $z=1$. Однако при использовании ESI значение z может быть очень большим, особенно для белков. В то же время для низкомолекулярных соединений (масса менее 1000 Да), к числу которых относится большое количество лекарственных веществ, значение z равняется 1 и при ESI.

Альтернативой электрораспылению служит APCI. Характерной чертой этого метода является то обстоятельство, что ионизация происходит вне вакуумной системы масс-спектрометра, а анализируемые вещества в потоке газа носителя (азот, аргон) поступают в анализатор через специальный интерфейс (рис. 1). В качестве источника ионов используют коронный разряд в положительной или отрицательной моде. APCI используют для количественного определения гораздо менее полярных соединений, чем при использовании ESI.

Масса определяемых веществ при APCI не превосходит 1500 Да. Этот способ ионизации позволяет применять обычные для ВЭЖХ величины расхода подвижной фазы порядка 1–2 мл/мин. Главным преимуществом APCI является незначительная, по сравнению с ESI ионная супрессия [16]. К недостаткам метода следует отнести трудность определения термонеустойчивых веществ. К тому же APCI может приводить к непредвиденной фрагментации образца.

При изучении высокомолекулярных соединений применяются и другие многообещающие источники ионизации: APCI/APPI — фотоионизация при атмосферном давлении / химическая ионизация, MALDI — лазерная десорбционная ионизация, облегчаемая матрицей, Nanospray — электрораспыление для работы с микрообразцами и нанолитровыми потоками жидкости, как в статическом, так и в динамическом режимах.

Ионизация анализируемых веществ при помощи фотонов ультрафиолетового света известна достаточно продолжительное время. В последнее время разработан новый многообещающий метод APPI. Механизм APPI заключается в абсорбции протона и испускания электрона нейтральной молекулой, что приводит к ее ионизации. Процесс нечувствителен к наличию других молекул, поэтому возможность ионной супрессии становится незначительной.

Метод MALDI обусловлен воздействием лазерного излучения, которое фокусируется на образец в смеси с соответствующей матрицей. При этом становится возможным изучение высокомолекулярных белков и синтетических полимеров [4].

К числу наиболее важных элементов фармакокинетических исследований следует отнести определение содержания микроколичеств исследуемых препаратов в биологических жидкостях. К сожалению, при использовании LC-MS наблюдается нежелательный феномен ионной супрессии, выражающийся в подавлении хроматографического отклика исследуемого соединения в реальной обработанной биопробе по сравнению с сигналом, полученным при детектировании стандартного образца в чистом растворителе. Возможно компоненты, содержащиеся в матриксе при ESI, вступают в конкурентную борьбу с молекулами определяемого вещества на поверхности заряженных капель, тем самым, снижая степень ионизации последних [18].

Приготовление подвижной фазы для LC-MS имеет свои специфические черты, связанные с детекцией. Дело в том, что кроме общих для традиционной ВЭЖХ проблем, связанных с интерференцией сывороточных пиков, для масс-спектрометров наблюдается феномен значительного уменьшения величины хроматографического сигнала вследствие ионизации самой подвижной фазы. Это явление получило название ионной супрессии. В связи с этим, не используются многие широко распространенные подвижные фазы, в частности категорически противопоказано использование неорганических буферов. Компоненты фосфатных и других неорганических буферов нелетучие, вследствие этого они накапливаются в ионном источнике и препятствуют ионизации исследуемых соединений. Фактическим стандартом для LC-MS являются градиентные смеси буфера ацетата аммония или муравьиной кислоты с органически модификатором (ацетонитрилом или метанолом).

Следует отметить и нежелательность использования при ESI из-за супрессии такого летучего компонента подвижной ВЭЖХ фазы, как трифторуксусной кислоты (ТФУ). Установлено, что добавление ТФУ приводит к уменьшению сигнала при детекции оснований в 10 раз по сравнению с уксусной кислотой. Это происходит вследствие образования стойкой ионной пары между анионом ТФУ и депротонированным катионом основания [8].

Сердце масс-спектрометра — анализатор ионов. В нем происходит разделение ионов, образующихся в ионном источнике. Рассмотрим основные типы анализаторов, находящихся свое применение в технологии LC-MS.

В квадрупольном масс-спектрометре (Q) разделение по массе достигается следующим образом. Между четырьмя параллельными стержнями (квадрупольными) создается высокочастотное электрическое поле. На них попарно подается по-

стоянное U и переменное радиочастотное $V\cos(t)$ напряжение.

Когда пучок ионов попадает в это поле, только ионы с определенным отношением масса/заряд имеют стабильную траекторию и попадают на детектор (коллектор). Нерезонансные ионы, получившие большую амплитуду, нейтрализуются на электродах. Детектирование пучков с различным отношением масса/заряд (развертку масс-спектра) проводят варьированием параметров электрического поля. Квадрупольные анализаторы и по сей день являются наиболее распространенными в фармацевтической практике. Они обеспечивают высокую скорость записи масс-спектров (скорость сканирования достигает 5000 Да/с), просты по конструкции, компактны и дешевы (разумеется, относительно других типов анализаторов). К недостаткам квадрупольных следует отнести недостаточно высокое разрешение (1000-2000) и невысокую точность измерения массы соединения (0,1-0,2 Да). Впрочем, эти ограничения в значительной мере преодолены в тандемном варианте.

Другим подходом к увеличению эффективности разделения стало применение (первоначально в GC/MS) квадрупольных анализаторов с ионной ловушкой (QIT). Принцип ионной ловушки заключается в достаточно длительном нахождении ионов в пространстве между двумя концевыми электродами и внутри кольцевого O-образного электрода. Удерживание ионов с заданными характеристиками обеспечивается приложением высокочастотного напряжения к кольцевому электроду. Ловушка может одновременно функционировать как источник ионов, камера для ионно-молекулярных реакций и анализатор масс.

Квадрупольные анализаторы имеют два основных режима регистрации масс: мониторинг одного выбранного иона (single ion monitoring, SIM) и сканирование диапазона масс. В режиме SIM параметры квадрупольного устанавливаются для измерения ионов определенной массы, что обеспечивает более высокую чувствительность и селективность для выбранных соединений или их фрагментов. При сканировании регистрируются все ионы, находящиеся в заданном интервале, к примеру от 200 до 400 Да.

В последние десятилетия широкое применение нашли времяпролетные масс-спектрометры и приборы ион-циклотронного резонанса. Во времяпролетном масс-спектрометре (английское сокращение — TOF от Time of Flight) пучок ионов, пройдя ускоряющую разность потенциалов (несколько киловольт), летит в бесполом пространстве вакуумной трубы к детектору. Под действием одинакового ускоряющего напряжения, ионы с разным m/z приобретают разную скорость и регистрируются в разное время.

Строго говоря, время пролета ионов обратно пропорционально корню квадратному отношению массы к заряду.

Времяпролетные масс-спектрометры работают в импульсном режиме, длительность импульса для достоверной регистрации двух последовательных масс должна быть менее 10^{-4} с. Время сканирования полных масс-спектров составляет миллисекунды. Точность измерения массы соединения достигает значений порядка 5 ppm. Применение TOF целесообразно при исследовании процессов быстро протекающих во времени. В лучших приборных образцах диапазон измеряемых масс и разрешающая способность достигают нескольких тысяч, что в сочетании с методом ионизации MALDI делает их незаменимым средством измерения содержания макромолекул.

Масс-спектрометрия ионного циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (FT-ICR) является одним из наиболее быстро развивающихся методов анализа биологических и лекарственных веществ благодаря высокой точности измерения масс, высокой разрешающей способности и чувствительности прибора. Анализаторы этого типа представляют собой ловушку ионов, образуемую шестью электродами, которые помещены в высокий вакуум и однородное магнитное поле. Использование сверхпроводящих магнитов, создающих сильные магнитные поля, позволяет получить высокие аналитические характеристики масс-спектрометров ICR, так как большинство фундаментальных параметров, свойственных данному типу анализаторов, возрастают с увеличением магнитной индукции [27]. Впрочем, для малогабаритных масс-спектрометров ICR используют недорогие постоянные магниты [21]. FT-ICR обладают высокой разрешающей способностью и чувствительностью определения исследуемых продуктов. Широкому их распространению не способствует высокая цена приборов укомплектованных таким типом анализатора.

Рассмотрим вкратце, третью, обязательную составляющую масс-спектрометра — регистрирующее устройство, с помощью которого можно определить количество ионов с данным m/z . Наиболее распространенными в настоящее время являются 3 типа детекторов: электронный умножитель, фотоумножитель и микроканальная плата. Первые два используются с квадрупольными в различной конфигурации, тогда как микроканальная плата сочетается с TOF.

Перейдем к рассмотрению так называемых мультигибридных систем, когда в системе задействовано несколько анализаторов. Широкое распространение получил метод тандемной масс-спектрометрии, основанный на использовании активации столкновением. Наиболее распростра-

нены приборы с тремя последовательными квадрупольными (конфигурация Q-Q-Q), где средний служит камерой столкновения (рис. 2).

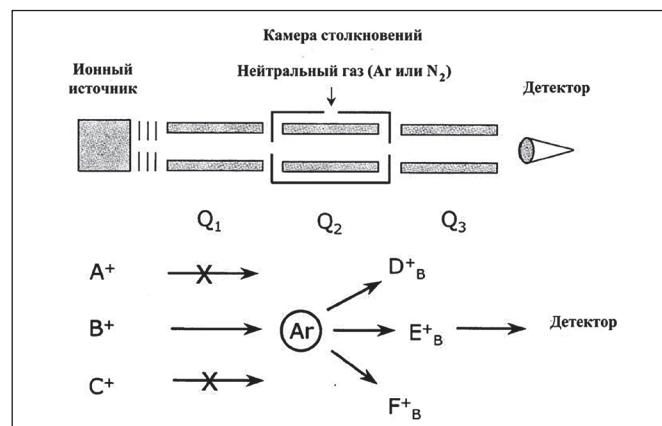


Рис. 2. Принципиальная схема трехквadrupольного MS/MS анализатора

Камера столкновений расположена в бесполом пространстве масс-спектрометра. Ионы, отфильтрованные первым анализатором (называемые материнскими ионами), попадают в камеру столкновений, где вследствие индуцированной столкновениями диссоциации (Collision Induced Dissociation — CID) они распадаются на фрагменты (называемые дочерними ионами). Массовый состав полученных фрагментов исследуется с помощью второго анализатора. Камера столкновений служит как бы вторым источником ионов, где происходит распад ионов, выделенных первым анализатором. Таким образом, в одном приборе оказываются соединенными два «источника ионов» и два анализатора. Это и дало название методу — «тандемная масс-спектрометрия» или «MS/MS» [1].

Возможны несколько режимов работы: сканирование всех дочерних ионов, образующихся из конкретного материнского иона; спектр всех материнских ионов, распадающихся с образованием конкретного дочернего иона и ряд других.

Остановимся на одном из них, который применяется в количественном анализе лекарственных веществ. Первый анализатор настроен на пропускание ионов с одним фиксированным значением m/z . Второй анализатор фиксирует количество прошедших ионов либо по одному (SIM), либо по нескольким каналам с заданным(и) значением(ями) m/z фрагментов. Такой режим мы в русском варианте называем режимом детектирования заданных масс (английский эквивалент Multi Reaction Monitoring — MRM). Режим MRM обеспечивает высокую эффективность в отсекании фона, и как следствие, значительно улучшает предел обнаружения.

Соединение в одну систему жидкостного хроматографа и масс-спектрометра представляет собой нетривиальную задачу. Эффективные величины потока в жидкостной хроматографии значительно выше, чем в газовой. Для поддержания вакуума в ионном источнике необходимо удаление подвижной фазы, поступающей в источник со скоростью 0,5-2 мл/мин, что эквивалентно расходу газа порядка 100-200 мл/мин. В прошлом для этой цели применяли устройства типа ленточного транспортера или использовали прямой вкол. Для уменьшения количества растворителя свое применение находит хорошо известный в капиллярной газовой хроматографии метод расщепления потока.

В настоящее время для LC/MS наиболее часто используются методы основанные на электро- и термораспылении, рассмотренные ранее. Широкую популярность приобрело ортогональное расположение источника распыления по отношению к анализатору. С точки зрения удаления растворителя подобный подход предпочтителен линейного расположения, представленного на рис.1. Дальнейшее развитие эта стратегия получила в разработке Micromass: так называемый «Z-spray» ESI источник, в котором поток молекул анализируемого вещества и элюента дважды изменяет направление под прямым углом.

Рассмотрим приложения LC/MS в биоаналитических, в частности, в фармакокинетических исследованиях. Как можно уяснить из вышеизложенного, хроматомасс-спектрометр является, чуть ли не идеальным средством детекции лекарственных средств в биологических субстратах. При этом достигается как селективность, так и универсальность определения [23]. Исходя из этого, LC-MS применяется практически во всех областях, где проводятся фармакокинетические исследования, как на стадии разработки новых оригинальных средств, так и на стадии дальнейшего изучения и повышения эффективности применения апробированных лекарственных средств. Все же, на наш взгляд, следует выделить две области, где использование LC-MS наиболее целесообразно: высокопроизводительный фармакокинетический скрининг (ВПФС) и изучение метаболизма лекарственных веществ.

В настоящее время мы являемся свидетелями настоящего прорыва в области поиска новых потенциально активных лекарственных средств. На смену традиционному интуитивному поиску и тривиальному скринингу приходит компьютерный прогноз и комбинаторная химия. Это приводит к тому, что изучение фармакологических свойств новых веществ отстает по скорости от их синтеза.

К сожалению, вещество-кандидат (ВК) с хорошей активностью *in vitro* не всегда проявляет

активность *in vivo*, в случае, если вещество не обладает достаточной биодоступностью и приемлемой длительностью действия. Множество потенциально активных веществ приходится выбраковывать из-за нежелательных ФК характеристик, таких как слишком большой или, напротив, слишком короткий период полувыведения, плохое всасывание из ЖКТ или же интенсивный метаболизм при первичном прохождении через печень. В обзоре *Prentis et al.* [25] указано, что из 319 ВК при исследовании в 1 и 2 фазе 40% были отбракованы из-за серьезных ФК проблем. Поиск новых ЛС включает в себя 2 этапа: создание (design) и внедрение (development). Очевидно, что изучение фармакокинетических свойств ВК необходимо начинать на стадии синтеза с целью вовремя откорректировать нежелательные ФК свойства и разработать приемлемый лекарственный дизайн [12, 14, 29, 30].

ВПФС представляет собой сочетание хроматомасс-спектрометрии и автоматизированных систем пробоподготовки. LC-MS — разделение происходит в градиентном режиме на коротких (2-5 см) колонках. Тандемная масс-спектрометрия в этом случае позволяет разделить ко-элюирующие пики (т.е. пики веществ разной массы, время хроматографического удерживания которых одинаково). Использование коротких колонок позволяет достичь разделения многокомпонентных смесей в течение нескольких минут, что является настоящим прорывом по сравнению с 50 минутными градиентами в обычной ВЭЖХ-практике для колонок длиной в 25 см.

Автоматизированная пробоподготовка включает в себя как жидкофазную, так и твердофазную экстракцию. В простейшем случае можно ограничиться осаждением сывороточных белков. Роботизированные планшеты с 96 лунками стали достаточно распространенным устройством для обработки проб перед инструментальным анализом [24]. Кроме того, используются методы очистки образцов *on-line* в ВЭЖХ системе с переключением колонок или с использованием монолитных колонок.

При ВПФС целесообразна разработка экспресс методик, пусть даже с некоторым ущербом для их валидности. Такие показатели, как сходимость и воспроизводимость метода, могут быть опущены. В то же время стабильность образцов и предел чувствительности определения (LOQ) необходимо установить. Ну и, конечно, необходимо позаботиться о наборе контрольных образцов.

На рис. 3 представлен пример анализа содержания в плазме крови крыс потенциального лекарственного вещества с помощью ультрафиолетовой (УФ) и МС детекции. Существенно, что невысокая чувствительность определения концентрации вещества при УФ детекторе, приводит к недо-

пустимому искажению значений таких важных для ВПФС параметров, как период полувыведения и AUC: $T_{1/2}=1,63$ ч, $AUC=648$ нг/мл*ч — при УФ детекции ($LOQ = 100$ нг/мл); $T_{1/2}=4,53$ ч, $AUC=1091$ нг/мл*ч — при МС детекции ($LOQ=10$ нг/мл).

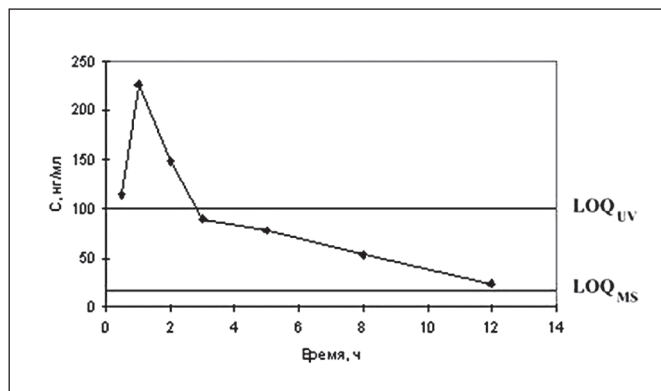


Рис. 3. Влияние чувствительности метода на значение ФК параметров

С точки зрения организации проведения исследования для увеличения производительности ВПФС применяются такие подходы как кассетный пул образцов и временной пул [18].

Кассетный пул: несколько ВК, как правило, одного гомологического ряда, вводятся одному животному одновременно (в одном флаконе). Одно из этих веществ должно быть проанализировано заранее при стандартном введении.

Образцы, отобранные через разные промежутки времени после введения ВК объединяются в единый пул, который и анализируется. Считается, что подобным методом можно косвенно оценить значение AUC (для определения относительной биодоступности).

Применение LC-MS позволяет определять продукты метаболизма лекарственных веществ в низких концентрациях, и, что существенно, идентифицировать предполагаемые метаболиты, исходя из их молекулярной массы. Последнее обстоятельство позволяет избежать, по крайней мере на ранних стадиях лекарственного дизайна, дорогостоящего синтеза потенциальных метаболитов.

Продукты биотрансформации лекарственных веществ в отношении их фармакологической активности могут быть классифицированы следующим образом:

- активные, которые могут отличаться от исходного вещества в фармакокинетическом (различия в значениях клиренса и объема распределения по сравнению с исходным препаратом) или же фармакодинамическом аспекте (разные механизмы действия, вплоть до антагонизма с исходным препаратом). Отсюда следует, что

эффективность и безопасность при применении лекарственных средств, имеющих активные метаболиты, зависят не только от фармакокинетики собственно исходного средства, но и от фармакокинетики их активных метаболитов;

- токсические, что по определению нежелательно;
- неактивные, концепция лекарственного дизайна «soft drug» предусматривает разработку фармакологически активного средств, которое подвергается предсказуемому метаболизму с образованием неактивных и нетоксичных продуктов распада;
- обратимые, которые могут в дальнейшем подвергаться метаболическим превращениям и приобретать различные свойства, как положительные, так и отрицательные.

Метаболизм ВК исследуется до клиники *in vitro*, в основном на микросомальных фракциях у человека и *in vivo* методами масс-спектрометрии и ЯМР в плазме крови и моче животных. Следует отметить, что ферментный спектр у человека и животных очень различается. В связи с этим на ранних стадиях разработки лекарственных средств опыты *in vivo* на животных могут быть менее информативными, чем эксперименты *in vitro* на модельных системах, различающихся по степени селективности с одной стороны, и интегративности с другой:

- экспрессные ферментативные системы;
- микросомы;
- гепатоциты;
- срезы тканей.

Изучение метаболизма даёт информацию о лекарственном взаимодействии, об изоформах ферментов, вовлеченных в процессы биотрансформации. Методы изучения метаболических превращений *in vitro* позволяют получить ответ на следующие вопросы [20]:

- Является ли исследуемое вещество мощным ингибитором или же наоборот индуктором ферментов, катализирующих метаболизм сопутствующих препаратов?
- Какова скорость метаболических превращений?
- Какие специфические ферментативные системы ответственны за метаболизм данного вещества?

И, наконец, последняя по порядку, но, пожалуй, наиболее значимая информация — идентификация метаболитов.

Влияние исследуемого вещества на систему ферментов цитохрома P450 (CYP) оценивают путем измерения концентрации специфичного для данного семейства ферментов субстрата и его метаболита на модели микросом *in vitro*. В качестве

ве маркерных субстратов используют фенацетин, кумарин, толбутамид, S-мефенитоин, буфуралол, хлорзоксазон и нифедипин, которые селективно подвергаются метаболизму посредством изоформ P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, соответственно [17].

При изучении метаболизма гиперфорина, одного из главных компонентов экстракта зверобоя, в модельной системе микросомальных фракций, методом LC-MS обнаружено четыре главных метаболита. Структура этих окисленных по метильным группам производных была установлена [9].

Приведем пример из собственной практики определения деалкилированных и окисленных метаболитов противовирусного средства арбидола *in vitro*.

Состав среды инкубации.

Взвесь микросом в концентрации 20 мг/мл в фосфатном буфере, содержащем 1,3 mM ко-фактора NADP⁺, 66 mM MgCl₂, 66 mM глюкозы 6-фосфата, и 50 мкл 40 Units/мл глюкозы 6-фосфата дегидрогеназы. Реакцию запускали добавлением 40 мкл раствора арбидола в концентрации 1 мг/мл, инкубировали при 37⁰ C в течение 60 минут и останавливали путем погружения в ледяную воду.

Условия разделения.

Подвижная фаза градиент 90→10% вода/ацетонитрил с добавлением 0,1 % муравьиной кислоты. Разделение проводилось на колонке Zorbax 300 SB-C18 (3,5 мкм, 2,1 x 100 мм) при скорости течения элюента 400 мкл/мин.

Условия детекции:

Прибор API 2000.

Ионизация — электрораспыление.

Анализатор — трехквадрупольный MS/MS.

Режим —MRM.

В то время как для изучения I фазы метаболизма лекарственных средств *in vitro* наиболее распространенная модель — микросомы, для обнаружения конъюгатов (фаза II метаболизма), как правило, используются гепатоциты [11].

На стадии внедрения лекарственного средства и его постклинического изучения используются методы определения метаболитов *in vivo* в моче и плазме крови человека.

Обнаруженные в моче метаболиты агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (*m/z* 241): M1(*m/z* 240), M5 (*m/z* 258) и M6 (*m/z* 327), были соответственно идентифицированы в положительной моде ионизации как дегидромоксонидин, метоксимоксонидин и конъюгат моксонидина с цистеином [10].

Заканчивая обсуждения методов изучения метаболизма посредством масс-спектрометрии, невозможно не коснуться феномена «перекрестных помех» («cross-talk», по терминологии англоязычных авторов) [7]. Взаимное искажение масс-спектрометрического отклика происходит в камере столкновения квадрупольного анализатора, когда от разных по массе ионов-предшественников образуются одинаковые по массе фрагменты. При этом в режиме выбранного иона SIM ионы от предыдущего мониторинга могут находиться в камере столкновений. Этот эффект зависит от скорости отклика детектора и в современных генерациях приборов в значительной мере преодолен. При изучении метаболизма необходимо принимать во внимание и другой источник cross-talk — в источнике ионизации, когда N-окисленные и глюкуронированные метаболиты при ионизации теряют фрагменты массой в 16 и 176 Да, соответственно, что приводит к образованию иона, аналогичному ионизированному исходному веществу.

В клинической фармакокинетике главным преимуществом LC-MS по сравнению с традиционными методами жидкостной и газовой хроматографии является более высокая чувствительность количественного определения концентрации лекарственных веществ. В работе [6] приводится методика определения содержания, как материнских ионов, так и фрагментов карбамазепина, фенитоина, атенолола, ацебутолола, пиндолола и пропранолола. В отличие от ВЭЖХ разделение изучаемых компонентов было полным. Предел обнаружения (LOD) находился в пределах 0,2-0,5 мкг (ВЭЖХ) и 10-25 нг (LC-MS). Применение tandemной масс-спектрометрии позволило вести терапевтический лекарственный мониторинг скополамина при кожных аппликациях: диапазон концентраций составлял 56-245 пикограмм/мл [26].

В настоящее время методики хроматомасс-спектрометрического определения следовых количеств лекарственных веществ в биологических субстратах разработаны для большого количества препаратов. Приведем ряд примеров использования LC-MS для измерения концентрации лекарственных веществ: противоопухолевых средств [28], сердечных гликозидов [19], антидепрессантов [19], карбапенемовых антибиотиков [15], азитромицина [3], сертралина [13]. Список этот, разумеется, может быть продолжен: смотри хотя бы обзор [22].

Масс-спектрометрия является мощным оружием идентификации и количественного определения органических соединений. Это приводит к некоему пренебрежению к выработке оптимальных условий хроматографического разделения

и/или пробообработки. На самом деле, ионная супрессия, cross-talk и матричная интерференция значительно снижаются при адекватно разработанной методике ВЭЖХ. Попытки использовать

тандемную масс-спектрометрию для определения содержания препарата в биопробах без сочленения с хроматографической системой ни к чему хорошему не привели [18].

Литература

1. Зашкин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. Основы масс-спектрометрии органических соединений. // М.: МАИК «Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 С.
2. Мирошниченко И.И., Тюлев И.И., Зуев А.П. Биодоступность лекарственных средств. // М: Грамотей — 2003.- 112С.
3. Писарев В.В., Смирнова Л.Б., Москалева Н.Е. и др. Определение азитромицина в плазме крови методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. // Клини. Фармакокин. — 2004. — №1. — С.23-26.
4. Сидоров Л.Н. Масс-спектрометрия и определение массы больших молекул. // Соросовский Образовательный Ж., — 2000. — Т. 6, №11, . — С.41-45.
5. Шатиц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография. — Рига: Зинатне, 1988. — 392 С.
6. Abdel-Hamid M.E. Comparative LC-MS and HPLC analyses of selected antiepileptics and beta-blocking drugs. // Farmaco. — 2000. — Vol.55.,No.,2. — P.136-145.
7. Ackermann B.L., Berna M.J., Murphy A.T. Recent advances in use of LC/MS/MS for quantitative high-throughput bioanalytical support of drug discovery. // Curr. Top. Med. Chem. — 2002. — Vol.2.,No.1. — P.53-66.
8. Apffel A., Fischer S., Goldberg G. et al. Enhanced sensitivity for peptide mapping with electrospray liquid chromatography-mass spectrometry in the presence of signal suppression due to trifluoroacetic acid-containing mobile phases. // J.Chromatogr. A. — 1995. — Vol.712., No.1. — P.177-190.
9. Cui Ya., Ang C.Y.W., Beger R.B. et al. In vitro metabolism of hyperforin in rat liver microsomal systems. // Drug Metabol. Dispos. — 2004. — Vol.32., No.1. — P.28—34.
10. He M.M., Abraham T.L., Lindsay T.J. et al. Metabolism and disposition of the antihypertensive agent moxonidine in humans. // Drug Metabol. Dispos. — 2003. — Vol. 31, No. 3. — P.334—342.
11. Hewitt N.J., Uhring K.-U.B., Dasenbrock J. et al. Studies comparing in vivo:in vitro metabolism of three pharmaceutical compounds in rat, dog, monkey, and human using cryopreserved hepatocytes, microsomes, and collagen gel immobilized hepatocyte cultures // Drug Metabol. Dispos. — 2001. — Vol. 29, No. 7. — P.1042—1050.
12. Hopfgartner G., Bourgonne E. Quantitative high-throughput analysis of drugs in biological matrices by mass spectrometry. // Mass Spectrom. Rev. — 2003. — Vol.22.,No.3. — P.195-214.
13. Jain D.S., Sanyal M., Subbaiah G. et al. Rapid and sensitive method for the determination of sertraline in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2005.- Vol.829.,No.1-2. — P.69-74.
14. Kariv I., Rourick R.A., Kassel D.B., Chung T.D. Improvement of «hit-to-lead» optimization by integration of in vitro HTS experimental models for early determination of pharmacokinetic properties. // Comb. Chem. High Throughput Screen. — 2002. — Vol.5.,No.6. — P.459-472.
15. Koal T., Deters M., Resch K., Kaever V. Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by a validated liquid chromatography-mass spectrometry method. // Clin. Chim. Acta. — 2006. — Vol.364.,No.1-2. — P.239-245.
16. Liang H. R., Foltz R. L., Meng M., Bennett P. Ionization enhancement in atmospheric pressure chemical ionization and suppression in electrospray ionization between target drugs and stable-isotope-labeled internal standards in quantitative liquid chromatography/tandem mass spectrometry. // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2003 — Vol.17., No.24. — P.2815-2821.
17. Lieu C., Shi J., Donat F., Van Horn R., et al. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. // Clin. Pharmacokin. — 2002. — Vol.41.,Suppl.2. — P.19-26.
18. Lim C.-K., Lord G. Current developments in LC-MS for pharmaceutical analysis. // Biol. Pharm. Bull. — 2002.- Vol.25.,No.5. — P.547-557.
19. Marquet P. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. // Ther. Drug Monit. — 2002. — Vol.24.,No.2. — P.255-276.
20. Masimirembwa C.M., Thompson R., Andersson T.B. In vitro high throughput screening of compounds for favorable metabolic properties in drug discovery. // Comb. Chem. High Throughput Screen. — 2001. — Vol.4.,No.3. — P.245-263.
21. Maclaure G., Lemaire J., Boissel P. et al. MICRA: a compact permanent magnet Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometer. // Eur. J. Mass Spectrom.- 2004. — Vol.10.,No.2. — P.155-162.
22. Maurer H.H. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. // Clin. Biochem. — 2005. — Vol 38. — P.310—318.
23. Muck W. Quantitative analysis of pharmacokinetic study samples by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). // Pharmazie — 1999. — Vol.54.,No.9. — P.639-644.
24. O'Connor D. Automated sample preparation and LC-MS for high-throughput ADME quantification. // Curr. Opin. Drug Discov. Devel. — 2002. — Vol.5.,No.1. — P.52-58.
25. Prentis R.A., Lis Y., Walker S.R. Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964-1985). // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol.25.,No.3. — P.387-396.
26. Renner U.D., Oertel R., Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. // Ther. Drug Monit 2005. — 2005. — Vol.27., No.5. — P.655-665.
27. Senko M.W., Canterbury J.D., Guan S., Marshall A.G. A high-performance modular data system for Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 1996. — Vol.10., No.14. P.1839-1844.
28. Stokvis E., Rosing H., Beijnen J.H. Liquid chromatography-mass spectrometry for the quantitative bioanalysis of anticancer drugs. // Mass Spectrom. Rev. — 2005. — Vol.24.,No.6. — P.887-917.
29. Tiller P.R., Romanyszyn L.A., Neue U.D Fast LC/MS in the analysis of small molecules. // Anal. Bioanal. Chem. — 2003. — Vol.377.,No.5. — P.788-802.
30. Timmerman P.M., de Vries R., Ingelse B.A. Tailoring bioanalysis for PK studies supporting drug discovery. // Curr. Top Med. Chem. — 2001. — Vol.1.,No.5. — P.443-462.

Особенности фармакокинетики пролонгированных лекарственных форм вальпроевой кислоты, имеющих в России

А.В. Соколов¹, Ю.Б. Белоусов¹, И.Ф. Тищенко¹, П.Н.Власов²

¹ — кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва

² — кафедра неврологии и нейрохирургии МГМСУ, г. Москва

Введение

Значительное количество выпускаемых различными компаниями лекарственных препаратов замедленного высвобождения, содержащих вальпроевую кислоту (ВК) одинакового фармакологического и терапевтического действия, ставит вопрос об эквивалентности этих лекарств, прямо обусловленных их фармакокинетикой. Однако, в инструкции к применению этих препаратов, а также в различных справочных материалах [3], как правило, не содержится информации о фармакокинетических особенностях лекарственной формы (ЛФ) контролируемого высвобождения. В этих документах даются общие фармакокинетические параметры обычной ЛФ ВК и фармакологическое действие вальпроатов. Таким образом, если встает вопрос о замене лекарства одного производителя на другое аналогичного действия, то врач обычно назначает второй препарат в той же дозировке и по той же схеме, что и первый. Для того, чтобы правильно выбрать дозу препарата и кратность его применения, врачу необходимо знать, чем отличаются лекарственные формы ВК контролируемого высвобождения (иными словами — знать отличия фармакокинетических параметров этих препаратов). На основании этих знаний врач может грамотно выбрать дозировку лекарства и оптимальные интервалы его приема.

Целью исследования было:

1. Сравнить основные фармакокинетические параметры четырех препаратов контролируемого высвобождения (пролонгированного действия), содержащих ВК в одинаковых количествах — 500 мг (в пересчете на вальпроат) — «Депакин хроно», фирмы «Санофи Авентис», «Конвулекс», фирмы «Геррот», «Энкорат хроно», фирмы «Сан Фармасьютикал Лтд.» и «Вальпарин ХР», фирмы «Торент Фармасьютикал».

2. Установить, являются ли исследуемые препараты биоэквивалентными.

Препараты Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин ХР, изучаемые в данном исследовании, относятся к группе препаратов, которые наиболее широко применяются в настоящее время, были закуплены в обычных аптеках г. Москвы.

Данное фармакокинетическое исследование представленных лекарственных форм вальпроевой кислоты проводилось сотрудниками кафедры клинической фармакологии РГМУ на 18 здоровых добровольцах.

Материалы и методы исследования

В исследование участвовали 18 здоровых добровольцев. Участников исследования разделили на 2 группы (группа А и группа Б). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, массе тела. Демографические и некоторые другие данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

№ п/п	Параметр	Группа А	Группа Б
1.	количество человек	9	9
2.	возраст, годы	23,3	22,1
3.	масса тела, кг	75,2	76,4
4. (1 этап + ПО)*	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
5. (2 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
6. (3 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)
7. (4 этап + ПО)	доза, мг	1 табл. (500 мг)	1 табл. (500 мг)

Примечание. * ПО — Период «отмывки», 10 дней

Волонтеры были проинформированы о целях, ходе и возможном риске проведения данного исследования, они подписали информированное

согласие на участие в исследовании. Они были подобраны на основании данных анамнеза и физикального обследования, в ходе которого было установлено отсутствие видимой патологии печени, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и крови или каких-либо острых или хронических заболеваний.

Всесторонний клинический и лабораторный скрининг проводили в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников. Другими критериями включения являлись отрицательные тесты на содержание наркотиков, алкоголя, ВИЧ и др. Исследование проводилось согласно требованиям, указанным в методических рекомендациях по проведению исследований по биоэквивалентности в Российской Федерации от 2002 г. [1].

Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным двойным перекрестным, основанным на однократном приеме 500 мг препарата 18 здоровыми добровольцами. Как участники, так и исследователи могли знать, какой препарат получает тот или иной человек в каждый период, однако этой информацией не обладала аналитическая группа.

Испытуемые ранее (в течение 4-х недель) не получали аналогичные препараты и не принимали других лекарств во время исследования. Добровольцы (группа А) получают утром однократно внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Депакин хроно, группа В получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Конвулекс натошак. После периода «отмывки» (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Конвулекс, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Депакин хроно. После периода отмывки (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Вальпарин ХР, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Энкорат хроно. После периода отмывки (10 дней), группа А получает однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Энкорат хроно, а группа В — однократно утром внутрь одну таблетку (500 мг) препарата Вальпарин ХР. Препараты запиваются 100 мл кипяченой воды. Таким образом, был применен двойной перекрестный метод исследования.

Пробы крови в количестве 5,0 мл получали из локтевой вены методом венопункции с помощью вакуэтainerов или из установленного в локтевой вене катетера. Пробы отбирали в стерильные, герметично закрывающиеся одноразовые пластиковые пробирки. Из крови готовили сыворотку обычным способом (инкубация при комнатной температуре 30 ÷ 45 мин, центрифугирование при

5600 об/мин, 10 мин) и сразу замораживали полученную сыворотку при -18°C. Анализ сыворотки на содержание в ней вальпроата проводили не позже, чем на 2 ÷ 3 сутки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [7-9]. Пробы крови отбирали до и через 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12; 24 и 48 ч после приема препарата на каждом этапе исследования.

Изучались:

- **AUC** — биодоступность сравниваемых лекарственных средств, определяемая сравнением площадей под кривыми в координатах «концентрация-время»;
- **MRT** — (среднее время удержания);
- **C_{max}** — (максимальная концентрация);
- **T_{max}** — (время достижения максимальной концентрации);
- **C_{min}/C_{max}** — вариабельность флюктуаций;
- **%** остаточной концентрации препарата в конце интервала дозирования.

Результаты

В результате проведенного анализа полученных данных стало ясно, что ни по одному стандартно исследуемому фармакокинетическому параметру для изучаемых лекарственных форм ВК нельзя сделать вывод об эквивалентности исследуемых препаратов [4, 5, 11-14].

На рис. 1 представлены графики изменения сывороточных концентраций ВК во времени после однократного приема «Депакин хроно»(standard), производства фирмы «Санофи Авентис», «Конвулекс»(test), производства фирмы «Геррот», Австрия, «Энкорат хроно»(test), производства фирмы «Сан Фармасьютикал Лтд.», Индия и «Вальпарин ХР»(test), производства фирмы «Торент Фармасьютикал», Индия (усредненные данные). Как видно из сравнения этих графиков, характер кривых зависимости содержания вальпроата в крови после приема препаратов в одинаковых дозировках отличается.

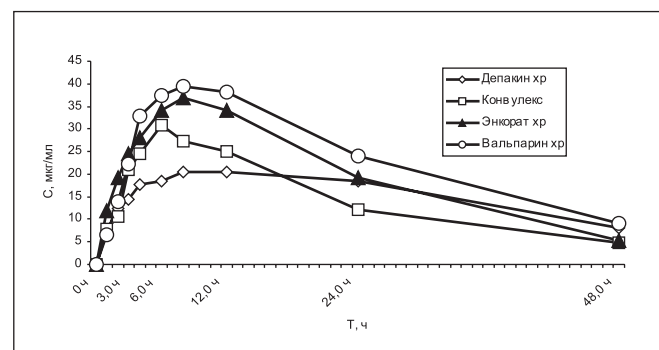


Рис. 1. Динамика концентраций вальпроата в сыворотке крови добровольцев после перорального однократного приема 500 мг изученных препаратов (Средние значения)

Препарат из лекарственных форм ВК достаточно продолжительное время всасывается в организме [6, 7, 10]. Однако времена достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации довольно значительно различаются. Так, в случае применения препаратов Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР, время достижения максимальной концентрации препаратов в крови (T_{max}) достигает максимального значения ($10,22 \pm 1,2$; $5,67 \pm 1,3$; $6,94 \pm 1,5$ и $7,67 \pm 1,8$ ч), соответственно. Различаются значительно и сами величины максимальных концентраций (C_{max}) и такие важные фармакокинетические параметры как MRT и AUC. Так для значений MRT при применении препаратов Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР эти величины составляют: ($22,50 \pm 0,9$; $18,68 \pm 1,15$; $19,55 \pm 0,40$ и $20,89 \pm 0,50$) ч; а значения AUC колеблются в пределах: ($751,25 \pm 140,74$; $697,5 \pm 272,1$; $957,85 \pm 114,85$ и $1130,0 \pm 232,04$) мкг·мл/ч, соответственно. Наблюдаемые различия в концентрациях вальпроата в крови добровольцев после приема исследуемых препаратов на одной «биологической» модели могут быть объяснены межиндивидуальной вариабельностью и различием в составах наполнителей лекарственных форм [12].

На основании полученных данных с помощью математического моделирования [13] был составлен прогноз разброса концентраций вальпроата у «среднего добровольца» при курсовом приеме исследуемых препаратов в различных дозах. Так, при приеме Депакин хроно в дозе 500 мг с интервалом дозирования $\tau = 12$ ч. C_{min} составит 74,6 мкг/мл, а C_{max} — 84,6 мкг/мл, соответственно. Таким образом, разница ($\Delta = C_{max} - C_{min}$) составляет 10 мкг/мл. В случае приема Конвулекс при той же дозировке и с тем же интервалом C_{min} составит 57,8 мкг/мл, а C_{max} — 75,4 мкг/мл, соответственно, а $\Delta = 17,6$ мкг/мл. При приеме Энкорат хроно и Вальпарин ХР в тех же условиях C_{min} составит 74,6 и 100 мкг/мл, соответственно, C_{max} — 90,1 и 119 мкг/мл, соответственно, а $\Delta = 15,5$ и 19,0 мкг/мл. Похожая картина будет наблюдаться и в случае приема этих препаратов тем же пациентом в других дозировках — 2×750 мг и 2×1000 мг (табл.2).

Таблица 2

Прогноз величин C_{min} и C_{max} при приеме «средним» пациентом 750 и 1000 мг ВК различных пролонгированных ЛФ с интервалом 12 часов (мкг/мл)

Препарат	Доза, мг	C_{min}	C_{max}	Δ
Депакин	750	112,0	127,0	15,0
	1000	149,0	169,0	20,0
Конвулекс	750	86,5	113,0	26,2
	1000	116,0	151,0	35,0
Энкорат	750	112,0	135,0	23,0

Окончание табл. 2

Препарат	Доза, мг	C_{min}	C_{max}	Δ
	1000	149,0	180,0	31,0
Вальпарин	750	150,0	178,0	28,0
	1000	200,0	238,0	38,0

Далее мы попытались составить прогноз для величин доз и интервалов дозирования при ожидаемой одинаковой разнице $C_{max} - C_{min}$, которую было бы желательно сохранить при вынужденном переводе пациента с одного препарата на другой (например, вынужденная замена депакина на другой препарат), а также желательно, чтобы разброс между C_{min} и C_{max} остался таким же. За основу были приняты данные прогноза уровня концентраций после приема 500 мг депакина с интервалом 12 ч., т.е. предполагалось сохранить $C_{min} = 74,6$ мкг/мл, а $C_{max} = 84,6$ мкг/мл. Результаты нашего прогноза представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прогноз изменения дозы препарата и интервала дозирования при вынужденной замене препаратов

Препарат	Доза, мг	Интервал, ч
Депакин	500	12
Конвулекс	410	8,23
Энкорат	382	9,63
Вальпарин	302	10

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, при замене одного препарата на другой с учетом полученных фармакокинетических параметров, приходится не только корректировать дозы используемых препаратов, но и существенно изменять интервалы дозирования. В графическом виде этот прогноз изображен на рис. 2. На рис. 3 показан прогноз разброса уровня C_{min} и C_{max} при приеме «средним» пациентом препаратов в различных дозах.

Как видно на рис. 3, наименьший разброс концентраций и, вероятно, более стабильный противосудорожный эффект может ожидать при приеме Депакин-хроно.

Обсуждение

Препараты ВК наряду с карбамазепином (КБЗ) входят в первую группу выбора при эпилепсии. При этом если для назначения КБЗ имеются противопоказания по определенным типам припадков и виду эпилепсии (миоклонические припадки, абсансы, а также Роландическая эпилепсия — возможны приступы падения), то производные ВК обладают максимальной широтой терапевтического действия. Изначально ВК применялась как препарат для терапии генерализованных эпилепсий — в настоящее время используется для терапии практически всех форм эпилепсий

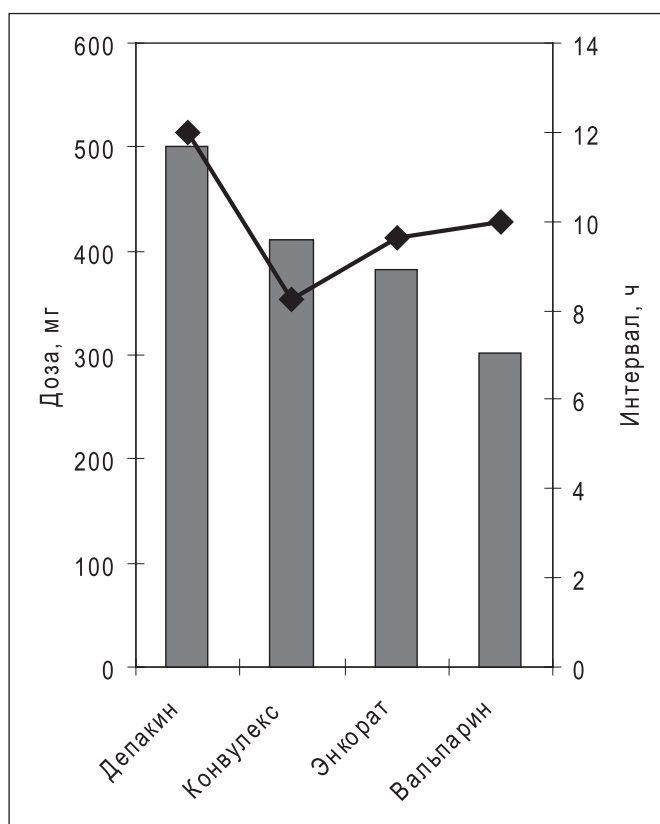


Рис. 2. Прогноз изменения величины дозы и интервала дозирования при вынужденной замене одного препарата на другой

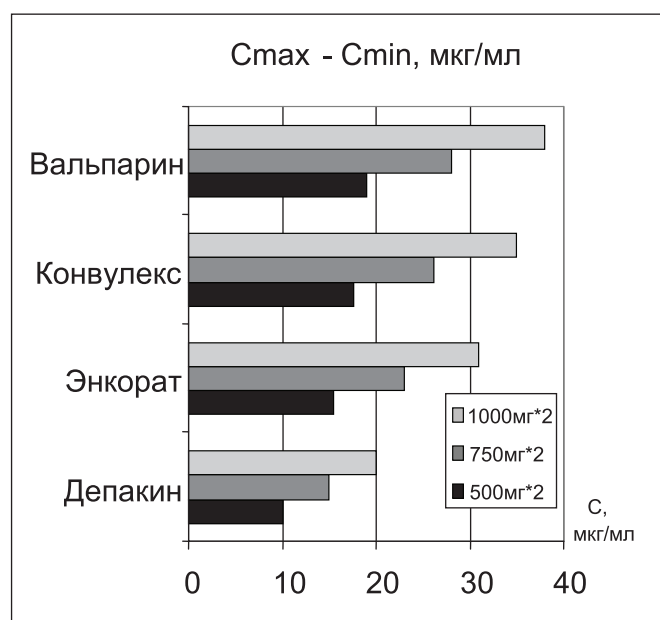


Рис. 3. Изменение флуктуаций ($C_{min} - C_{max}$) при приеме исследованных препаратов «средним» пациентом в различных дозах с интервалом 12 час

и типов эпилептических припадков. Длительный период применения ВК позволил четко установить спектр показаний / противопоказаний к его применению, а также хорошо изучить возможные

побочные эффекты, которые известны не только специалистам — эпилептологам, но и большинству практических неврологов и психиатров. У препарата общепризнан минимальный процент парадоксального (непрогнозируемого) учащения эпилептических припадков / феномен аггравации при его назначении в отличие от всех других противосудорожных препаратов. Поэтому в силу ряда обстоятельств (ограниченности диагностических возможностей, сложности клинических проявлений / квалификации типов приступов, т.е. при недифференцированной эпилепсии) ВК следует считать препаратом выбора. Высокая эффективность ВК в отношении эпилептической энцефалопатии, а также при труднокурабельных формах эпилепсий, выводят его на передовые позиции и по праву позволяют считать одним из важнейших современных антиэпилептических препаратов (АЭП).

Полученные в данном исследовании различия в основных фармакокинетических параметрах Депакин хроно, Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР дают основание считать, что они могут обладать различным фармакодинамическим действием и применять эти препараты по одной и той же схеме без риска получения побочных эффектов нельзя. Этот же вывод подтверждает и сравнение полученных фармакокинетических параметров для решения вопроса о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм, не смотря на то, что изучаемые препараты *фармацевтические фирмы промотируют как оригинальные*. Исследование было проведено потому, что во врачебной практике достаточно часто встречаются случаи, когда врачи разрешают замену одного препарата на другой в силу тех или иных причин без дополнительного фармакокинетического исследования. С феноменом декомпенсации медикаментозной ремиссии, обусловленной заменой применявшегося ранее АЭП на более дешевый, мы столкнулись в год памятного для России дефолта — 1998 г. В это время наблюдались массовые обострения течения эпилепсии с учащением и утяжелением эпилептических припадков только при переводе по экономическим соображениям с препарата Финлепсин на Карбамазепин-акри.

Практически все параметры, характеризующие кинетику циркуляции вальпроата, его распределение и элиминацию в организме (C_{max} , t_{max} , AUC, MRT) при приеме Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин и Депакин хроно различны и не могут автоматически соответствовать друг другу. Поэтому, несмотря на схожесть прикладываемых аннотаций все исследованные препараты с точки зрения фармакокинетики разные, и применять их по одной и той же схеме нельзя. Однако ни в одном

справочнике не дается рекомендаций по курсовому приему данных препаратов, их фармакокинетических особенностей. Задачей исследования не являлось назвать один препарат «хорошим», а другой — «плохим». Целью исследования было изучение реальных фармакокинетических показателей с последующей оптимизацией фармакотерапии пролонгированными препаратами на основе ВК. Полученные результаты проведенного независимого исследования не позволяют сделать вывод об адекватном совпадении основных фармакокинетических параметров вальпроата и о равнозначности исследуемых лекарственных форм. Оказалось, что препарат Депакин хроно обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками для препарата пролонгированного действия с более стабильным уровнем концентрации вальпроата в плазме крови (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Препараты Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин значительно быстрее всасываются из лекарственной формы, уровень максимальной концентрации вальпроата в крови существенно выше, чем при применении препарата Депакин хроно и, соответственно, быстрее выводятся из организма. Таким образом, применять данный препарат по схеме, применяемой при лечении препаратом Депакин хроно (суточные дозы, разовые дозировки, режимы дозирования) нельзя.

Клиническая практика свидетельствует о том, что существуют группы больных, для которых фармакокинетические особенности при применении одного и того же действующего вещества могут

иметь решающую роль. Это касается лиц пожилого и детского возраста, а также беременных, больных эпилепсией. Быстрое (более крутое) нарастание уровня ВК до максимального в крови беременной будет приводить к тератогенному эффекту, а последующее падение концентрации может проявиться припадками. Поэтому наряду с превалированием монотерапии, появление форм препарата с контролируемым высвобождением активного вещества за последнее время способствовало существенному снижению процента врожденных мальформаций [2]. В подгруппе пожилых с множественной сопутствующей соматической патологией и соответствующей политерапией на фоне замедления метаболизма и выведения — измененные фармакокинетические характеристики могут оказаться **фатальными**. В детской группе, характеризующейся повышенным обменом веществ, большей гидрофильностью тканей, незрелостью ферментных систем фармакокинетические особенности также являются **значимыми**.

Поэтому, чтобы получить сравнимые уровни вальпроата в крови, одинаковую эффективность и отсутствие возможных побочных эффектов при применении препаратов Конвулекс, Энкорат хроно, Вальпарин их необходимо назначать по другим схемам (применять другие дозы и интервалы дозирования), что в любом случае требует проведения тщательного терапевтического лекарственного мониторинга данных препаратов. Для проверки данного вывода, по-видимому, следует провести дополнительные фармакокинетические исследования в условиях клиники у больных с эпилепсией.

Литература

1. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Методические указания. М. 2004.
2. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А. и др. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ N2001/130. 15 с.
3. Энциклопедия лекарств, ООО «РЛС-2002», вып.9, 2001.
4. Сергуенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях, М. ГЭОТАР Медицина 2000.
5. Справочник по прикладной статистике. Под редакцией Э.Лойда, У.Ледермана. М.- Финансы и статистика -1990.
6. Yukio Horai, Takashi Ishiraki, et al., Ther. Drug Monit., 10, №4, p. 428-33, 1988.
7. Lennard M.S., Silas J.H. J. Chromatogr., 272, p.205-209, 1988.
8. Pautler D.B., Jusko W.J. - J. Chromatogr., 228, p.215-222, 1982.
9. Godbillon J., Duval M. - J. Chromatogr. BA, 309, p.198-302, 1984.
10. Sandberg A., Ragnarson G. et al — Eur. J. Clin. Pharmacol., 33 [Suppl], p.3-7, 1988.
11. Regardt C.G., Borg K.O. et al — J. Pharmacokinet. Biopharmac., 2, 4, p. 347-364, 1984.
12. Malini Haria, Greg L. Plosker, Anthony Markham — Drugs, 59, 1, p. 141-157, 2000.
13. Gibaldi M., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, LEA & FEBIGER Philadelphia - London, 1991.
14. Fluehler H.G. et al., An Aid to Decision - Making in Bioequivalence Assessment, Pharmacokin. Biopharm., 2, 9, 1981, 235-243.

Влияние фозиноприла, амлодипина и метопролола на обратное развитие процессов ремоделирования органов-мишеней у больных артериальной гипертонией

А.Л. Хохлов¹, М.И. Шуникова¹, А.Ю. Соснин²

1 — Ярославская государственная медицинская академия

2 — МУЗ КБ №2 г. Ярославля

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности. Среди болезней системы кровообращения артериальная гипертония (АГ) занимает ведущее место. Ее распространенность в мире в настоящее время достигает 26% и, несмотря на все усилия по профилактике и лечению, эксперты отмечают тенденцию к дальнейшему росту. По данным эпидемиологического исследования в России среди взрослого населения АГ страдают 37,2% мужчин и 40,4% женщин [5].

Пути развития подходов к эффективному лечению АГ развивались параллельно доминирующему мнению о ведущих механизмах развития АГ. На первом этапе наибольшее значение придавалось собственно снижению АД, что стало основой для формирования и развития концепции «целевого АД» [7]. В настоящее время представляет интерес изучение не только гипотензивной, но также оргопротективной активности антигипертензивных препаратов [3]. Доказано, что появление структурных и функциональных изменений в миокарде, ремоделирование сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 8]. Кроме того, наличие АГ связывают с появлением функциональных нарушений вазодилатационных свойств эндотелия, что в свою очередь препятствует реализации защитных механизмов сосудистой стенки от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза [4]. В оценке эффективности и безопасности лечения артериальной гипертонии большое значение имеют изменения, происходящие в почках. Между тем, начальные этапы поражения почек при АГ остаются малоизученными. Решающее значение в этом процессе играет нарушение ауторегуляции внутривисцеральной

гемодинамики, влекущие за собой развитие фиброза и атеросклероза почечных клубочков [2].

Таким образом, при выборе лекарственного препарата для лечения АГ важно учитывать влияние антигипертензивных средств на структурные изменения в сердце и сосудах, функциональное состояние эндотелия и почек.

Цель исследования

Дать сравнительную оценку влияния терапии фозиноприлом, амлодипином и метопрололом на обратное развитие процессов ремоделирования органов-мишеней у больных артериальной гипертонией.

Материалы и методы

Результаты работы основаны на данных комплексного обследования 81 пациента с диагнозом артериальной гипертонии I-II степени. Больные были рандомизированы на три группы по 27 человек. Первая группа (I) в качестве антигипертензивной терапии получала фозиноприл (Моноприл, «Bristol Meyers», Италия) в стартовой дозе 10 мг/сутки; вторая группа (II) — амлодипин (Тенокс «KRKA», Словения) 5мг/сутки, третья (III) — метопролола тартрат (Метокард, «Polpharma», Польша) в дозе 50 мг/сутки. В случае если монотерапия была недостаточно эффективной, в каждой из групп добавлялся диуретик (гипотиазид 12,5 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут). Средний возраст пациентов I группы составил 51,55±8,47 лет, II группы — 54,11±9,02 года, III — 52,22±6,72 лет. По длительности заболевания пациенты распределены следующим образом (Ме, 25%; 75%): I группа — 6 (3; 15) лет, II группа — 6 (3; 20)

лет, III группа — 7 (4; 15) лет. Период наблюдения составил 6 месяцев. Исходно и через 6 месяцев выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, дуплексное сканирование артерий почек, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Cockcroft-Gault. Для оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методике Celermajer D.S. в модификации *Ивановой О.В.* [4]. При проведении клинико-экономического анализа рассчитывали показатель «затраты-эффективность».

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и БИОСТАТИСТИКА в Windows. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро-Уилка. Использовались непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона), при сравнении частот — критерий χ^2 , оценку межгрупповых различий осуществляли с помощью дисперсионного анализа и по методу Краскела-Уоллиса. Проводился корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Во избежание ошибки при множественных

сравнениях применялась поправка Бонферрони. Статистически обработанные данные представлены в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, (25%; 75%) — 25-й и 75-й процентиля.

Результаты и их обсуждение

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, 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, метопролола — $88,9 \pm 46,7$ мг. Комбинированная терапия использовалась у 40,7% (11/27), 46,1% (12/26) и 44,4% (12/27) пациентов соответственно.

Одна пациентка из группы амлодипина была исключена из исследования по причине возникновения побочного эффекта (частая желудочковая экстрасистолия). В динамике по результатам СМАД отмечалось равномерное снижение САД и ДАД во всех группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей мониторирования АД и ЧСС на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом

Показатель	Период исследования	p межгр	Фозиноприл		Амлодипин		Метопролол	
			Me, (25%; 75%)	Δ , %	Me, (25%; 75%)	Δ , %	Me, (25%; 75%)	Δ , %
САД день	исходно	0,582	148,0 (138,0; 160,0)	***	148,5 (136,0; 156,0)	***	144,0 (135,0; 151,0)	***
	6 мес	0,148	132,0 (123,4; 141,0)	-10,8	137,0 (131,0; 147,0)	-7,7	136,9 (131,2; 140,0)	-4,9
ДАД день	исходно	0,372	92,0 (86,0; 100,0)	***	91,5 (88,0; 95,0)	***	89,0 (85,0; 95,0)	***
	6 мес	0,128	82,0 (78,0; 88,9)	-10,9	86,0 (83,0; 89,0)	-6,0	84,0 (81,0; 89,7)	-5,6
ЧСС день	исходно	0,946	77,0 (69,0; 83,0)	**	75,0 (72,0; 82,0)	1,3	77,0 (70,0; 83,0)	***
	6 мес	0,017	72,0 (66,0; 79,0)	-6,5	76,0 (72,0; 81,0)		67,0 (63,0; 78,0)	-13,0
САД ночь	исходно	0,052	126,0 (118,0; 132,0)	***	128,0 (120,0; 142,0)	***	120,0 (115,0; 132,0)	**
	6 мес	0,042	114,0 (106,0; 124,0)	-9,5	121,0 (117,0; 130,0)	-5,5	116,8 (114,0; 124,0)	-2,6
ДАД ночь	исходно	0,014	76,0 (66,0; 80,0)	***	78,0 (75,0; 81,0)	*	71,0 (67,0; 76,0)	0
	6 мес	0,019	69,0 (62,0; 76,0)	-9,2	74,0 (71,0; 81,0)	-5,1	71,0 (66,0; 76,4)	
ЧСС ночь	исходно	0,363	60,0 (58,0; 68,0)	**	65,5 (59,0; 70,0)	-0,8	66,0 (58,0; 70,0)	***
	6 мес	0,011	58,0 (55,0; 65,3)	-3,3	65,0 (61,0; 68,0)		60,0 (55,3; 68,5)	-9,1

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при оценке динамики внутри групп. Достоверность межгрупповых различий приведена в таблице

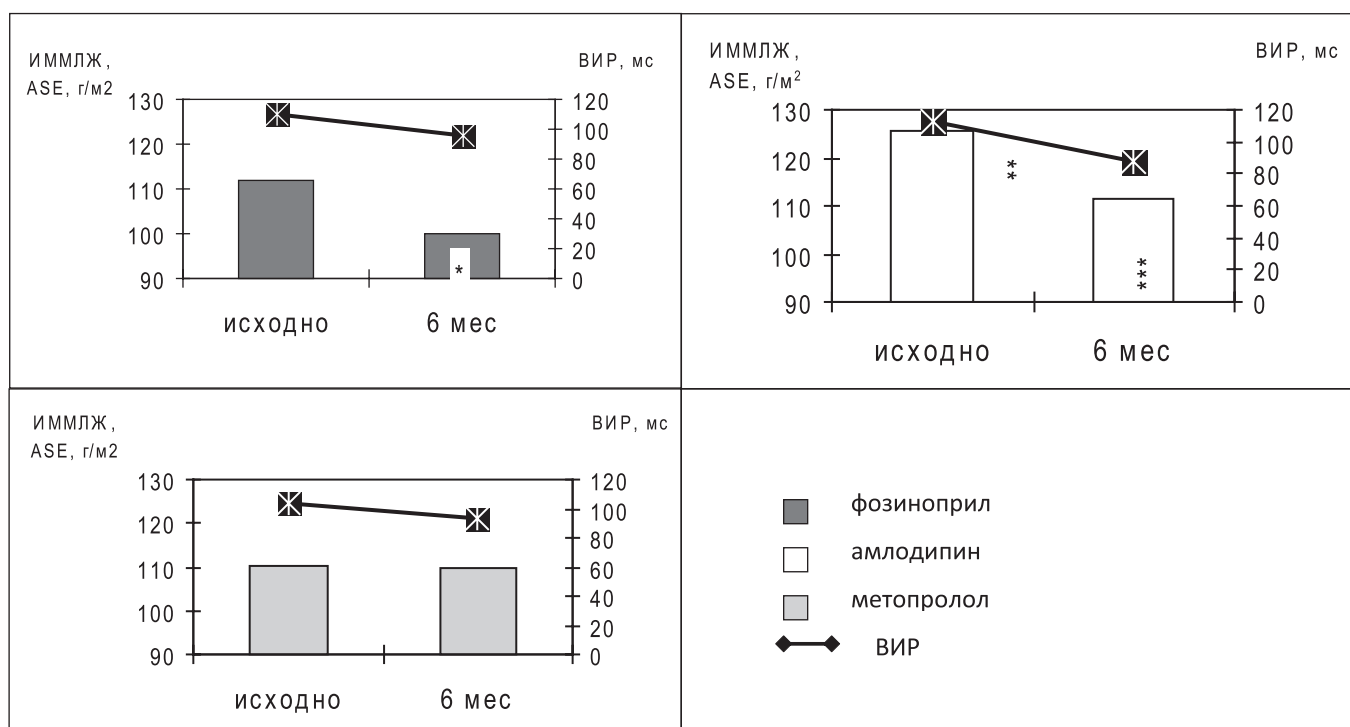


Рис. 1. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при оценке динамики внутри групп. ИММЛЖ, ASE, г/м² — индекс массы миокарда левого желудочка, ВИР, мс — время изоволюмического расслабления левого желудочка. $p > 0,05$ при сравнении между группами

Наиболее выраженное уменьшение ЧСС в нашем исследовании наблюдалось в группе метопролола ($\Delta\text{ЧСС}_{\text{день}} = -13\%$, $p < 0,001$; $\Delta\text{ЧСС}_{\text{ночь}} = -9,1\%$, $p < 0,001$). В группе фозиноприла также имело место небольшое снижение ЧСС ($\Delta\text{ЧСС}_{\text{день}} = -6,5\%$, $p = 0,006$; $\Delta\text{ЧСС}_{\text{ночь}} = -3,3\%$, $p = 0,01$). В группе, получающей амлодипин, в динамике не было получено статистически значимых изменений этого показателя.

Признаки гипертрофии миокарда были зарегистрированы у 54,3% (44/81) больных: в I группе у 48,1% (13/27), во II группе у 63% (17/27), в III группе у 51,8% (14/27) ($p = 0,829$, критерий χ^2). При проведении корреляционного анализа выявлено наличие положительной корреляционной связи между индексом массы миокарда ЛЖ и рядом показателей: возрастом ($r = 0,29$, $p = 0,0087$), индексом времени САД днем ($r = 0,22$, $p = 0,045$), вариабельностью САД днем (VarСАД) ($r = 0,24$, $p = 0,031$) и уровнем пульсового АД (ПАД) ($r = 0,35$, $p = 0,001$). Следует также указать, что зафиксирована прямая корреляционная связь между этими же показателями и толщиной интимо-медиального комплекса (ТИМ) сонных артерий. Коэффициент корреляции между ТИМ и возрастом составил $r = 0,60$, $p < 0,001$; ТИМ и VarСАД днем — $r = 0,33$, $p = 0,0026$; ТИМ и ПАД — $r = 0,38$, $p = 0,0006$.

Наибольший эффект в отношении регресса ГЛЖ по нашим данным имеют амлодипин и фозиноприл (рис. 1).

На фоне терапии метопрололом изменения массы миокарда не достигли уровня статистической значимости. Между индексом массы миокарда (ИММЛЖ) и временем изоволюмического расслабления (ВИР) (показателем, характеризующим диастолическую функцию миокарда) существует стойкая прямая корреляционная связь: исходно $r = 0,33$, $p = 0,0024$, через 6 месяцев лечения $r = 0,35$, $p = 0,0016$. Сообразно с уменьшением выраженности ГЛЖ происходило улучшение диастолической функции ЛЖ: максимальному эффекту в отношении обратного развития процессов ремоделирования миокарда в группе амлодипина ($\Delta\text{ИММЛЖ}_{\text{II}} = -11,0\%$, $p < 0,001$) соответствовало наиболее выраженное уменьшение ВИР ($\Delta\text{ВИР}_{\text{II}} = -21,4\%$, $p < 0,01$).

При оценке состояния сосудов было выявлено наличие обратной корреляционной связи между толщиной интимо-медиального комплекса (ТИМ) и величиной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) ($r = -0,29$, $p = 0,008$). Наиболее предпочтительным в отношении сосудистого ремоделирования оказался фозиноприл за счет более выраженного снижения толщины интимо-медиального ком-

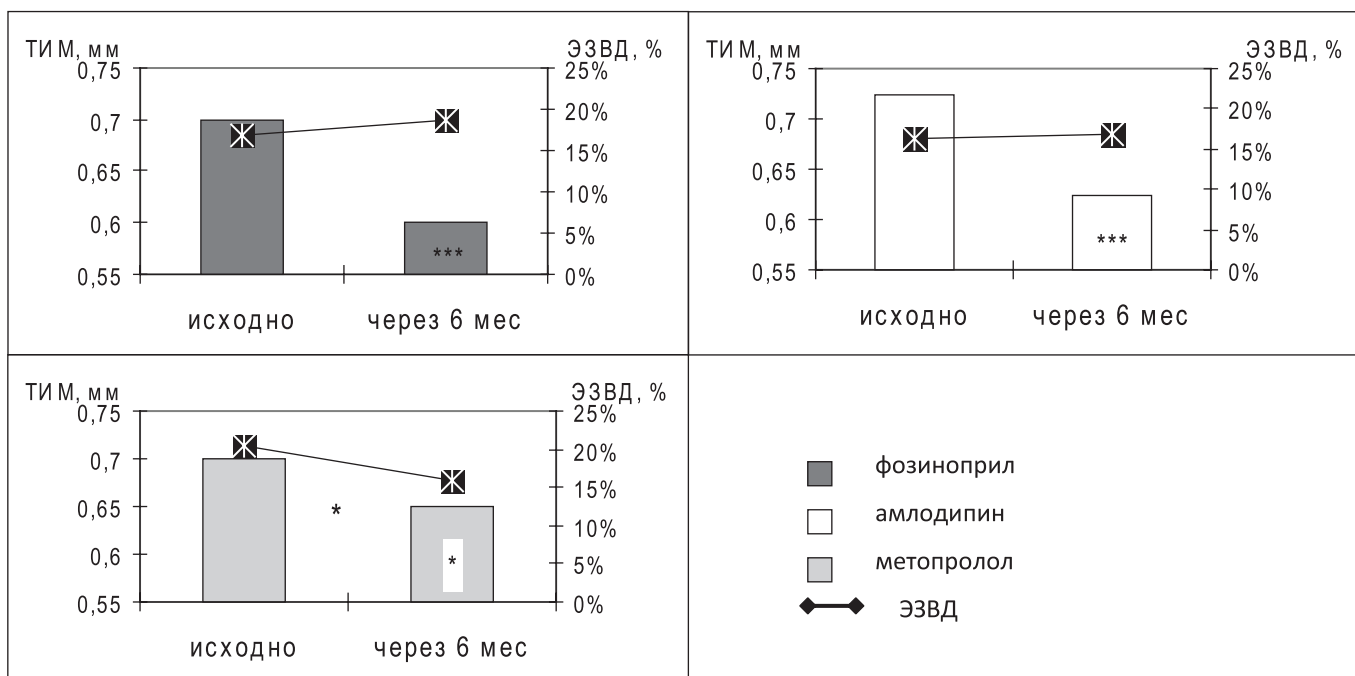


Рис. 2. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на структурное и функциональное состояние сосудов

Примечание. * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ при оценке динамики внутри групп. $p > 0,05$ при сравнении между группами. ТИМ — толщина интимо-медиального комплекса, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

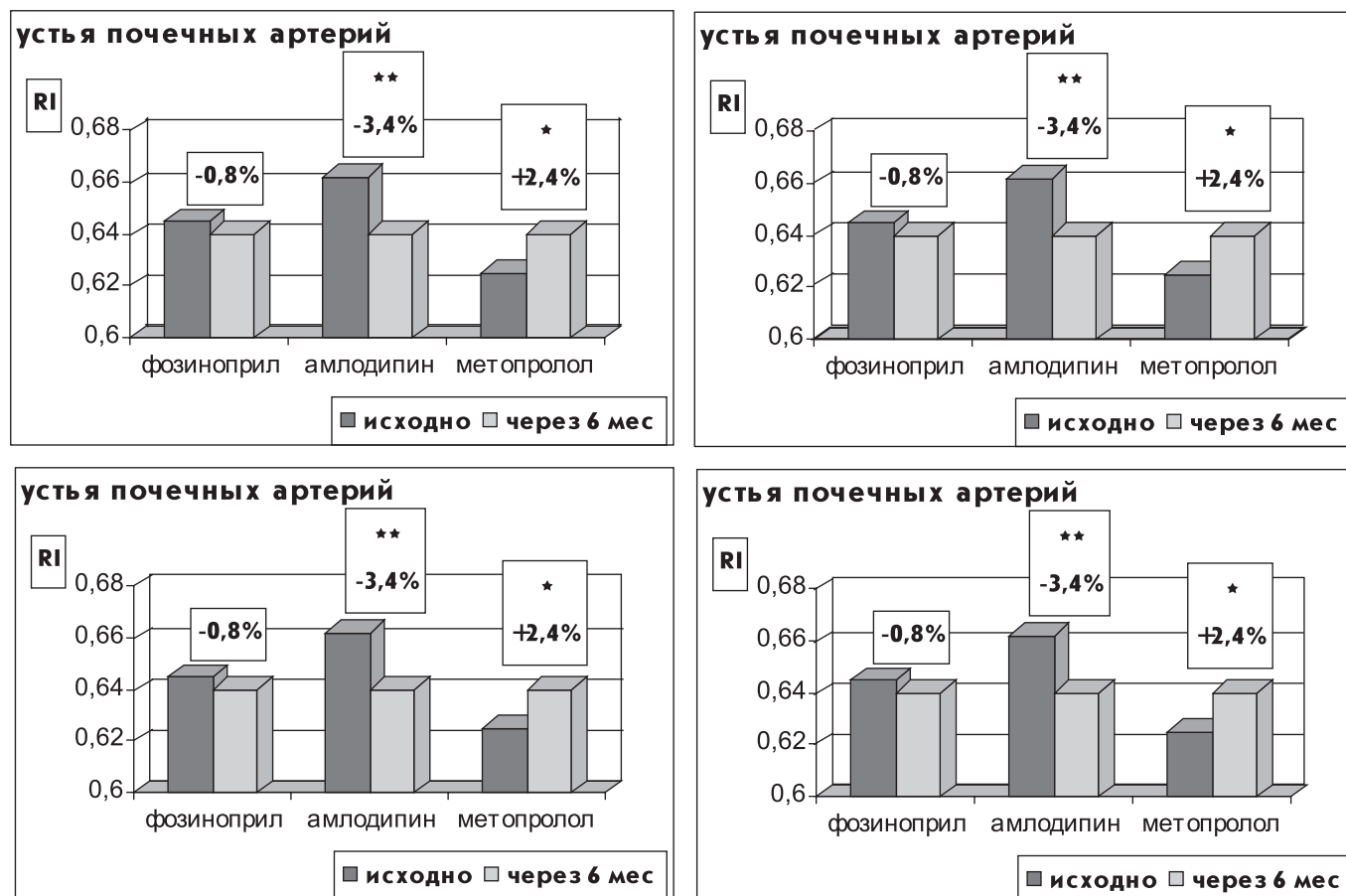


Рис. 3. Динамика периферического сопротивления кровотоку по почечным артериям на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при оценке динамики внутри групп. RI — индекс циркуляторного напряжения

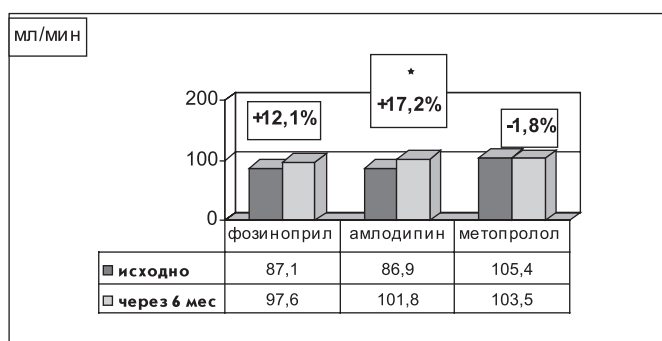


Рис. 4. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на скорость клубочковой фильтрации

Примечание. * — $p < 0,01$ при оценке динамики внутри групп.
 $p > 0,05$ при сравнении между группами.

плекса (ТИМ) сонных артерий ($\Delta\text{ТИМ}_I = -14,3\%$, $p < 0,001$) и позитивного влияния на эндотелиальную функцию ($\Delta\text{ЭЗВД}_I = +10,1\%$, $p = 0,41$) (рис. 2). Амлодипин и метопролол оказывали меньший по сравнению с фозиноприлом эффект на гипертрофию сосудистой стенки ($\Delta\text{ТИМ}_{II} = -13,8\%$, $p < 0,001$ и $\Delta\text{ТИМ}_{III} = -7,1\%$, $p = 0,015$). Эндотелиальная функция на фоне терапии амлодипином изменилась незначительно ($\Delta\text{ЭЗВД}_{II} = +4,3\%$, $p = 0,75$), в группе метопролола выявлено отрицательное влияние ($\Delta\text{ЭЗВД}_{III} = -22,3\%$, $p = 0,01$).

У больных артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии может регистрироваться повышенная резистентность внутрипочечных артерий (RI) [1]. На фоне терапии фозиноприлом RI уменьшается на всех уровнях, причем статистически значимо в дистальных отделах ($\Delta\text{RI}_{\text{сегм.}} = -3,1\%$, $p = 0,015$), что свидетельствует о позитивном влиянии лечения на почечную гемодинамику (рис. 3). Терапия амлодипином также способствовала улучшению почечного кровотока, но уступала фозиноприлу по выраженности эффекта. Между тем, до начала лечения в группе амлодипина регистрировался более высокий по сравнению с группой метопролола показатель периферического сопротивления кровотоку в устьях почечных артерий. На фоне терапии метопрололом отмечалось некоторое увеличение периферического сопротивления, статистически значимо в устье почечных артерий ($\Delta\text{RI}_{\text{устье.}} = +2,4\%$, $p = 0,027$).

При проведении сравнения групп по скорости клубочковой фильтрации до и после лечения различий получено не было: до лечения $p = 0,157$, через 6 месяцев лечения $p = 0,601$ (метод Краскела-Уоллиса). Внутри каждой из групп имели место следующие изменения: в группе фозиноприла СКФ возросла на 12,1% ($p = 0,079$), в группе амлодипина на 17,2% ($p = 0,006$), в группе метопролола снизилась на 1,8% ($p = 0,211$) (рис. 4).

Результаты, полученные в нашей работе, позволяют сделать вывод о наличии у исследуемых препаратов дополнительных терапевтических эффектов помимо снижения уровня АД, которые нужно учитывать при назначении терапии. Наличие симптомов, в отношении которых выявлено положительное влияние той или иной фармакологической группы антигипертензивных препаратов у конкретного пациента, могут расцениваться как добавочные показания к их использованию.

Выводы

- Терапия фозиноприлом (Моноприлом), амлодипином (Теноксом) и метопрололом (Метокардом) артериальной гипертензии I-II степени, I-II стадии на протяжении 6 месяцев не отличалась по степени снижения среднесуточных показателей артериального давления. Целевого уровня АД в первой группе достигли 74,1% пациентов, во второй — 73,1%, в третьей группе — 74,1%.
- Амлодипин и фозиноприл в отличие от метопролола обладали кардиопротективным действием: индекс массы миокарда левого желудочка снизился на 11,0% и 10,8% соответственно. Фозиноприл, амлодипин и в меньшей степени метопролол уменьшали толщину интима-медиального комплекса сонных артерий (на 14,3%, 13,8% и 7,1%).
- Фозиноприл обладал более выраженным нефропротективным действием в виде уменьшения периферического сопротивления внутрипочечному кровотоку. Амлодипин так же оказывал благоприятный эффект на почечную гемодинамику, но несколько уступал фозиноприлу по выраженности эффекта, увеличивал скорость клубочковой фильтрации.

Литература

1. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Ефимова Е.В., Врублевский А.В., Суслова Т.Е., Макарова Е.В. Особенности внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией в доклинической стадии нефроангиопатии // Сахарный диабет. — 2001. — №3. — Доступ: <http://www.diabet.ru/Sdiabet/2001-03/2001-3-08.htm>
2. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска // Кардиология. — 2007. — Т. 47, №12. — С. 74-80.
3. Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. Опыт применения спираприла и его эффекты у больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №1. — С.47-50.
4. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии // Системные гипертензии — Приложение к Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, №1. — С. 31-38.
5. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский Кардиологический Журнал. — 2006. — № 60. С. 45-50.
6. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P.1432-1437.
7. Kannel W., Wolf P., McGee D. Et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study // J. Am. Med. Assoc. — 1981. — Vol. 245. P. 1225-1229.
8. Zanchetti A, Bond MG, Henning M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427.

Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с помощью отечественного β -адреноблокатора проксодолола

Ж.М. Сизова, Т.Е. Морозова

*Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии факультета
послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова*

С изменением взглядов на патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) изменилась и фармакотерапевтическая тактика заболевания. Развитие молекулярной медицины и биологии позволяет нам совершенствовать фармакотерапию этого тяжелого заболевания, создавая препараты с принципиально новыми механизмами действия. Большинство из вновь созданных препаратов реализуют свои эффекты на молекулярном уровне. Если раньше основным арсеналом кардиологов в лечении ХСН были диуретические лекарственные средствами сердечные гликозиды, а впоследствии периферические вазодилататоры (ПВ), то сегодня основное место отводится модуляторам гормональных и иммунных систем (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты эндотелиновых рецепторов и др.) [1-3,11].

Изменение представлений о патогенезе ХСН привело к пересмотру возможностей использования β -адреноблокаторов при данной патологии. И если недавно β -адреноблокаторы были противопоказаны при ХСН, то в настоящее время доказано, что применение β -адреноблокаторов приводит к обратному развитию дилатации левого желудочка или, по меньшей мере, замедляет ее развитие [4, 6, 7].

Высказано множество предположений относительно механизма действия β -адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка у больных ХСН. Возможные механизмы влияния β -адреноблокаторов при ХСН включают снижение сердечной активности, улучшение контрактильного синхронизма, профилактику токсического действия катехоламинов на миоциты (апоптоз), увеличение миокардиального пула катехоламинов, регуляцию функции β -адренорецепторов, уменьшение центрального симпатического выхода, вмешательство в несимпатические гуморальные, пара- и аутокринные механизмы стимуляции, улучшение миокардиальной

биоэнергетики. Благодаря отрицательным ино- и хронотропному действию β -адреноблокаторов снижается потребление миокардом кислорода, что на фоне усиления коронарного кровотока приводит к улучшению перфузии миокарда, способствуя при этом выходу части кардиомиоцитов из состояния гибернации [4, 5].

Несмотря на то, что механизм действия β -адреноблокаторов на процессы ремоделирования левого желудочка остается не до конца изученным, доказана их эффективность у больных ХСН при длительном применении [9]. Способность β -адреноблокаторов воздействовать на миоциты и процессы интерстициального роста, вероятно, является ключевым фактором в их способности ингибировать процессы ремоделирования.

Официально, с учетом знаний «доказательной медицины», к применению у больных ХСН допущены следующие β -адреноблокаторы: метопролол, карведилол, бисопролол, небиволол.

К настоящему времени завершено более 30 контролируемых исследований, включивших более 15 000 больных ХСН, которые показали способность β -адреноблокаторов снижать смертность и частоту госпитализаций. Однако нужно отметить, что в большинстве случаев β -адреноблокаторы применялись дополнительно к ИАПФ.

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях CIBIS II с бисопрололом (более 2600 больных ХСН, снижение риска смерти на 34%), MERIT-HF с метопрололом замедленного высвобождения (около 4000 больных ХСН, снижение риска смерти 34%) и COPERNICUS с карведилолом (более 2200 больных ХСН, снижение риска смерти 35%) [8,10].

Результаты этих исследований были положены в основу разработки Национальных рекомендаций по оптимизации фармакотерапии больных ХСН, согласно которым β -адреноблокаторы наряду с ИАПФ являются основными средствами лечения больных ХСН [3].

Однако известно, что периферическая вазоконстрикция приводит к прогрессированию ХСН, что способствовало созданию β -адреноблокаторов с α -1-адреноблокирующим действием, исключающих участие симпатической нервной системы в процессе вазоконстрикции [3, 5].

Одним из таких препаратов, сочетающим свойства неселективного β -адреноблокатора и α -1-адреноблокатора, является проксодолол производства ГУП ЦХЛС — ВНИХФИ, Россия.

Кроме того, проксодолол обладает вазодилатирующими свойствами, ослабляет влияние эндогенных симпатических влияний на β -адренорецепторы сердца и α -адренорецепторы сосудов; замедляет частоту сердечных сокращений, обладает мембраностабилизирующим действием.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность, переносимость и безопасность проксодолола при лечении больных ХСН II-III ФК (НУНА) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 40\%$.

Материал и методы

В исследование включались стационарные и амбулаторные больные ХСН II-III ФК с ФВ $\leq 40\%$ обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, находившиеся на подобранной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и/или сердечными гликозидами, и при необходимости нитропрепаратами. ФВ ЛЖ определялась не позже 6 месяцев до включения в исследование на основании одного из методов: двумерной ЭХО—КГ, радионуклидной вентрикулографии или коронаро-вентрикулографии.

Характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, терапия проксодололом/плацебо была начата 30 больным ХСН в возрасте от 41 до 76 лет (средний возраст $62 \pm 6,8$ лет, мужчин — 23 (76,7%), женщин — 7 (23,3%)). Все больные страдали ХСН II-III ФК (НУНА) с ФВ левого желудочка от 25 до 40% (средняя ФВ — $35,1 \pm 2,8\%$). ХСН II ФК диагностирована у 17 (56,7%) больных, III ФК — у 13 (43,3%), в среднем ФК ХСН составил — 2,4,

Длительность ХСН колебалась анамнестически от 5 до 83 месяцев (в среднем — $36,2 \pm 16,8$ мес).

У 27 (90%) больных ХСН явилась осложнением ИБС, у 3 (10%) — дилатационной кардиомиопатии. 26 (86,7%) больных перенесли в анамнезе не ранее чем за 6 месяцев до начала исследования крупноочаговый инфаркт миокарда давностью от 1 до 10,5 лет (в среднем $3,8 \pm 1,6$ г) в том числе у 14 (53,8%) больных имелись обширные рубцовые изменения передней, у 3 (10%) — передней и нижней и у 9 (30%) — нижней локализации. На момент включения в исследование все больные

ИБС имели стабильную стенокардию напряжения I—III ФК и находились на подобранной терапии нитропрепаратами.

Среди сопутствующих заболеваний у 21 (70%) больного имела место гипертоническая болезнь II-III стадии, и на момент включения в исследование все больные находились на подобранной антигипертензивной терапии. У 6 (20%) больных отмечались нарушения ритма сердца в виде постоянной тахисистолической формы мерцания предсердий, в том числе у 2 (6,7%) больных в сочетании с желудочковой экстрасистолой.

До начала исследования все больные ХСН находились на подобранной терапии ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) и диуретическими лекарственными средствами (гидрохлортиазид, фуросемид, этакриновая кислота или их комбинация).

Согласно дизайну исследования все больные в течение 1 недели после скрининга были распределены в 2 группы на основании рандомизации 1:1. Больные 1 группы ($n=15$) принимали проксодолол, больные 2 группы ($n=15$) — плацебо.

Группы больных ХСН были сопоставимы по полу, возрасту, ФК ХСН, ФВ левого желудочка, анамнестической длительности заболевания. Характеристика групп больных, получавших проксодолол и плацебо представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика больных ХСН, включенных в исследование

Показатели	Проксодолол	Плацебо
Количество больных	15	15
Муж	11	12
Жен	4	3
Средний возраст (лет)	$64,0 \pm 6,5$	$59,5 \pm 10,1$
ХСН II ФК	7	10
ХСН III ФК	8	5
ФК ХСН	$2,5 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,5$
Длительность ХСН (мес.)	$38,6 \pm 12$	$41,1 \pm 18$
ФВЛЖ (%)	$34,0 \pm 0,5$	$35,3 \pm 5,49$
ИБС	15	12
Стенокардия напряжения I ФК	1	0
II ФК	7	6
III ФК	7	6
ДКМП	0	3

Проксодолол / плацебо назначались больным ХСН в таблетках, разовая доза составила 5 — 15 мг, суточная 15 — 45 мг, кратность приема 3 раза в сутки, длительность лечения — 12 недель.

Достижение максимально переносимой дозы проксодолола / плацебо осуществлялось с помощью титрации препаратов на протяжении 4 недель после рандомизационного визита. Увеличение

дозы проксодолола/плацебо проводилось индивидуально с учетом переносимости и отсутствия нежелательных явлений.

Клиническая эффективность проксодолола / плацебо оценивалась по динамике клинических проявлений ХСН (уменьшению степени выраженности одышки, массы тела, периферических отеков, переносимости повседневных нагрузок), ФК ХСН, опроснику «качества жизни». Проводилась обязательная индивидуальная оценка переносимости проксодолола / плацебо с регистрацией побочных эффектов. Особое внимание уделялось характеру и времени возникновения побочных эффектов.

Все изучаемые параметры фиксировались в индивидуальных регистрационных картах больных.

Кроме того, оценивалась безопасность лечения проксодололом/ плацебо с помощью динамики лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, калий, натрий, глюкоза).

Контроль за гемодинамикой больных ХСН включал регистрацию артериального давления по методу Короткова и частоты сердечных сокращений в положении сидя.

Биоэлектрическая активность сердца оценивалась с помощью ЭКГ и ХМ ЭКГ. Анализировались характер и частота сердечного ритма (минимальная, максимальная и средняя ЧСС), длительность интервалов PQ и QT, желудочкового комплекса QRS, динамика конечной части желудочкового комплекса; морфология зубца Р, нарушения сердечного ритма и проводимости, вариабельность сердечного ритма.

С целью оценки внутрисердечной гемодинамики и сократительной функции миокарда больным ХСН проводилось эхокардиографическое исследование с анализом размеров полости левого предсердия (ЛП, см), конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка (КСО и КДО, мл), ФВ левого желудочка (%), толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (см).

Динамика толерантности к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-минутного теста ходьбы.

Все инструментальные и лабораторные исследования проводились до начала лечения проксодололом/плацебо и через 8 и 12 недель непрерывной терапии.

В конце курса лечения проводилась окончательная оценка переносимости проксодолола/плацебо. Критерии переносимости: хорошая — при полном отсутствии побочных эффектов; удовлетворительная — при возникновении побочных эффектов, не потребовавших отмены препара-

та; неудовлетворительная — при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены исследуемого препарата.

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики клинических проявлений ХСН до и через 12 недель непрерывной оральной терапии проксодололом в дозе 15–45 мг/сут выявил, что у всех 15 больных к 12 неделе лечения уменьшалась одышка, сердцебиение, увеличивалась переносимость повседневных физических нагрузок, улучшалось общее состояние. ФК ХСН снизился с $2,5 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,6$ до и после лечения проксодололом, соответственно.

Индивидуальный анализ показал, что у 1 (6,7%) больного через 2 недели лечения проксодололом в дозе 15 мг/сут отмечалось усиление одышки при физической нагрузке, однако дополнительного назначения диуретических лекарственных средств не потребовалось; к 8 неделе лечения одышка уменьшилась, пациент завершил исследование.

В группе больных, получавших плацебо в дозе 15–60 мг/сут, общее состояние было без существенной динамики у 13 (86,7%) больных, у 2 (13,3%) — отмечалось улучшение общего состояния в виде уменьшения степени выраженности одышки и увеличения переносимости повседневных нагрузок. ФК ХСН составил $2,3 \pm 0,5$ и $2,2 \pm 0,7$ до и через 12 недель лечения плацебо, соответственно.

Под влиянием лечения проксодололом отмечалось достоверное снижение ЧСС уже к 4 неделе лечения. ЧСС до начала лечения составила $81,0 \pm 11,0$ уд/мин, через 8 недель лечения — $67,8 \pm 8,4$ уд/мин ($p < 0,05$). У 2 (13,3%) больных наблюдалась резкая брадикардия до 48–50 уд/мин к 14–21 дню лечения проксодололом в дозе 15–45 мг/сут (табл. 2).

Таблица 2

Влияние 12 недельного лечения проксодололом / плацебо на динамику гемодинамических показателей больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$

Недели	ЧСС, уд. / мин		САД мм рт. ст.		ДАД мм рт. ст.	
	проксодол	плацебо	проксодол	плацебо	проксодол	плацебо
0	$81,0 \pm 11,0$	$78,0 \pm 14,9$	$139,0 \pm 10,1$	$135,0 \pm 9,5$	$87,0 \pm 5,1$	$84,3 \pm 7,8$
1 — 2	$78,0 \pm 9,9$	$77,7 \pm 16,2$	$138,0 \pm 4,9$	$133,0 \pm 8,8$	$84,0 \pm 6,1$	$81,7 \pm 7,5$
2 — 3	$75,0 \pm 8,6$	$78,7 \pm 15,5$	$131,0 \pm 8,7$	$132,0 \pm 12,1$	$79,0 \pm 8,5$	$80,7 \pm 7,5$
3 — 4	$69,1 \pm 12,0^*$	$77,1 \pm 15,0$	$129,0 \pm 8,5^*$	$133,0 \pm 9,4$	$78,0 \pm 11^*$	$82,8 \pm 4,5$
8	$67,8 \pm 8,4^*$	$76,7 \pm 16,4$	$128,9 \pm 11,1^*$	$131,8 \pm 9,5$	$77,1 \pm 6,5^*$	$80,1 \pm 7,2$
12	$64,3 \pm 8,5^{**}$	$75,6 \pm 18,1$	$127,1 \pm 11,0^{**}$	$135,0 \pm 8,8$	$77,5 \pm 2,5^*$	$80,4 \pm 4,6$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Важно отметить, что при долгосрочной терапии (после 3-4 недель) проксодололом ЧСС существенно не изменялась и к 12 неделе лечения составила $64,3 \pm 8,5$ уд/мин. Подобное влияние на параметры гемодинамики, в частности на ЧСС, позволяют рекомендовать проксодолол для долгосрочной фармакотерапии больных ХСН.

К 8 неделе лечения проксодололом САД снизилось на 7,3% (с $139,0 \pm 10,1$ мм рт. ст. до $128,9 \pm 11,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$); ДАД — на 11,4% (с $87,0 \pm 5,1$ мм рт. ст. до $77,1 \pm 6,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$); к 12 неделе лечения — на 8,6% и 11% для САД ($p < 0,05$) и ДАД ($p < 0,05$), соответственно. Случаев чрезмерного снижения АД как систолического так и диастолического выявлено не было, что очень важно при лечении больных ХСН с нормотонией и склонностью к гипотонии. В то же время, у больных ХСН с сопутствующей артериальной гипертонией проксодолол может быть препаратом выбора не только с целью коррекции симптомов ХСН, но и адекватной коррекции АД.

В группе больных получавших плацебо, ЧСС достоверно не изменялась и составила $78,0 \pm 14,9$ уд/мин до начала лечения, $76,7 \pm 16,4$ уд/мин и $75,6 \pm 18,1$ уд/мин через 8 и 12 недель лечения, соответственно ($p > 0,05$, $p > 0,05$).

В процессе непрерывного лечения плацебо величина артериального давления значимо не изменялась и составила $135,0 \pm 9,5$ мм рт. ст. и $135,0 \pm 8,8$ мм рт. ст. до и через 12 недель лечения для систолического ($p > 0,05$) и $84,3 \pm 7,8$ мм рт. ст. и $80,4 \pm 4,6$ мм рт. ст. для диастолического ($p > 0,05$).

Анализ динамики ЧСС при ЭКГ-исследовании показал, что под влиянием лечения проксодололом к 12 неделе ЧСС снизилась с $79,9 \pm 11,8$ уд/мин до $62,9 \pm 8,1$ уд/мин ($p < 0,05$). В группе плацебо ЧСС составила $76,5 \pm 15,2$ уд/мин и $73,9 \pm 13,1$ уд/мин ($p > 0,05$) до и в конце лечения, соответственно.

К 12 неделе лечения проксодололом отмечалось увеличение интервала PQ с $0,18 \pm 0,03$ до $0,2 \pm 0,01$

сек; интервала QT с $0,38 \pm 0,03$ до $0,40 \pm 0,02$ сек, длительность желудочкового комплекса QRS не изменялась и составила $0,09 \pm 0,02$ сек и $0,09 \pm 0,03$ сек до и через 12 недель непрерывной терапии проксодололом соответственно ($p > 0,05$).

В группе плацебо длительность интервала PQ составила $0,16 \pm 0,03$ сек и $0,17 \pm 0,01$ сек ($p > 0,05$), QT — $0,40 \pm 0,04$ сек и $0,40 \pm 0,03$ сек ($p > 0,05$), QRS — $0,08 \pm 0,01$ сек и $0,08 \pm 0,01$ сек ($p > 0,05$) до начала лечения и через 12 недель непрерывного наблюдения.

Анализ результатов холтеровского мониторинга ЭКГ показал, что под влиянием лечения проксодололом у больных ХСН к 12 неделе снизилась максимальная ЧСС с $127,1 \pm 19,0$ до $116,8 \pm 16,6$ уд/мин ($p < 0,05$); средняя ЧСС с $75,0 \pm 11,0$ до $67,6 \pm 5,7$ уд/мин ($p < 0,05$). Минимальная ЧСС достоверно не изменялась и составила $47,2 \pm 11,1$ уд/мин до и через 12 недель лечения проксодололом соответственно ($p > 0,05$).

Под влиянием лечения плацебо достоверного снижения максимальной, средней и минимальной ЧСС не отмечалось.

Влияние длительного непрерывного лечения проксодололом на нарушения ритма сердца представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, 12-недельное лечение проксодололом привело к снижению общего числа ЖЭС преимущественно за счет достоверного снижения парных ЖЭ (с $22,1 \pm 12,2$ до $0,21 \pm 0,46$, $p < 0,05$) и эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) с $1,3 \pm 2,8$ до $0,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Не отмечено ни одного случая появления парных ЖЭ и эпизодов ЖТ у больных, у которых они отсутствовали до начала лечения проксодололом. Длительная терапия проксодололом не сопровождалась увеличением частоты персистирования или появления новых ЖЭ высоких градаций.

В группе плацебо значимого снижения частоты парных ЖЭ и эпизодов ЖТ по данным ХМ ЭКГ не отмечено.

Таблица 3

Влияние 12 недельного лечения проксодололом / плацебо на динамику показателей Холтеровского мониторингирования ЭКГ у больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$

Показатели	Проксодолол			Плацебо		
	исход	8 недель	12 недель	исход	8 недель	12 недель
ЧСС макс	$127,1 \pm 19,0$	$115,5 \pm 15,8^*$	$116,8 \pm 16,6^*$	$125 \pm 31,2$	$130 \pm 37,7$	$131 \pm 34,2$
ЧСС мин	$47,2 \pm 11,1$	$43,4 \pm 7,9$	$45,9 \pm 7,0$	$49 \pm 10,1$	$44,1 \pm 13$	$45,4 \pm 10,5$
ЧСС ср	$75,0 \pm 11,0$	$67,2 \pm 7,6^*$	$67,6 \pm 5,7^*$	$76,2 \pm 15,2$	$72,9 \pm 14,9$	$71,1 \pm 13,3$
НЖЭС	280	196,4	112,9	248	204	238
ЖЭС	610	325,6	239	528	362	326
Одиночн	557	319	292,8	497	344	324
Парные	22,1	3,36*	0,21*	15,6	15,5	10,0
Пробежки ЖТ	1,3	0,3*	0,3*	0,1	0,2	0,4

Примечание: * — $p < 0,05$

До начала лечения проксодололом КСР левого желудочка составил $5,2 \pm 0,9$ см, КДР — $6,6 \pm 1,0$ см, ФВ — $34,2 \pm 5\%$; через 12 недель непрерывного лечения — КСР составил $4,9 \pm 1,0$ см, КДР — $6,1 \pm 1,0$ см, ФВ левого желудочка — $39,0 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$).

В группе больных принимавших базисную терапию в сочетании с плацебо достоверных изменений размеров и ФВ левого желудочка не отмечено.

Толерантность к физической нагрузке по результатам 6-минутного теста ходьбы увеличилась с $284,0 \pm 45,6$ м до $306,6 \pm 54,7$ м в группе проксодолола. В группе плацебо эти изменения не были значимыми и составили $305,1 \pm 64,6$ м и $306,9 \pm 74,1$ м до и через 12 недель лечения, соответственно ($p > 0,05$).

Исследования общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи в динамике не выявили существенных изменений в группах больных, лечившихся проксодололом и плацебо. Имевшее место повышение креатинина и мочевины в группе больных, принимавших проксодолол, было в пределах нормальных значений.

При окончательной оценке переносимости проксодолола по данным опроса больных и контрольных исследований были отмечены следующие побочные эффекты: брадикардия до 48-50 уд/мин на дозе проксодолола 30-45 мг/сут к 21 дню лечения у 2 больных; умеренно выраженная слабость и сонливость на 7-14 дни лечения проксодололом в дозе 15-30 мг/сут у 2 больных; головная боль на 4 день лечения проксодололом в дозе 15 мг/сут у 1 больного. Возникшие ощущения слабости, сонливости проходили, как правило, через 2-4 недели лечения проксодололом без изменения суточной дозы препарата. Брадикардия потребовала снижения дозы проксодолола у 2 (13,3%) больных; у 1 (6,6%) больного препарат был отменен из-за появления головной боли.

Анализ характера и времени появления побочных эффектов свидетельствует о том, что первые

2 недели лечения проксодололом наиболее опасны в отношении развития побочных эффектов и требует внимательного контроля со стороны врача за состоянием больного. Если в этот период не возникают побочные эффекты, то дальнейшую терапию больные переносят, как правило, хорошо.

В целом, хорошая переносимость проксодолола отмечена у 10 (66,7%) больных, удовлетворительная — у 4 (26,7%), неудовлетворительная — у 1 (6,7%).

В группе больных, получавших плацебо, у 1 (6,7%) больного отмечено появление сыпи и кожного зуда на лице к 21 дню лечения, что послужило причиной отмены препарата; у 1 (6,7%) больного — слабость и головокружение к 12 дню лечения, не потребовавшее отмены препарата.

В целом, хорошая переносимость плацебо отмечена у 13 (86,7%) больных, удовлетворительная — у 1 (6,7%), неудовлетворительная — у 1 (6,7%).

Заключение

Проксодолол в таблетках по 10 мг с резкой вызывает клиническое улучшение в виде уменьшения признаков хронической сердечной недостаточности и улучшения сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ с увеличением фракции выброса левого желудочка на 14%.

Побочные эффекты проксодолола отмечены в 26,7% случаев, потребовавших отмены препарата у 6,7% больных.

Лечебная доза проксодолола составляет 5–10 мг трижды в сутки.

Гемодинамические эффекты проксодолола соответствуют препаратам, обладающим β -блокирующими свойствами.

Хорошая эффективность и переносимость, высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать проксодолол для долгосрочной терапии ХСН.

Литература

- Беленков Ю.Б., Мареев В.Ю. Вспомогательные средства для лечения ХСН. Принципы рационального лечения ХСН (Библиотека Consillium medicum), Москва, 2000, с. 200-255.
- Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. Журнал для практикующих врачей «Сердце», т.2, №2(8), 2003, с.88-90.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». 2003, т.4, №6.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность, Москва, 2001, с.277-298.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Руководство, Москва, 2002, 110 с.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. Consillium medicum, 2002, т. 4, №3, с.151-163.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова, Москва, 2005, с. 412-430.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. — V. 353. — 1999. — P. 9-13.
- Cohn JN. Beta-blockers in heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): F52-F55.
- Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study // Circulation. — V. 106. — 2002. — P. 2194-2199.
- Progress in the Treatment of Heart Failure. Materials of 8th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy Amsterdam, The Netherlands, March-April 1999, 16

Изучение качества жизни больных с бронхиальной астмой

А.Б. Строк¹, С.Б. Баширова²

¹ — Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

² — Кафедра внутренних болезней №4 ДГМА

Одним из основных аспектов в лечении больных с бронхиальной астмой (БА) является поддержание адекватного контроля над течением заболевания, то есть достижение состояния, позволяющего больному чувствовать себя практически здоровым. Существуют данные о корреляции тяжести БА со степенью снижения качества жизни пациентов в различных популяциях. Нестабильность течения заболевания может способствовать значительным по времени пропускам занятий в школе у детей, у взрослых - отсутствию на работе, может повредить карьере больного. Основные расстройства могут сами по себе вызвать недомогание, особенно когда их развитие непредсказуемо.

Уровень контроля над течением БА в свою очередь влияет на психо-эмоциональную сферу пациента, возможность выполнения физических нагрузок, на социальную адаптацию пациента в целом, то есть на качество жизни больного с астмой.

Общепринятого определения качества жизни в настоящее время не существует. Всемирной Организацией Здравоохранения была проделана большая исследовательская работа по выработке основополагающих критериев качества жизни и предложена следующая характеристика: **«Качество жизни понимается как уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни (своим физическим, психологическим и социальным состоянием), на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение, а также оценка больным тех негативных изменений, которые произошли или могут произойти в результате этих заболеваний».**

Под качеством жизни можно понимать степень комфортности человека внутри себя и в рамках своего общества.

Понятие «качество жизни» является многофакторным, т.е. включает в себя множество компонентов; среди них были выделены следующие:

1. медицинские аспекты качества жизни, под которыми понимается влияние самого заболевания, его симптомов и признаков; ограничение функциональной способности, наступающее в результате заболевания; а также влияние лечения на повседневную жизнедеятельность больного;

2. психологические аспекты, под которыми в первую очередь понимается субъективное отно-

шение человека к своему здоровью; степень адаптации пациента к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению;

3. социально-экономические аспекты, отражающие степень участия человека в социальной жизни общества, его социальная значимость.

Существует большое количество инструментов и методик для оценки качества жизни. Все они представляют собой опросники и шкалы, позволяющие получить количественное выражение в баллах по разным аспектам качества жизни. Изучение качества жизни может быть использовано как для одномоментной оценки состояния пациента, так и для динамической оценки, например при определении эффективности лечения.

В оценке эффективности лечения пациентов с БА используются объективные критерии, основанные на показателях функции внешнего дыхания: динамики ОФВ₁ - объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; динамики ПСВ - пиковой скорости выдоха. Вместе с тем, важным дополнительным критерием является и субъективная оценка пациентом качества жизни. Помощь в оценке качества жизни больных с БА оказывают опросники - SF-36 (Measures of Sickness short-form general health survey), PRISM (Pictorial Representation of Illness and Self Measure), Nottingham Health Profile, включающим 45 пунктов), визуальные аналоговые шкалы для оценки общего состояния здоровья (например, Sickness Impact Profile, включающая 136 пунктов или шкала в опроснике EQ-5D). Также существует компромисс между длинными опросниками и более сжатыми инструментами определения здоровья. Анализ результатов опроса больных с БА позволяет оценить степень выраженности симптомов и влияние заболевания на ограничение нормальной жизнедеятельности пациента.

Метод PRISM является графическим методом самооценки больными текущего воздействия болезни. Он позволяет отдельно оценить значимость для больного отдельных симптомов заболевания как соматического, так и психопатологического круга.

Визуальная аналоговая шкала целесообразна для оценки одышки с целью количественного

мониторинга тяжести течения БА у отдельных пациентов в случае, когда другие, более объективные тесты недоступны.

Опросник общего состояния здоровья SF-36 был разработан в Центре изучения медицинских результатов США в 1992 г. др. John Ware Cathy Donald Sherboynr. Он рассчитан на пациентов от 14 лет и старше. SF-36 состоит из 36 пунктов, отражающих 8 основных шкал (физическое функционирование, ролевая деятельность, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Исследование с использованием опросника SF-36 у пациентов БА разной степени тяжести показало, что большинство ответов на вопросы коррелирует с тяжестью БА (табл.1).

Таблица 1

Критерии качества жизни опросника SF-36

Критерий		Корреляционная связь с тяжестью БА
ФА	Физическая активность	прямо пропорциональная
РФ	Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	обратно пропорциональная
ТБ	Телесная боль	обратно пропорциональная
ОЗ	Общее здоровье	прямо пропорциональная
ЖС	Жизнеспособность	прямо пропорциональная
СА	Социальная активность	прямо пропорциональная
РЭ	Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	обратно пропорциональная
ПЗ	Психическое здоровье	прямо пропорциональная.
СС	Сравнение самочувствия с предыдущим годом	прямо пропорциональная

В 2003 году были опубликованы данные крупномасштабного исследования качества жизни в России у 2051 больных с БА (ИКАР). Полученные среднепопуляционные значения показателей качества жизни имели существенные различия по сравнению с аналогичными параметрами, характерными для США. В целом российские среднепопуляционные показатели качества жизни были на 10-20% ниже по сравнению с референтными значениями, полученными у жителей США. Наибольшие различия касались таких параметров, как «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности», «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» и «общее здоровье». При этом нужно отметить, что вообще существуют значительные различия между среднепопуляционными значениями, характерными для разных стран. Наиболее высокие значения были получены в скандинавских стра-

нах (Дании, Норвегии), США, странах Западной Европы; существенно более низкие – в странах Центральной и Восточной Европы (Румынии, Хорватии). В целом российские значения соответствуют таковым, характерным для Восточной Европы.

Целью нашего исследования была оценка качества жизни больных с тяжелой БА на фоне проводимой базисной терапии высокой дозой ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС).

Для этого в открытое исследование было включено 70 амбулаторных больных (22 мужчины и 48 женщин) обоего пола, в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст составил $54,4 \pm 1,6$ года), с подтвержденным на момент начала исследования диагнозом БА тяжелого течения, находящиеся на терапии ИГКС в высокой дозе в г. Москве. Средняя длительность БА в исследуемой группе составила 7,9 лет. Исходные показатели функции внешнего дыхания составили: $ОФВ_1$ $57,2 \pm 4,2\%$ от должного, утренние значения ПСВ $256,1 \pm 14$ л/мин, что соответствует тяжелой степени БА.

Для оценки качества жизни пациентов с БА применялся анализ данных опросника SF-36 и визуально-аналоговой шкалы опросника EQ-5D (табл. 2).

Таблица 2

Критерии качества жизни опросника SF-36 у больных с тяжелой БА

Критерий		Результат без терапии (по данным исследования ИКАР)	Результат лечения ИГКС в высокой дозе
ФА	Физическая активность	$42,4 \pm 4,1$	$62,9 \pm 3,8$
РФ	Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	$17,6 \pm 4,4$	$32,6 \pm 3,5$
ТБ	Боль	$58,3 \pm 5,8$	$59,0 \pm 4,5$
ОЗ	Общее здоровье	$37,4 \pm 4,2$	$50,6 \pm 3,9$
ЖС	Жизнеспособность	$31,3 \pm 3,2$	$51,4 \pm 4,7$
СА	Социальная активность	$48,6 \pm 4,5$	$61,5 \pm 3,6$
РЭ	Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	$37,0 \pm 8,2$	$36,8 \pm 3,1$
ПЗ	Психическое здоровье	$40,3 \pm 4,0$	$58,4 \pm 4,2$
СС	Сравнение самочувствия с предыдущим годом	Нет данных	$57,2 \pm 4,3$

Среднее значение визуально-аналоговой шкалы опросника EQ-5D с градацией от 0 до 100 баллов самооценки состояния здоровья составило 64,6 у исследуемых больных с тяжелой БА.

По данным табл. 2, можно утверждать, что БА значительно снижает уровень качества жизни больных по всем критериям опросника SF-36. Наибольшие неблагоприятные изменения наблюдаются по шкалам «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» и «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности». Необходимо отметить, что показатели качества жизни опросника SF-36 в исследовании ИКАР у больных с тяжелой БА, не получавших базисной терапии, значительно ниже показателей, характеризующих физическую активность, общее здоровье, жизнеспособность, социальную активность у больных на фоне базисной терапии ИГКС. Однако показатель, характеризующий «роль эмоциональ-

ных проблем в жизнедеятельности» практически не зависит от присутствия лечения у пациентов с тяжелой БА.

Вывод

Таким образом, показатели качества жизни отражают тяжесть неблагоприятного воздействия БА при ее тяжелой форме течения на физические и эмоциональные аспекты жизнедеятельности пациентов. Базисная терапия высокими дозами ИГКС позволяет улучшить качество жизни больных с тяжелой БА, повышая их физическую и социальную активность, психическое здоровье.

Литература

1. Gupta D., Aggarwal A.N., Subalaximi M.V., Jindal S.K. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS). *Indian J. Chest Dis Allied Sci* 2000; 42:95-100.
2. Bousquet J., Knani J., Dhivert H., Richard A., Chicoye A., Ware JE Jr., Michel F.B. Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994. - Vol. 149, © 2, Pt 1. - P. 371-375.
3. Stewart A.L., Hays R.D., Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population // *Med. Care.* — 1988. — Vol. 26, © 7. - P. 724-735.
4. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. // «Пульмонология» 2003, №5.
5. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Королева И.А. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР—ХОБЛ) // «Пульмонология» 2006, №5.

Особенности клинического течения и фармакотерапии ИБС у женщин.

Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования ИБС у пациентов Московского региона

М.Л. Максимов, О.В. Дралова, В.Л. Купрейчик

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца занимает первое место в мире по заболеваемости и смертности у мужчин и у женщин [1, 2, 3]. В последние годы смертность от ИБС у мужчин имеет тенденцию к снижению, у женщин она остаётся стабильной [4, 5]. В структуре заболеваемости у лиц старше 40 лет ИБС занимает первое место среди причин инвалидизации и госпитализаций в специализированные кардиологические отделения и стационары [6]. Этим, прежде всего, следует объяснить то пристальное внимание ученых и врачей, которое было направлено в последние годы на разработку и создание новых технологий лечения ИБС. Несмотря на известные достижения в области фармакологии, а также быстрое и успешное развитие сердечно-сосудистой хирургии, проблема лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в целом по-прежнему актуальна. В популяции только около 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным [7].

Известно, что распространенность ИБС среди женщин ниже в предменопаузальном периоде жизни, но достигает уровня распространенности ИБС среди мужчин в возрастных группах старше 70 лет. Отмечается более высокая распространенность стабильной стенокардии у женщин, чем среди мужчин. Наряду с общими факторами риска развития ИБС, присущими и женщинам и мужчинам, отмечается более высокая заболеваемость и смертность от ОИМ среди мужчин, однако риск развития ОНМК значительно выше у женщин [8].

Особенностями клинической картины сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами является малосимптомное течение ИБС, чаще выявляется отягощенная наследственность, большая распространенность

сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, артериальной гипертензии и метаболического синдрома с абдоминальным вариантом ожирения [9].

Было отмечено, что у женщин болевой синдром имеет более эмоциональную окраску, не всегда типичен и требует профессионализма врача при выявлении жалоб больного. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, первым проявлением ИБС оказываются приступы стенокардии или болей в груди. Женщины более склонны игнорировать эти боли и другие признаки заболевания сердца, считать, что они вызваны другими причинами, откладывать прием лекарств даже в тех случаях, когда они подозревают причину своего плохого самочувствия. Подобные наблюдения содержатся в работах, посвященных психоэмоциональному статусу пациентов с заболеваниями сердца. Кроме того, среди проявлений стенокардии у женщин преобладают атипичные варианты, что усложняет диагностику ИБС. Анатомическими особенностями коронарных артерий у женщин по сравнению с мужчинами является меньший их диаметр [10].

В настоящее время пристальное внимание уделяется результатам фармакоэпидемиологических исследований ССЗ. Предметом исследований являются наблюдения, собранные в процессе повседневной клинической работы с больными, в отличие от «рафинированных» данных рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических испытаний. Как правило, целью фармакоэпидемиологических исследований является определение реальной эффективности лекарственных средств в клинической практике.

В задачи данного фармакоэпидемиологического исследования входило изучение сведений о проблемах пациента, клинических особенностях заболевания, эффективности используемых лекарственных средств и фармакотерапевтичес-

ких подходов, а также оценка прогноза по выживаемости и случаям госпитализации по сердечным и другим причинам женщин и мужчин, наблюдающихся у специалиста—кардиолога по поводу ИБС.

Нашей группой было проанализировано 2354 анкеты пациентов с ишемической болезнью сердца, наблюдающихся в амбулаторных условиях у 176 кардиологов поликлинического звена в Москве и Московской области. Анкеты заполняли подряд практически все пациенты с ИБС, обращавшиеся к кардиологу в течение 1-4 рабочих дней. Из заполнивших анкеты 1607 пациентов были женщины (68,3%), 747 — мужчины (31,7%).

Острый инфаркт миокарда перенесли 45,3% пациентов. Из них 939 человек — 1 инфаркт, 108 — 2 инфаркта, 18 человек — 3, 2 человека перенесли 4 инфаркта (табл. 1).

Таблица 1

Пациенты ИБС, данные анамнеза

Показатели	Абсолютно	Относительно
Анкет (корректно заполненных)	2354	
Женщины	1607	68,3%
Мужчины	747	31,7%
Перенесшие ОИМ	1067	45,3%
1	939	88%
2	108	10,1%
3	18	1,7%
4	2	0,2%

Были проанализированы сопутствующие заболевания у анкетизируемых пациентов. Большая часть проанкетированных пациентов страдает артериальной гипертензией, среди которых 14,2% — изолированная систолическая АГ, 21,5% — I степень АГ, 38,5% — II степень и 25,8% — III степень АГ.

Как видно на таблице 2, при рассмотрении сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин было отмечено, что сахарным диабетом, ожирением и нарушениями функции щитовидной железы

Таблица 2

Сопутствующие заболевания. Отдельно выведены показатели среди пациентов-женщин

Показатель	Количество пациентов		У женщин	
Артериальная гипертензия	1916	81,4%	1278	79,5%
ХСН	1081	45,9%	659	41%
СД	579	24,6%	474	29,5%
Ожирение	973	41,3%	1027	63,9%
Аритмия	802	34%	368	22,9%
Нарушения функции ЩЖ	189	8%	192	11,9%
Повышение уровня ХС	1403	59,6%	883	54,9%

чаще страдали женщины. Тогда как ХСН, аритмия и повышенный уровень холестерина чаще отмечались у мужчин.

Следует отметить, что данные цифры превышают частоту встречаемости данных заболеваний в среднем по популяции, что, естественно, обусловлено наблюдением этих пациентов именно у специалиста-кардиолога.

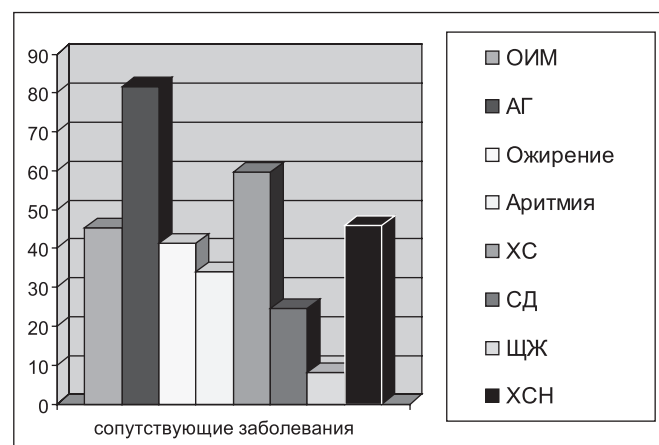


Рис. 1. Сопутствующие заболевания. Отдельно выведены показатели среди пациентов-женщин

При анализе фармакотерапии у проанкетированных пациентов отмечено, что наиболее часто применяемой группой препаратов для купирования приступов стенокардии и для повседневного лечения являются малоэффективные препараты, такие как валидол, валокордин, корвалол и пр. И наибольший процент пациентов, отметивших большую «эффективность» данных препаратов — женщины (см. табл. 3 и 5).

Таблица 3

Препарат для купирования приступов стенокардии

Препараты	Количество пациентов	У женщин
Валидол/корвалол	1033	43,9%
Нитраты	647	27,5%
	980	61%
	508	31,6%

Причем, как видно из табл. 4, женщины чаще принимают большее количество «таблеток» в сутки, чем мужчины. Наибольшая часть пациентов получает в сутки по 4-5 лекарственных препаратов, что можно объяснить полиморбидностью, учитывая сопутствующие заболевания, и полипрагмазией со стороны врачей и/или самостоятельный прием лекарственных препаратов.

Среди лекарственных препаратов, принимаемых в качестве повседневной терапии (табл. 5), после препаратов с сомнительной эффективностью, о которых говорилось выше, лидирующие позиции занимают нитроглицерин. Хотя в современных рекомендациях нитраты показаны в качестве препаратов для купирования присту-

Таблица 4

Среднее количество препаратов, принимаемых пациентами за сутки

Количество препаратов	Количество пациентов		У женщин	
1	5	0,2%	0	0%
2	22	0,9%	7	0,4%
3	423	18%	193	12%
4	918	39%	675	42%
5	729	31%	574	35,7%
6	161	6,8%	76	4,7%
7 и более	96	4,1%	84	5,2%

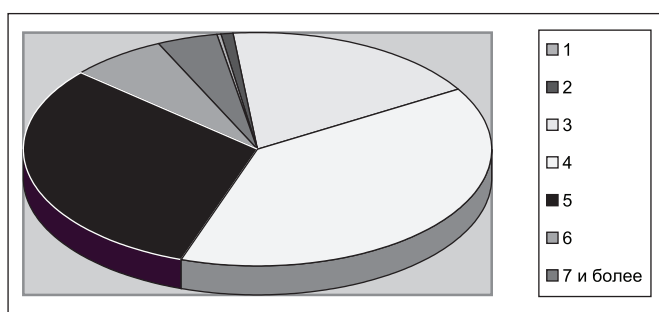


Рис. 3. Среднее количество препаратов, принимаемых пациентами за сутки

пов стенокардии, в добавление к β -блокаторам, статинам и антиагрегантам, а также ингибиторам АПФ, антагонистам рецепторов ангиотензина II и блокаторам медленных кальциевых каналов, их «популярность» среди пациентов и врачей по-прежнему высока.

Следует отметить достаточно высокий процент назначения терапии статинами, что, скорее всего, обусловлено опять-таки анкетированием пациентов в кабинете специалистов-кардиологов. На ожидаемо высоком уровне находится количество применения β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антиагрегантов.

При рассмотрении фармакотерапии в данных группах пациентов следует отметить у женщин более частое применение антиагрегантов, пери-

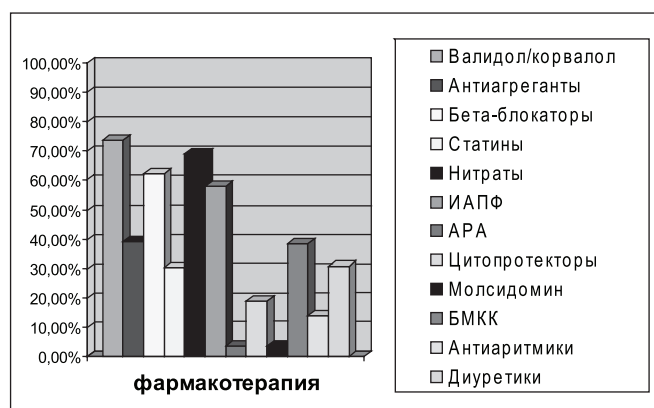


Рис. 3. Анализ повседневной фармакотерапии пациентов ИБС

ферических вазодилататоров, ИАПФ и цитопротекторов, тогда как мужчины чаще принимают статины, антиаритмики и диуретики.

Таким образом, фармакотерапия больных с ИБС на поликлиническом этапе адекватна выраженности патологического процесса и соответствует принятым рекомендациям не более чем у половины больных. Следует особо отметить, что в терапии больных с ИБС неоправданно часто используются малоэффективные лекарственные препараты (валокордин, корвалол) и нитроvasодилататоры, особенно у женщин. Целесообразно

Таблица 5

Анализ повседневной фармакотерапии пациентов ИБС

Препараты	Кол-во пациентов		У женщин	
Валидол/корвалол	1734	73,7%	1304	81,1%
Антиагреганты	921	39,1%	686	42,7%
β -блокаторы	1470	62,4%	969	60,3%
Статины	713	30,3%	451	28%
Нитраты	1859	69%	1157	72%
ИАПФ	1365	58%	1038	64,6%
АРА	84	3,6%	40	2,5%
Цитопротекторы	447	19%	386	24%
Молсидомин	87	3,7%	64	4%
БМКК	903	38,4%	639	39,8%
Антиаритмики	331	14%	161	10%
Диуретики	726	30,8%	468	29,1%

рекомендовать более частое использование β -адреноблокаторов и антиагрегантов, а также антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Ввиду малосимптомного течения ИБС у женщин, сложностью диагностики ИБС на ранних стадиях, следует придавать особое значение скри-

нинговым кардиологическим обследованиям женщин в постменопаузальном периоде, а также при наличии кардиалгий и сомнительности функциональных проб перед началом лечения следует проводить инвазивное обследование, включая коронарографию.

Литература

1. American Heart Association. Women and cardiovascular diseases: statistics. Statistical fact sheet-popularions (Cited Dec 2005)
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics — 2003 update. Dallas, Tex: American Hert Association; 2002
3. Wrold Health Organization Statistical Information System 2004. Available at: www.who.int/whosis/
4. Mosca L., Jones W.K., King K.B., Ouyang P., et al. Awareness, perception, and knowledge of heart disease and stroke risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Desease and Stroke Camping Task Force. Arch Fam Med 2000; 9: 506-16.
5. Eaker E.D., Cheserbo J.N., Sacks F.M., Wenger N.K., Whisnant M. Cardiovascular desease in women. Circulation 1996; 112:673-98
6. Терновская Е.А. Особенности клинического течения и хирургического лечения ИБС у женщин.// канд.дисс. — 2003
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Интернет-ресурс: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-stabsten.asp>
8. Бадин Ю.В., Егорова И.С., Щербина Е.В., Фомин И.В. Гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы женского здоровья, 2006, №1, Том 1
9. Глезер М.Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение 1. Проблемы женского здоровья, 2007, №2, Том 2
10. Терновская Е.А. Особенности клинического течения и хирургического лечения ИБС у женщин.// канд.дисс. — 2003

Фармакоэпидемиология антимикотиков в многопрофильном стационаре

И.В. Карабельская, А.С. Колбин¹, Н.Н. Климко²

Государственное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница (ГУЗ ЛОКБ)

¹ — *Лаборатория клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета*

² — *Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Введение

Одной из важнейших составных частей реформы Российского здравоохранения считают реорганизацию системы лекарственного обеспечения. На смену бессистемным закупкам лекарств, вложению значительных финансовых средств на лекарственные средства (ЛС) с недоказанной эффективностью, вводят новые технологии, такие как фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ, позволяющие проводить отбор качественных, эффективных и безопасных ЛС в условиях дефицита финансирования [1-5].

Согласно данным отечественных и международных фармакоэкономических исследований, значительные затраты на ЛС в стационарах приходятся на группу противомикробных средств, в том числе и противогрибковых [6-8]. Действительно, использование данных групп лекарств необходимо рассматривать не только с клинико-микробиологических, но и с фармакоэпидемиологических и клинико-экономических позиций. Однако отечественные публикации по данной проблеме единичны.

Целью исследования был анализ потребления противогрибковых средств в условиях многопрофильного стационара.

Методы

Исследование проводили в Государственном учреждении здравоохранения Ленинградской областной клинической больнице (ГУЗ ЛОКБ), рассчитанной на 1029 коек. Структурный состав представлен отделениями терапевтического, хирургического и реанимационного профиля.

Отделения терапевтического профиля: гастроэнтерологическое, гематологическое, онкогематологическое, интервенционная кардиология,

нефрологическое, неврологическое, пульмонологическое, ревматологическое, эндокринологическое. Отделения хирургического профиля: гинекологическое, кардиохирургическое, микрохирургия глаза, нейрохирургическое, ожоговый центр, отоларингологическое, проктологическое, патология беременности, сосудистая хирургия и трансплантация почки, челюстно-лицевая хирургия, торакальная хирургия, травматологическое, урологическое, абдоминальная хирургия, интервенционная ангиология, анестезиологическое. Реанимационные отделения: кардиохирургическая реанимация, реанимация для больных хирургического профиля, реанимация для больных терапевтического профиля, реанимация для ожоговых больных.

Данные по использованию антимикотиков получали из компьютерных баз аптеки ГУЗ ЛОКБ. Показатели применения антимикотиков в различных отделениях многопрофильного стационара и в целом по ГУЗ ЛОКБ были предоставлены в виде количества использованных упаковок.

Лекарства были классифицированы согласно анатомо-терапевтически-химической системе (АТС) в разделе J02 — противогрибковые ЛС [9].

Провели ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование за период с 2004 по 2006 гг.

Для измерения частоты и количества использования противогрибковых ЛС рассчитывали показатель средней поддерживающей дозы (DDD — defined daily dose) на 100 койко-дней. Количество противогрибковых ЛС было переведено из грамм в единицы DDD согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая установила и регулярно пересматривает DDD для основных ЛС [10-14].

Количество койко-дней в ЛОКБ в 2004, 2005 и 2006 гг. составило 308643, 317485 и 335513, соот-

ветственно. Согласно рекомендациям ВОЗ по использованию классификации АТС/DDD, авторы использовали версию 2007 года [14]. DDD для антифунгальных ЛС в течение 2005-2007 гг. не изменяли (см. табл.1).

Таблица 1

Показатель DDD для противогрибковых средств (ВОЗ, 2007)

Лекарственное средство	DDD
флуконазол	0,2 г о*, п**
нистатин	1,5 г, о
дезоксисхлатный комплекс амфотерицин В	35 мг п
вориконазол	0,4 г о, п
итраконазол	0,2 г о, п
каспофунгин	0,05 г, п

Примечание. о — оральный путь введения; п — парентеральный путь введения

В анализ были включены зарегистрированные на территории Российской Федерации антимикотики [15].

Амфотерицин В (амфотерицин В, дезоксисхлатный комплекс), производитель компания Синтез АКО, Россия. Парентеральная форма во флаконах. Каждый флакон содержит 50000 ЕД; фл. 20 мл.

Вифенд® (вориконазол), производитель компания Pfizer Int., LLC, США. Порошок для приготовления раствора для инъекций — белый лиофилизированный порошок, содержащий 200 мг вориконазола в прозрачном стеклянном флаконе на 30 мл. Энтеральная форма в таблетках 200 мг.

Дифлюкан® (флуконазол), производитель компания Pfizer Int., LLC, США. Парентеральная форма во флаконах по 2 мг/мл в 50 мл. Энтеральная форма в капсулах 50 мг №7.

Кансидас® (каспофунгин), производитель компания MERCK&Co., Inc., США. Порошок для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг каспофунгина во флаконе на 10 мл.

Нистатин (нистатин), производитель компания Биотэк МФПДК, Россия. Табл. 250000 ЕД.

Фунгизон® (амфотерицин В, дезоксисхлатный комплекс), производитель компания Bristol-Myers Squibb Company, США. Парентеральная форма во флаконах. Каждый флакон содержит в виде желтого мелкодисперсного порошка: амфотерицина 50 000 ЕД (50 мг), дезоксисхлат натрия, примерно 41 мг, а также натриевофосфатный буфер.

При анализе финансовых расходов на противогрибковые ЛС применяли частотный ABC (Activity Based Costing) анализ, который относят к стандартной процедуре при оценке затрат и планировании расходов. Одно из определений выглядит сле-

дующим образом — метод оценки рациональности использования денежных средств по трем группам в соответствии с их фактическим потреблением за определенный период времени [4, 5].

При проведении ABC анализа использовали среду MS Windows (пакет программы MS Excel).

Результаты

Согласно полученным данным, показатель потребления противогрибковых ЛС в ЛОКБ за изучаемый период увеличился на 23% и составил в 2004, 2005 и 2006 гг., соответственно, 1,35, 1,56 и 1,65 DDD на 100 койко-дней. Результаты представлены на рис.1.

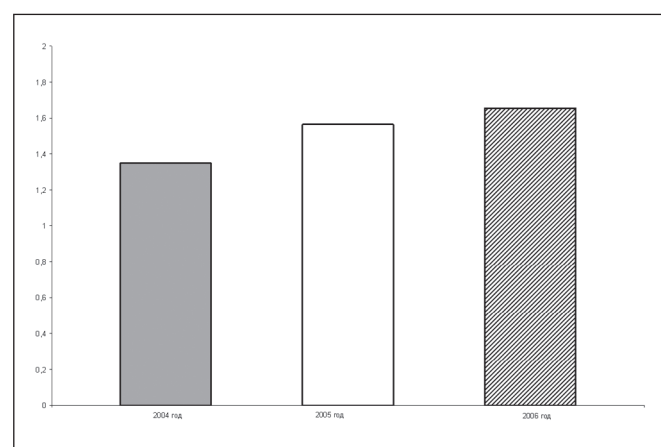


Рис. 1. Суммарный показатель средней поддерживающей дозы антимикотиков в ЛОКБ в 2004-2006 гг.

Наиболее часто используемыми противогрибковыми ЛС были пероральные формы флуконазола (показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005 и 2006 гг. составили 0,46, 0,41 и 0,73, соответственно) и амфотерицин В (показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005 и 2006 гг. составили 0,56, 0,39 и 0,59, соответственно).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, был отмечен рост потребления перорального флуконазола и амфотерицина В на 59% и 5%, соответственно.

Выявлено увеличение использования раствора флуконазола для внутривенного введения, показатели DDD/s на 100 койко-дней за 2004, 2005, 2006 гг. составили 0,2, 0,4, 0,25, соответственно.

Использование нистатина уменьшилось на 85%. Показатели DDD на 100 койко-дней за 2004, 2005, 2006 гг. составляют 0,0013, 0,001, 0,0002, соответственно.

Потребление вориконазола ежегодно в среднем составило 0,04 DDD на 100 койко-дней.

Отмечено снижение потребления итраконазола — на 77%.

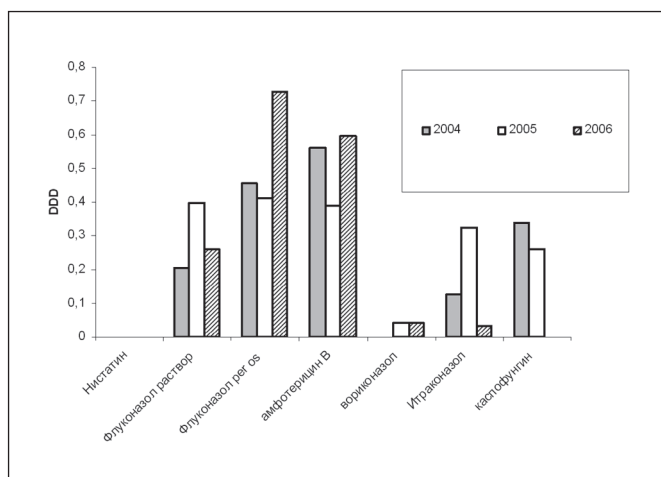


Рис. 2. Структура используемых в ЛОКБ антимикотиков в 2004-2006 гг.

Потребление каспофунгина ежегодно в среднем составило 0,26-0,34 DDD на 100 койко-дней.

В терапевтических отделениях показатель потребления антифунгальных ЛС за анализируемый период увеличился с 3,22 до 4,02 на 100 койко-дней. Напротив, в хирургических отделениях этот показатель снизился на 40,4% и составил в 2004 г. и 2006 г., соответственно, 0,28 и 0,17 DDD на 100 койко-дней (рис. 3).

В терапевтических отделениях наиболее часто назначаемыми противогрибковыми ЛС в 2004 году были амфотерицин В и пероральные формы флуконазола (1,53 и 0,97 DDD на 100 койко-дней, соответственно). В этих отделениях использование амфотерицина В за изучаемый период увеличилось на 7,8% (1,53, 1,05 и 1,65 DDD на 100 койко-дней, соответственно), а потребление пероральных форм флуконазола возросло на 101% (0,97, 0,75 и 1,95 DDD на 100 койко-дней, соответственно).

Как видно из представленных на рис. 4 данных, самая высокая частота применения антимикотиков была в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При этом, самым назначаемым

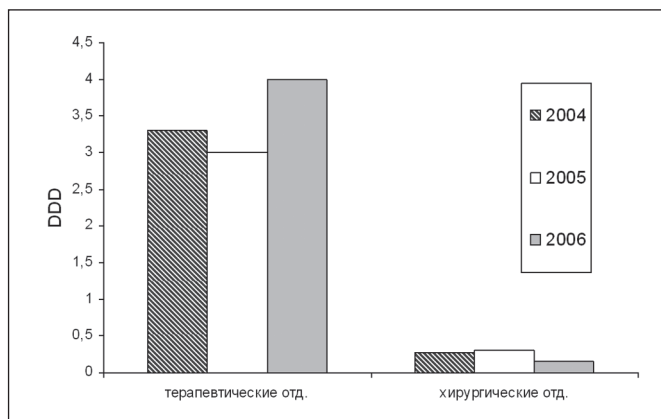


Рис. 3. Использование антимикотиков в хирургических и терапевтических отделениях в 2004-2006 гг.

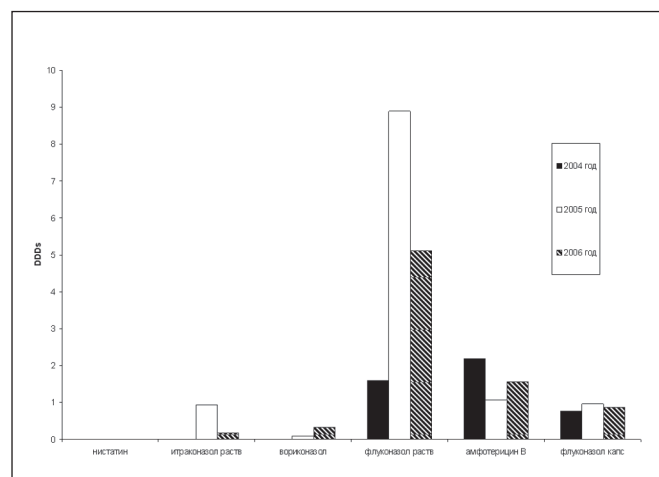


Рис. 4. Структура используемых антимикотиков на отделениях реанимации в 2004-2006 гг.

антифунгальным ЛС была парентеральная форма флуконазола.

Отмечен резкий рост потребления флуконазола за исследуемый период времени — на 220% (в 2004 году 1,6 DDD, а в 2006 году — 5,1 DDD на 100 койко-дней). Следующим по частоте потребления антифунгальным ЛС в реанимационных отделениях был амфотерицин В, для него исследуемый показатель в среднем за три года составляет 1,6 DDD на 100 койко-дней. Наблюдали снижение использования амфотерицина В на 29% и рост потребления вориконазола на 270% (в 2004 году — 0,089 DDD на 100 койко-дней, а в 2006 году — 0,33).

За все три анализируемых года противогрибковые средства назначали чаще в отделениях онкологии-гематологии (от 30,5 до 57, в среднем 43,75 DDD на 100 койко-дней), в отделениях реанимации и интенсивной терапии (от 4,53 до 11,94 DDD на 100 койко-дней), в отделении трансплантации почки (в среднем — 1,6 DDD на 100 койко-дней). Наиболее потребляемым антифунгальным лекарственным средством в отделении онкогематологии был амфотерицин В.

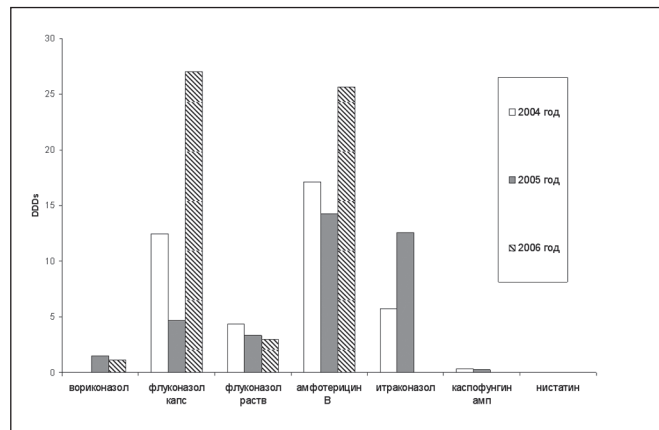


Рис. 5. Структура используемых на отделении онкогематологии антимикотиков за 2004-2006 гг.

Количество DDD на 100 койко-дней в 2004, 2005, 2006 гг. составило 17, 14 и 25 соответственно, увеличившись на 47%. Следующим по объему потребления антифунгальным препаратом в данном отделении был флуконазол в пероральной форме, его использование за три года увеличилось на 50%.

Частотный анализ. При проведении ABC-анализа было показано, что доля расходов на антимикотики от всех затрат на ЛС в стационаре за анализируемый период не изменялась — от 2,8 до 4,3% (рис. 7).

При анализе структуры расходов на антимикотики было показано, что наибольшие затраты приходились на флуконазол — от 37 до 60% (рис. 8). Обращает на себя внимание высокая частота расходов на итраконазол — от 5 до 13% и на амфотерицин В — от 6 до 14%. Затраты на новые противогрибковые препараты, каспофунгин и вориконазол, составили, соответственно 14-30% и 23-30% в зависимости от года наблюдения.

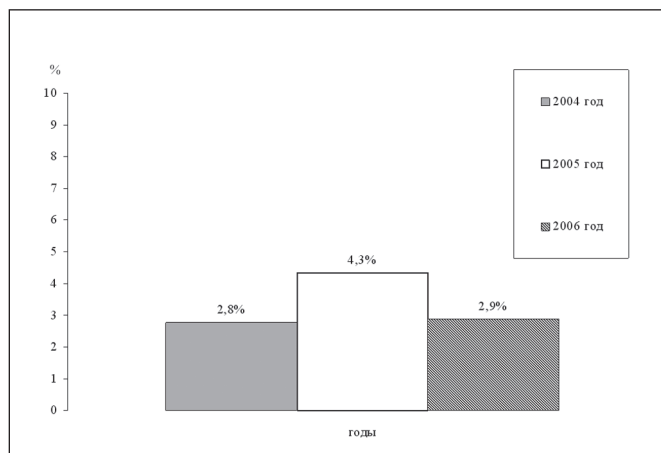


Рис. 7. Доля использования денежных средств на антимикотики от общей суммы израсходованных средств за анализируемый период

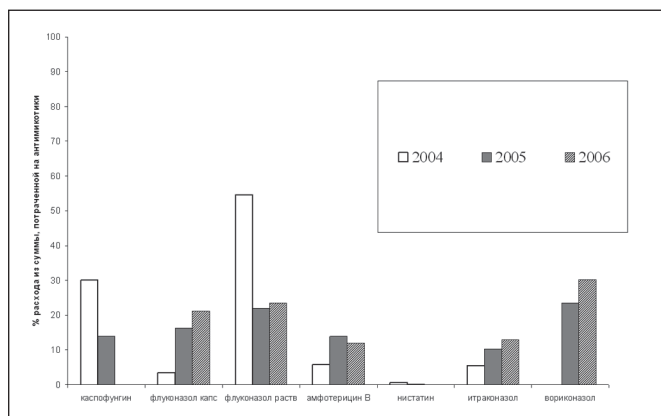


Рис. 7. Структура расходов на антимикотики

Обсуждение полученных данных

В настоящее время во всем мире отмечен заметный рост заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами [16]. Особое внимание обращают на себя инвазивные микозы (ИМ), так как для них характерна тяжесть клинического течения и высокая атрибутивная летальность (от 30 до 100%) [17]. К факторам риска развития ИМ относят:

- использование антибиотиков широкого спектра действия;
- применение глюкокортикоидных и иммуносупрессивных средств;
- расширение объема хирургических вмешательств;
- трансплантацию органов и тканей;
- длительное нахождение в палатах интенсивной терапии, включающее проведение интубации и искусственной вентиляции легких, применение сосудистых катетеров и парентерального питания [18].

Основными возбудителями ИМ считают *Candida* sp. и *Aspergillus* sp.

В последние в клиническую практику внедрены новые системные противогрибковые средства для профилактики и лечения ИМ: вориконазол, каспофунгин, позаконазол и липид-ассоциированные формы амфотерицина В, стоимость которых достаточно высока [19].

С ростом частоты ИМ увеличились затраты на их профилактику и лечение. Так, в США в 2004 году стоимость профилактики и лечения ИМ составила 2,6 млрд. долларов. При этом доля затрат на сами противогрибковые ЛС была 9%, а на госпитализацию и связанные с ИМ дополнительные затраты — 91%. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение затрат сопровождается сообщениями о высокой частоте неадекватного применения противогрибковых ЛС [20].

Согласно рекомендациям по рациональной фармакотерапии, максимальная эффективность и минимальная токсичность ЛС должны сочетаться с наименьшей стоимостью лечения [2]. Поэтому так велико значение фармакоэпидемиологических и клинко-экономических исследований. Однако анализ литературы свидетельствует, что данный аспект применения противогрибковых ЛС изучен недостаточно, отечественные данные практически отсутствуют [21]. При этом известно, что результаты зарубежных исследований, в отличие от клинических, нельзя экстраполировать на отечественную практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, соотношении цен на ЛС и оплаты труда медперсонала [4].

Многие авторы отмечают четкую динамику увеличения объема продаж противогрибковых

ЛС, что считают одним из показателей увеличения частоты их назначения врачами [22]. Однако объем продаж этих ЛС не совсем точно отражает объем их использования, данные о котором очень важны для анализа рационального применения антимикотиков, в том числе, риска развития резистентности к противогрибковым средствам.

При фармакоэпидемиологическом исследовании в качестве единицы измерения применения ЛС используют рекомендуемые ВОЗ классификационную систему АТС и единицу измерения DDD. Количество информации, пригодной для международных сравнений, до сих пор очень ограничено, и причиной этому отчасти может быть отсутствие рутинного сбора данных в соответствующем формате. Поэтому, авторами и применялся международный индикатор — показатель DDD, который считают наиболее широко принятым методом оценки потребления ЛС и рассматривают как вариант стандартизации исследований по применению медикаментов в различных странах мира.

Мы провели первое в нашей стране фармакоэпидемиологическое исследование применения противогрибковых ЛС в крупном многопрофильном стационаре. Установлено, что частота использования антимикотиков за три года выросла на 23%, что соответствует данным проведенного в Европе исследования [8].

Исследование показало, что наиболее активно противогрибковые средства применяют в отделениях онкологии и онкогематологии, реанимации и интенсивной терапии. Как и в европейских исследованиях, наиболее часто назначаемым антимикотиком и в терапевтических, и в хирургических отделениях был флуконазол. Его потребление не снижалось со временем, а наоборот, нарастало. Столь высокий объем применения флуконазола, скорее всего не связан с особой эпидемиологической ситуацией в исследуемом стационаре. По нашему мнению, основной причиной столь активного применения флуконазола является свободное отношение вра-

чей к профилактическому назначению антимикотиков и, возможно, эмпирической терапией.

Исследование показало, что после флуконазола самым часто назначаемым антифунгальным ЛС является амфотерицин В, для которого характерна недостаточная эффективность и высокая частота нежелательных явлений, в том числе дозозависимой нефротоксичности. Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о необходимости более детального анализа рациональности применения антимикотиков.

Установлено, что в отделениях онкологии-гематологии и реанимации антимикотики использовали гораздо чаще, чем в терапевтических и хирургических. При этом, в отделениях онкогематологии за анализируемый период объем потребления вырос, а в хирургических — снизился, что соответствует общеевропейской тенденции [8, 20].

Анализ структуры расходов на антимикотики показал, что наибольшие затраты приходились на флуконазол — до 60%. Затраты на новые противогрибковые препараты, каспофунгин и вориконазол, составили до 30%. Обращает на себя внимание высокая частота расходов на итраконазол (до 13%) и амфотерицин В (до 12%), которые не являются препаратами выбора для лечения большинства внутрибольничных ИМ. Значительно снизилось потребление нистатина, что можно считать четкой положительной тенденцией.

Таким образом, для мониторинга потребления ЛС необходимо ежегодное проведение фармакоэпидемиологического анализа. В свою очередь, применение DDD анализа считают индикативным показателем эффективности программ рационального применения ЛС. В частности, данные по объему потребления антифунгальных средств, могут быть использованы в мероприятиях по улучшению качества фармакотерапии, нацеленных на снижение риска развития нежелательных явлений, оптимизацию применения ЛС и сокращение текущих расходов на них.

Литература

1. Атарщикова М.В. Фармакоэкономика: выбор оптимальных методов лечения / М.В. Атарщикова, А.В. Быков // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2003. - №1. - С. 43.
2. Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров / Ю.Б. Белоусов, А.В. Быков // Фарматека. - 2003. - №3. - С. 10-16.
3. Кобина С.А., Семенов В.Ю. Введение в фармакоэкономику / С.А. Кобина, В.Ю. Семенов // Пробл. стандарт. в здравоохран. - 1999. - №1. - С. 38-48.
4. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьева, В.Б. Герасимов, М.В. Сура; под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
5. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие для вузов / под ред. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 336 с.
6. Анализ централизованной заявки на лекарственные средства лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга / А.С. Колбин [и др.] // II конгресс с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации»: сб. науч. ст. - М., 2008. - С. 71-72.
7. Габбасова Л.А. Клинико-экономический анализ и стратегия рационального применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Л.А. Габбасова; - М., 2006. - 44 с.
8. With K., Steib-Bauer M., Knoth H., et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. BMC Clin Pharmacol. 2005; 5:1.
9. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben fur Deutschland im Jahre 2007.

10. Studies in drug utilization: methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1979 (Regional Publications European Series No.8).
11. Bergman U., et al. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day. A methodological study. European Journal of Clinical Pharmacology. 1980;17:183-187.
12. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. 2003.
13. Bergman U., Popa C., Tomson Y., et al. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Apr;54(2):113-8.
14. www.whocc.no/atcddd
15. www.regmed.ru
16. Антонов В.Б. Группы риска микозов и микогенной аллергии в Санкт-Петербурге / В.Б. Антонов // Кашкинские чтения : материалы науч. - практ. конф. СПб: МАПО, 1998. - №1. - С. 18 -19.
17. Климко Н.Н. Новые препараты для лечения инвазивных микозов / Н.Н.Климко, А.В.Веселов // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. - 2003. - № 5. - С. 342-353.
18. De Pauw B., Walsh T., Donnelly J., et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.I: Clin Infect Dis. 2008 May 5 [Epub ahead of print].
19. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). USA; 2008.
20. Dixon S., McKeen E., Tabberer M., et al. Economic evaluations of treatments for systemic fungal infections: a systematic review of the literature. Pharmacoeconomics. 2004;22(7):421-33.
21. Колбин А.С. Клинико-экономическая оценка противогрибковых средств / А.С. Колбин, И.В. Карабельская, Н.Н.Климко // Клиническая дерматология и венерология. — 2007. — Т.5. - С. 25-33.
22. www.dsm.ru

Клинико-экономические аспекты применения статинов у больных артериальной гипертонией с нарушениями липидного обмена

Т.Е. Морозова, В.Л. Захарова

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ

Прогноз больных артериальной гипертонией (АГ) в значительной степени определяется наличием дополнительных факторов риска, среди которых большую роль играет дислипидемия (ДЛП). Согласно статистике нарушения липидного обмена встречаются у 40-85% больных АГ [1, 2]. При сочетании АГ и ДЛП риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 8 раз, а риск внезапной смерти в 10 раз [3]. Исследование MRFIT как одно из наиболее значимых продемонстрировало прямую связь между уровнем холестерина (ХС) и сердечно-сосудистой смертностью у больных АГ. Кроме того, гиперхолестеринемия (ГХС) существенно повышает риск фатального негеморрагического мозгового инсульта [4].

В связи с частым сочетанием АГ и атеросклероза способность гиполипидемических средств оказывать влияние на параметры артериального давления (АД) заслуживает особого внимания. Возможности применения гиполипидемических препаратов из группы статинов с целью одновременной коррекции нарушений липидного обмена и повышенного АД у больных АГ с ДЛП в последние годы широко изучаются многими исследователями. Важность активного назначения статинов при сопутствующих АГ сахарном диабете, ДЛП, мозговых инсультах, осложненных форм ИБС неоспоримо доказана в ряде крупных исследований — HPS, PROSPER, SPARKLE и др. [5].

Важнейшей стратегией современного лечения больных АГ и реальным путем достижения основной цели лечения — снижения сердечно-сосудистого риска, является органопротекция. Накопленные к настоящему времени научные данные убедительно свидетельствуют о том, что органопротекция, и в частности ангиопротекция, является самостоятельной целью лечения больных АГ, а сосудистая стенка рассматривается как

орган-мишень при АГ [6]. Важнейшими средствами восстановления структурной и функциональной целостности крупных и мелких сосудов является не только стойкое снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, но и восстановление эндотелиальной функции артерий. Именно поэтому способность статинов уменьшать эндотелиальную дисфункцию представляет весьма заманчивую перспективу.

В ранних экспериментальных исследованиях сообщалось о самостоятельной гипотензивной эффективности статинов, особенно при сочетании АГ с высокой гиперхолестеринемией [2, 7]. Однако в ряде рандомизированных клинических исследований с использованием различных статинов их значимый гипотензивный эффект не подтвердился. Так в исследовании ALLHAT значимого гипотензивного эффекта правастатина доказать не удалось [8]. В исследовании UCSD Statin Study назначение симвастатина или правастатина на фоне гипотензивной терапии сопровождалось снижением АД на 2,8 и 2,7 мм рт.ст. в сравнении с плацебо. В исследовании ASCOT-LLA было показано, что аторвастатин на фоне комбинированной гипотензивной терапии дополнительно снижал САД и ДАД на 1,1 и 0,7 мм рт.ст. соответственно [9]. Однако необходимо отметить, что в представленных исследованиях допускалось изменение доз и замена гипотензивных средств при недостаточном снижении АД. Впоследствии *Strazzullo P. и соавт.*, 2007 г., включили в мета-анализ данные о 828 больных из 20 рандомизированных исследований, в которых статины назначались на фоне неизменной гипотензивной терапии. По результатам мета-анализа оказалось, что статины достоверно снизили только САД на 1,9 мм рт.ст., тогда как ДАД снизилось недостоверно на 0,9 мм рт.ст. [10]. Несколько более выраженным оказалось гипотензивное действие

статинов у больных с более высокими уровнями АД — САД снизилось на 4 мм рт.ст., а ДАД — на 1,2 мм рт.ст. Безусловно, при индивидуальном подходе к лечению такое снижение АД оказывает не определяющее значение, но в масштабах популяции даже незначительное действие способствует существенному снижению заболеваемости и смертности среди больных АГ.

Характерной особенностью современного фармацевтического рынка в России является быстрый рост количества как оригинальных препаратов, так и их аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями [11]. В связи с этим при проведении фармакотерапии врачу приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и исходить из его реальной стоимости [12, 13]. Однако очень часто учитывается только последний фактор, поскольку кроме торговых названий на препаратах указывается и международное непатентованное название (МНН) их действующего вещества, что позволяет считать их биоэквивалентными. Однако как свидетельствует реальная клиническая практика препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по клинической эффективности [14].

Кроме того, в представлении многих врачей отсутствуют различия в восприятии оригинальных и генерических препаратов [11, 15]. Этому способствует и тот факт, что кроме указания МНН, и те и другие препараты имеют собственные названия, которые являются зарегистрированными торговыми марками. Поэтому для того, чтобы разобраться в том, какой именно препарат является оригинальным, а какой генерическим, необходимо обладать достаточно большим объемом информации. Приведенные выше обстоятельства делают необходимым проведение фармакоэкономических исследований, результаты которых позволят оптимизировать как эффективность проводимой терапии, так и ее стоимость [12].

Целью исследования являлась оценка клинической и экономической эффективности различных статинов у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы

Под наблюдением находились 65 больных (м — 30, ж — 35, ср. возраст $55,7 \pm 8,6$ лет), страдающих АГ I-II ст. и гиперлипидемией IIa и IIb типов, распределенных в зависимости от использованных препаратов в 3 группы: 1гр. — симвастатина (Зокор®), n=25; 2гр. — аторвастатина (Аторис),

n=20; 3гр. — флувастатина (Лескол®), n=20. По основным демографическим характеристикам, гемодинамическим параметрам и показателям липидного профиля больные указанных групп были сопоставимы.

К началу исследования больные находились на ранее подобранной антигипертензивной терапии, которая была недостаточно эффективной, поскольку не позволила достичь целевых уровней АД у всех пациентов. На протяжении всего периода исследования данная терапия не менялась; при необходимости больным разрешалось использовать короткодействующие гипотензивные препараты. Все статины принимались в дозе 20-40 мг однократно в сутки вечером. Длительность наблюдения составила 12 недель. Для анализа клинической эффективности использовали динамику показателей липидного профиля с определением уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), гемодинамических параметров с определением уровней САД и ДАД и степени сердечно-сосудистого риска (ССР).

При проведении фармакоэкономического анализа терапии статинами рассчитывали коэффициент «стоимость-эффективность», представляющий собой частное от деления цены препарата на критерий эффективности. В нашем исследовании суррогатной точкой оценки эффективности явилось влияние препаратов на уровень липидов плазмы крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ для персональных компьютеров Microsoft EXCEL 97 с применением анализа вариационных рядов с характеристикой распределения частот, методов суммарной статистики с применением t-критерия Стьюдента для оценки нулевой гипотезы, статистики Вилкоксона в случае некорректности применения параметрических методов статистики, корреляционного и однофакторного регрессионного анализа с оценкой линейной модели, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая эффективность. Все использованные в исследовании статины оказывали сравнимо одинаковое гиполлипидемическое действие: через 12 недель лечения отмечено достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ в 1 гр. на 25,1%, 27,4% и 19,2% ($p < 0,01$); во 2 гр. — на 27,9%, 29,6% и 19,5% ($p < 0,01$) и в 3 гр. — на 20,2%, 25,2% и 18,8% ($p < 0,01$); уровень ХС ЛВП достоверно повысился под влиянием симвастатина на 11,2%, аторвастатина — 7,1%

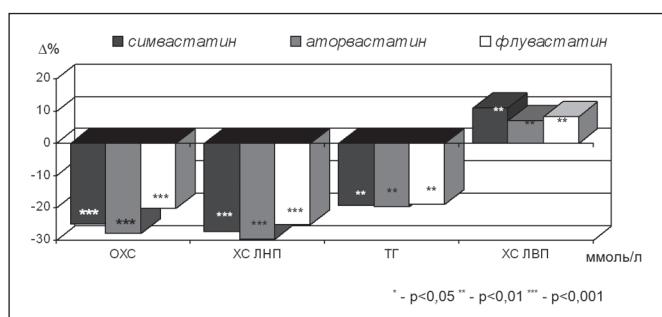


Рис. 1. Динамика основных показателей липидного профиля у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гиполипидемической терапии

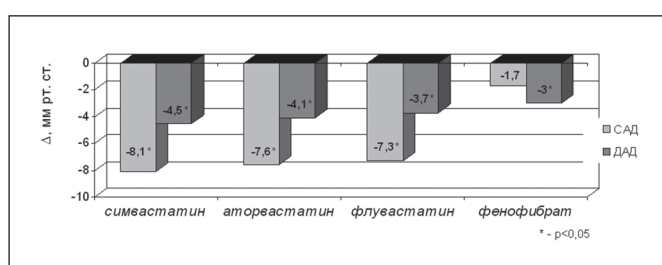


Рис. 2. Динамика артериального давления у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гиполипидемической терапии

и флувастатина — на 8,4% ($p < 0,05$ во всех случаях) (рис.1).

Добавление статинов к проводимой ранее, но недостаточно эффективной, антигипертензивной терапии позволило добиться дополнительного статистически значимого снижения САД и ДАД у всех пациентов. По окончании исследования в 1 гр. отмечено снижение САД/ДАД на 8,1/4,5 мм рт.ст., во 2 гр. — на 7,6/4,1 мм рт.ст. и в 3 гр. — на 7,3/3,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$ во всех случаях). Достоверной динамики частоты сердечных сокращений под влиянием терапии ни в одной группе лечения не выявлено (рис.2).

Фармакоэкономическая эффективность. В связи с тем, что в нашем исследовании в качестве гиполипидемических средств были использованы оригинальные препараты из группы статинов — Зокор® (симвастатин) и Лескол® (флувастатин) — и генерический препарат — Аторис (аторвастатин), было выполнено исследование не только по изучению терапевтической эффективности генерического препарата, но и исследование фармакоэкономических аспектов применения указанных гиполипидемических средств.

В табл. 1 представлены результаты 12-ти недельного лечения статинами. Цена фармакотерапии представляла собой произведение среднесуточной дозы препарата на количество дней приема (84 дня) и средней стоимости 1 мг препарата и соста-

вила в среднем для Зокора® 4509 руб., Аториса — 2799 руб. и Лескола® — 2552 руб.

Таблица 1

Влияние средних доз статинов на процент снижения атерогенных и процент повышения антиатерогенных липидов

Препарат	Суточная доза, мг	Δ, %			
		ОХС	ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
Зокор®	17,6±4,1	-25,1***	-27,4***	-19,2**	+11,2**
Аторис	17,0±4,9	-27,9***	-29,6***	-19,5**	+7,1**
Лескол®	31,0±5,2	-20,2***	-25,2***	-18,8**	+8,4**

Примечание. ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

В табл. 2 представлены цена 84-дневной фармакотерапии статинами и результаты сравнения терапевтической эффективности статинов и коэффициент «стоимость-эффективность» для ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ХС ЛВП.

Таблица 2

Средняя стоимость фармакотерапии и ее отношение к различным показателям липидного спектра, используемым в качестве критериев эффективности (коэффициент «стоимость-эффективность»)

Препарат	Цена 84-дневной терапии, руб.	Коэффициент стоимость/процент снижения			
		ОХС	ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
Зокор®	4509	-179,6	-164,6	-234,8	+402,6
Аторис	2799	-100,3	-94,6	-143,5	+394,2
Лескол®	2552	-126,3	-101,3	-135,7	+303,8

Наименьшие значения соотношений «стоимость-эффективность» рассматривались как наилучший показатель фармакоэкономической эффективности. По результатам проведенного исследования использованные статины по разным показателям расположились в порядке убывания их фармакоэкономической эффективности (табл. 3).

Таблица 3

Соотношения коэффициентов фармакоэкономической эффективности (в скобках указаны соотношения коэффициентов)

по ОХС:	Аторис (1) : Лескол® (1,26) : Зокор® (1,79)
по ХС ЛНП:	Аторис (1) : Лескол® (1,07) : Зокор® (1,74)
по ТГ:	Лескол® (1) : Аторис (1,06) : Зокор® (1,73)
по ХС ЛВП:	Лескол® (1) : Аторис (1,3) : Зокор® (1,33)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что лидирующие позиции были у Аториса и Лескола®. Использование Аториса оказалось наиболее фармакоэкономически целесообразным, когда в качестве критериев эффективности прово-

димой терапии выбирались снижение уровней ОХС и ХС ЛНП, а Лескола® — снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛВП.

Поскольку в условиях реальной клинической практики суточная доза статинов обычно кратна одной таблетке, то кроме приведенного выше анализа соотношения стоимости и эффективности назначения препарата была изучена экономическая составляющая гипопиридемической терапии при назначении конкретных лекарственных форм. Для анализа использовались те формы выпуска препаратов, в которых дозы приближались по своему значению к зафиксированной в исследовании средней суточной дозе.

Исходя из реальной средней стоимости упаковки соответствующей лекарственной формы, рассчитывалась стоимость лечения без учета терапевтической эффективности (произведение стоимости одной таблетки препарата и количества дней проводимой терапии). Таким образом, по стоимости 12 недельной терапии препараты расположились следующим образом: Аторис (20 мг) — 2436 руб., Лескол® (40 мг) — 2520 руб., Зокор® (20 мг) — 4140 руб., а коэффициенты соотношения их стоимостей составили соответственно 1 : 1,03 : 1,7.

Обсуждение

Улучшение контроля АД и нормализация липидного профиля у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена на фоне добавления к традиционной антигипертензивной терапии статинов привело к количественным и качественным изменениям ССР: количество больных с очень высоким ССР снизилось на 25% при лечении симвастатином, на 34% при лечении аторвастатином и на 32% при лечении флувастатином; в целом более 50% больных перешли в группу низкого и среднего ССР (рис.3).

Наши данные согласуются с результатами, полученными в крупном международном исследовании ASCOT-LLA. Комбинация аторвастатина с амлодипином снизила суммарный риск нефатального инфаркта и смерти от ИБС на 53% больше, чем комбинация амлодипина с плацебо, тогда как атенолол с аторвастатином снизили этот показатель на 16% больше, чем атенолол с плацебо. В любом случае добавление статина к гипотензивной терапии оказывается значительно эффективнее монотерапии антигипертензивными средствами [9].

Полученные результаты выявили различия в фармакоэкономической эффективности гипопиридемических препаратов, рассчитанной исходя только из стоимости препаратов и при учете гипопиридемической эффективности их применения.

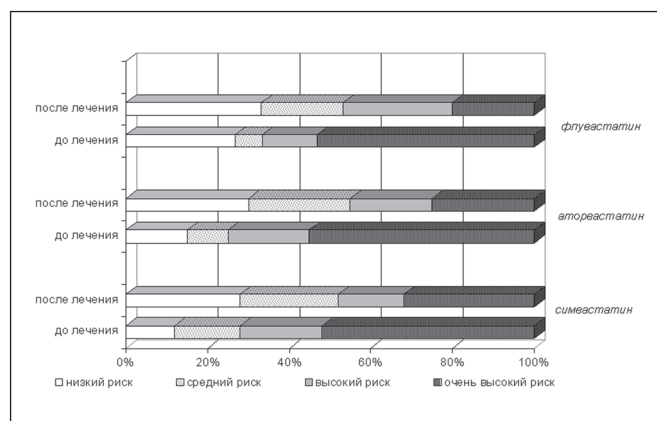


Рис. 3. Динамика степеней абсолютного сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена под влиянием гипопиридемической терапии

Таким образом, генерик аторвастатина Аторис обладает гипопиридемической активностью, сопоставимой с оригинальным симвастатином (Зокор®) и флувастатином (Лескол®). Однако с фармакоэкономической точки зрения назначение Аториса для коррекции дислипидемии у больных АГ с нарушениями липидного обмена при краткосрочной терапии является наиболее целесообразным. Полученные нами данные не противоречат результатам аналогичных фармакоэкономических исследований [16, 17].

Полученные в нашем исследовании данные показали, что генерик аторвастатина Аторис обладает гипопиридемической активностью, сопоставимой с оригинальным симвастатином (Зокор®) и флувастатином (Лескол®). Однако с фармакоэкономической точки зрения назначение Аториса для коррекции дислипидемии у больных АГ с нарушениями липидного обмена при краткосрочной терапии является наиболее целесообразным.

Суммируя вышеизложенное, можно говорить о клинической и фармакоэкономической целесообразности использования гипопиридемических средств из класса статинов (симвастатина, аторвастатина и флувастатина) у больных АГ высокого риска с нарушениями липидного обмена. Причем, при умеренных степенях ДЛП фармакоэкономически обоснованным может быть применение не только оригинальных препаратов — Зокора® и Лескола®, но и генерика аторвастатина — Аториса, обладающего сходным с оригинальными препаратами гипопиридемическим и антигипертензивным действием.

В середине 2007 г. опубликованы новые Европейские рекомендации по лечению АГ [18]. По сравнению с версией 2003 г. раздел, касающийся гипопиридемической терапии, претерпел существенные изменения. Всем больным АГ и другими доказанными сердечно-сосудис-

тыми заболеваниями и/или сахарным диабетом рекомендовано активное назначение статинов с целью снижения ОХС < 4,5 ммоль/л, а уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л. У больных АГ и нормальными уровнями ОХС и ХС ЛНП следует оценить риск сердечно-сосудистых осложнений по другим показателям. Если этот риск превышает 20% в течение ближайших 10 лет, то, несмотря на нормальные уровни липидов, больным следует назначить статины. Указанные условия справедливы и в тех случаях, если риск осложнений $\geq 5\%$. В данном случае целевые уровни ОХС и ХС ЛНП установлены < 5 ммоль/л и < 3 ммоль/л, соответственно.

Заключение

У больных АГ с нарушениями липидного обмена использование гиполипидемических средств из класса статинов (симvastатина, аторvastатина и флуvastатина) является оправданным и целесооб-

разным как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения. Причем, при умеренной степени дислипидемии фармакоэкономические преимущества имеет генерик аторvastатина — Аторис, обладающий сходными с оригинальными препаратами (Зокором® и Лесколом®), гиполипидемическим и антигипертензивным действием.

С учетом Европейских рекомендаций 2007 г. мы вправе ожидать более широкого применения статинов у больных артериальной гипертензией в комбинации с антигипертензивными средствами при умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений. Несомненно, преимущество за статинами, доказавшими свою эффективность и пользу в проспективных исследованиях, — симvastатином и аторvastатином. Существенную помощь практикующим врачам окажут более доступные генерики, также доказавшие свою клиническую эффективность, безопасность и фармакоэкономические преимущества в сравнительных исследованиях.

Литература

1. Чазова И.Е. и соавт. Лечение дислипидемий у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив, 2007; 79; №4, с.53-57.
2. Balantyne C. et al. Lipids and CVD management towards a global consensus. Eur Heart J, 2005; 26: 2224-2231.
3. Kannel W. Hypertension as a risk for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. J of Cardiovasc Pharmacol 1993; 21 (suppl. 2); S20S13: S27-S37.
4. Sans S., Kesteloor H., Kromhout D. on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231-1248.
5. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. The Lancet 2002; Vol. 360: 7-22.
6. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Consilium Medicum, 2006; №3: с.2-9.
7. Недогода С.В. и соавт. Аторvastатин и улучшение эластичности сосудов при артериальной гипертензии. Consilium Medicum, 2007; №1: с.12-15.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1158.
10. Strazzullo P., et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension, 2007; 49: 792-798.
11. Леонова Ю.Л. Проблема непатентованных препаратов. РМЖ 2001, т.9, №12, с.524-526.
12. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Фармакоэкономические аспекты применения статинов при краткосрочной гиполипидемической терапии. Качественная клиническая практика 2003; 1: 46-51.
13. Подколюзина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. Провизор 2000, №6, с.20-22.
14. Мнушко З., Грекова И., Хиженяк Т. и др. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. Провизор 2000, №1, с.12-15.
15. Лютов Н.Г. Дженирики на фармацевтическом рынке России. РМЖ 2001, т.9, №24, с.1118-19.
16. Лазебник Л.Б., Кадиская М.И. Сравнение фармакоэкономической эффективности статинов и фибратов при вторичной профилактике ишемической болезни сердца у женщин. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2000; №4, с. 102.
17. Нурмухаметов Р. Сравнение симvastатина и аторvastатина: экономический анализ. РМЖ 2000; т.8; №13-14: с.580-584.
18. Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.

Клинико-экономический анализ целесообразности внедрения стандартов лечения гипертонических кризов на догоспитальном этапе

А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева

Ярославская государственная медицинская академия, кафедра клинической фармакологии, научно-практический центр клинической фармакологии

Артериальная гипертония (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний, возникновение, которого сопряжено со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [8, 10]. Отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) нередко приводит к развитию осложнений АГ, самым частым и серьезным из них, обуславливающих развитие фатальных осложнений, является гипертонический криз (ГК) [4, 5]. В то же время существующие рекомендации по лечению ГК зачастую противоречивы, в них приводятся устаревшие или не имеющие разрешения для использования в России лекарственные средства, предлагаются нерациональные комбинации [9].

Как известно, первой инстанцией, куда обращаются пациенты с внезапным подъемом АД, является скорая медицинская помощь (СМП) [2]. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) ежедневно в РФ осуществляется более 20 000 вызовов СМП по поводу ГК. Причиной высокой частоты вызовов бригад СМП, в большинстве случаев, является неадекватная терапия АГ [1, 11]. По данным ННПОСМП 50-70% пациентов, обратившихся по поводу ГК на СМП, постоянно не принимают антигипертензивных препаратов. Те же пациенты, которые используют плановую антигипертензивную терапию, преимущественно пользуются малоэффективными и не рекомендуемыми в настоящее время препаратами (клонидин, резерпинсодержащие средства, комбинированные препараты по типу кристепина, короткодействующие средства, имеющие синдром отмены и др.) [3]. Отсутствие мотивации у пациентов к постоянной терапии связано с недостаточностью имеющейся информации о своем заболевании, отсутствием навыков самоконтроля, элементарной грамотности в приеме лекарств

в сочетании с неудовлетворительным качеством амбулаторного наблюдения за данной категорией пациентов [12].

Цель исследования

Установить эффективность внедрения стандартов лечения гипертонических кризов на догоспитальном этапе путем комплексного клинико-экономического анализа.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе станции скорой медицинской помощи г. Ярославля и научно-практического центра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии.

Результаты работы основаны на данных комплексного обследования и анализа карт вызовов 400 больных АГ I-III степени, риска 1-4 (по классификации ВОЗ/МОАГ 2004), гипертонический криз (осложненный и неосложненный — по классификации JNS VII, 2003): ретроспективной и проспективной популяции (группы А и Б).

Из 400 пациентов 300 входили в ретроспективную часть исследования — группа А (проводился анализ карт вызовов за период весна 2003 — весна 2005 гг.), 100 — в проспективную — группа Б (обратившиеся на ССМП г. Ярославля за период осень 2005 — весна 2006 года). Средний возраст пациентов группы А составил $66,38 \pm 0,16$, группы Б — $62,47 \pm 0,48$ лет, средняя длительность заболевания — $15,31 \pm 1,2$ и $14,22 \pm 3,5$ лет, соответственно.

Критериями включения в исследование служили: больные гипертонической болезнью (ГБ) I-III степени, риска 1-4, обратившиеся по поводу гипертонического криза (осложненного или неосложненного) в возрасте от 18-75 лет на ССМП г. Ярославля. Критериями исключения являлись:

возраст старше 75 лет, симптоматические АГ, дисциркуляторная энцефалопатия II-III, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Большинство пациентов были осведомлены о наличии у них АГ; впервые выявленная АГ диагностирована только у 4% больных. У 15% больных (61 пациента) имела место АГ 1-й, у 37% (147 пациента) – 2-й, у 39% (156 пациентов) – 3-й степени тяжести и у 9% (36 пациентов) – ИСАГ (изолированная систолическая артериальная гипертензия) согласно классификации ВНОК (2004 г.) по уровню АД. Осложненные ГК составили 32% (128 пациентов) от общего числа больных.

Все пациенты заполняли специальный опросник, в котором оценивался их образ жизни, наличие факторов риска, характер и регулярность проводимой терапии, оценка самочувствия по 100-миллиметровой шкале и шкале SF-36 (показатели физического и психологического самочувствия по оценке самих больных), а также степень удовлетворенности имеющейся медицинской помощью и качеством лечения. Использовались следующие методы фармакоэкономического анализа: анализ «затраты-эффективность» и анализ «затраты-полезность» в зависимости от соответствия стандартам лечения, ABC и VEN-анализ лекарственных препаратов, используемых для лечения ГК) [6].

Все вычисления производились на персональном компьютере по программе БИОСТАТИСТИКА в Windows. Данные в таблицах приводятся в виде $M \pm m$. Для межгрупповых сравнений использовался критерий t Стьюдента и критерий t Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Использовался также Хи-квадрат.

Результаты

При проведении фармакоэкономического анализа был использован критерий «затраты-эффективность» (СЕА – cost effectiveness analysis). Соотношение «затраты-эффективность», показывающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитывается по формуле $CEA = C/Ef$, где «СЕА» показывает стоимость лекарственных средств на единицу эффективности, «С» – средняя стоимость лечения (стоимость медикаментов + стоимость повторных вызовов бригад СМП, стоимость каждого вызова принята за 820 руб.). «Ef» – эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности). В качестве положительного результата было выбрано снижение АД на 20-25%. Учитывались цены и лекарственные препараты в рублях на октябрь 2006 г.

Таблица 1

Фармакоэкономический анализ применения различных антигипертензивных препаратов на догоспитальном этапе

Показатель	Метопролол (эгилок) n=11	Каптоприл (капотен) n=43	Нифедипин (коринфар) n=61	Фуросемид (лазикс) n=80	Дибазол n=204	Магния сульфат n=43	Клонидин (клофелин) n=22
Количество единиц лекарства	1 табл. 50 мг №1	1 табл. 25 мг №1	1 табл. 10 мг №1	1 амп. 20 мг №2	1 амп. 10 мг №6	1 амп. 2,5 г №1	1 амп. 1,5 мг №1
Стоимость единицы лекарства (руб.)	1,41	3,12	0,73	2,5	1,20	2,44	2,63
Кол-во повторных вызовов	—	—	1	1	2	3	3
Стоимость повтор- ных вызовов, руб.	—	—	820	820	1640	2760	2760
Общая стоимость лечения, руб.	15,51	134,16	864,53	1220	3108,8	2864,92	2817,86
Средние затраты на одного пациента (С), руб.	1,41	3,12	14,17	15,25	15,24	66,63	128,1
Эффективность (Ef)*	82,4%**	87%**	69,9%**	68,4%**	66,4%**	58,4%**	67,8%**
Затраты на едини- цу эффективности (CEA=C/Ef), руб.	0,017	0,035	0,20	0,22	0,23	1,14	1,89

Примечание. * — критерий эффективности лечения – снижение АД на 20-25%; ** — $p < 0,05$ подсчеты произведены методом Хи-квадрата.

Как видно, в табл. 1, затраты на единицу эффективности (по достижению целевого АД) при использовании каптоприла составили 0,035 руб., нифедипина — 0,2 руб., метопролол — 0,017 руб., дибазола — 0,23 руб., клонидина — 1,89 руб., сернокислой магнезии — 1,14 руб., фуросемида — 0,22. С экономической точки зрения применение пероральных антигипертензивных препаратов более выгодно (особенно каптоприла и метопролола), к тому же наибольшее количество повторных вызовов и побочных эффектов после применения инъекционных АГП, в конечном итоге приводит к значительному увеличению затрат на лечение.

Интересным представляется изучение полезности препаратов различных групп для больных с АГ. Рассчитан коэффициент «затраты-полезность (утилитарность)»: $CUR = DC/Ef$, где CUR — соотношение «затраты-полезность (утилитарность)», DC — прямые затраты, Ef — эффективность лечения. За единицу «полезности» («утилитарности») было принято изменение (в %) оценки пациентами по 100-мм шкале своего КЖ, где 0 — самое плохое самочувствие, 100% — самое лучшее.

С использованием формул для расчета показателя утилитарности было получено, что $CUR_{\text{Каптоприл}} = 0,08$, $CUR_{\text{Метопролол}} = 0,04$, $CUR_{\text{Нифедипин}} = 0,40$, $CUR_{\text{Дибазол}} = 0,54$, $CUR_{\text{Фуросемид}} = 0,56$, $CUR_{\text{Магнезия}} = 3,11$, $CUR_{\text{Клофелин}} = 4,98$ (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент «затраты-утилитарность»,
100-мм шкала

Препарат	Затраты	Δ % к исходному (утилитарность)	CUR
метопролол	1,41 руб.	+38,56*	0,04
каптоприл	3,12 руб.	+39,22*	0,08
нифедипин	14,17 руб.	+35,79*	0,40
дибазол	15,24 руб.	+28,17*	0,54
фуросемид	15,25 руб.	+27,34*	0,56
сернокислая магнезия	66,63 руб.	+21,44*	3,11
клофелин	128,1 руб.	+25,72*	4,98

Примечание. * — $p < 0,05$ подсчеты произведены методом Хи-квадрата.

Наиболее экономически приемлемым с учетом коэффициента «затраты-полезность» по 100-мм шкале является метопролол, на втором месте — каптоприл, наименее выгодно применение клофелина и сернокислой магнезии.

На рис. 1 показано процентное распределение назначения антигипертензивных средств в реальной практике лечения гипертонических кризов в г. Ярославле в 2007 г.

АВС-анализом называется метод оценки рационального использования денежных средств по

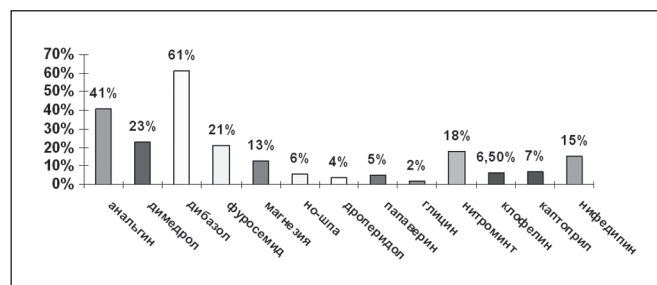


Рис. 1. Частота применения антигипертензивных препаратов: реальная практика лечения гипертонических кризов (Ярославль, 2007)

трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за предыдущий период. В приложении к сфере лекарственного потребления препараты систематизируются на три класса (А, В, С). АВС-анализ позволяет определить наиболее назначаемые и «затратные» препараты. VEN-анализ позволяет определить приоритетные лекарственные препараты в соответствии с международной практикой их деления на жизненно важные (Vital или V), необходимые (Essential или E) и второстепенные (Nonessential или N) [7].

По результатам комплексного обследования и анализа карт вызовов 400 больных (рис. 1) определяем наиболее назначаемые и «затратные» препараты. Как видно, из таблиц 3 и 4 в обеих группах наиболее «затратными» препаратами были дибазол и фуросемид, что связано с высокой частотой их назначения и относительно высокой стоимостью. Однако в группе В, где лечили соответственно стандартам также широко использовались каптоприл, глицин, а в группе А (реальная практика лечения ГК) анальгин, но-шпа и димедрол, которые, не являясь АГП принесли, лишние расходы лечебному учреждению. По результатам VEN анализа средства ЛУ расходовались более рационально в группе, где лечили в соответствии стандартам лечения ГК.

Таблица 3

АВС и VEN-анализ лекарственных препаратов,
используемых для лечения гипертонических кризов
в группе А (реальная практика лечения
гипертонических кризов)

Наименование	Расходы, руб.	% от общего расхода	VEN-анализ
Дибазол 1% — 6,0 №183	1317,6	42,5%	E
Димедрол 1% — 1,0 №69	338,1	11%	N
Фуросемид 1% — 4,0 №62	310	10%	E
Но-шпа 2% — 2,0 №31	265,56	8,6%	N
Анальгин 50% — 2,0 №122	231,8	7,7%	N
По группе А:	2463,06	80,1%	
Сернокислая магнезия 25% — 10,0 №38	92,72	3%	E

Окончание табл. 3

Наименование	Расходы, руб.	% от общего расхода	VEN-анализ
Дроперидол 2,5% – 2,0 №13	83,59	2,7%	Е
Церукал 2,0 №6	72,36	2,4%	N
Каптоприл 25 мг №21	65,52	2%	V
Диазепам 0,5% – 2,0 №6	58,75	2%	Е
Клофелин 0,015 – 1,0 №11	49,97	1,7%	Е
Глицин 1,0 гр №21	46,79	1,6%	Е
По группе В:	469,7	15,4%	
Клофелин 1,5 мг №10	38,1	1,2%	Е
Нитроминт – 2 дозы №23	29,9	1%	V
Нифедипин 10 мг №45	32,85	1%	V
Метопролол 50 мг №11	17,7	0,7%	V
Папаверин 2% – 2,0 №14	17,5	0,6%	Е
По группе С:	136,05	4,5%	

Окончание табл. 4

Наименование	Расходы, руб.	% от общего расхода	VEN-анализ
По группе В:	65,1	11,3%	
Нифедипин 10 мг №16	11,68	2%	V
Клофелин 0,015 – 1,0 №3	7,89	1,3%	Е
Анальгин 50% – 2,0 №2	3,8	0,7%	N
По группе С:	23,37	4%	

Выводы

1. По данным анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность», у пациентов с гипертоническими кризами с точки зрения антигипертензивной эффективности наиболее предпочтительной является терапия пероральными АГП: в большей степени каптоприла и метопролола, в меньшей нифедипина. Назначение метопролола и каптоприла экономически приемлемо для адекватного снижения АД на догоспитальном этапе.

2. По результатам ABC/VEN анализа наиболее «затратными» препаратами были дибазол и фуросемид, что связано с высокой частотой их назначения и относительно высокой стоимостью, а в группе А (реальная практика лечения ГК) анальгин и димедрол, которые, не являясь АГП, принесли лишние расходы лечебному учреждению. По результатам VEN анализа средства лечебного учреждения расходовались более рационально в группе, где лечили в соответствии стандартам лечения ГК. Внедрение стандартов лечения ГК на этапе скорой медицинской помощи приводит к уменьшению экономических затрат лечебного учреждения.

Таблица 4

ABC и VEN-анализ лекарственных препаратов, используемых для лечения гипертонических кризов в группе Б (соответствие стандартам лечения)

Наименование	Расходы, руб.	% от общего расхода	VEN-анализ
Дибазол 1% – 6,0 №21	151,2	27,8%	Е
Фуросемид 1% – 4,0 №18	90	16,3%	Е
Каптоприл 25 мг №22	68,64	12,4%	V
Диазепам 0,5% – 2,0 №6	58,75	10,6%	Е
Глицин 1,0 гр №23	51,29	9,3%	Е
Церукал 2,0 №4	19,6	8,3%	N
По группе А:	439,48	84,7%	
Димедрол 1% – 1,0 №4	19,6	3,3%	N
Метопролол 50 мг №11	17,7	3,1%	V
Нитроминт – 2 дозы №12	15,6	2,8%	V
Сернокислая магнезия 25% – 10,0 №5	12,2	2,1%	Е

Литература

1. Бабаджан В.Д. Неотложные состояния при артериальной гипертензии // Врачеб. практика. – 2000. – № 4, с.48-54.
2. Верткин А.Л. Скорая медицинская помощь. Москва, 2003.
3. Верткин А.Л., Полосыяц О.Б., Дудышина А.В. Применение эналаприлата при осложненном гипертоническом кризе. Фарматека, 2006, №8, стр.67-77.
4. Голиков А.П. Особенности кризового течения гипертонической болезни // Кардиология. – 1999. – № 9, с. 13-17.
5. Задионченко В.С. Гипертонические кризы. Состояние проблемы. Подходы к лечению. «Неотложные состояния в кардиологии», 2000, Москва.
6. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. ABC/VEN – анализ. Учебно-методическое пособие. Москва, 2004.
7. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура.- М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004 г.: 404 с.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Медицинский центр Управления делами президента РФ, Москва. – 2005.
9. Тополянский А.В., Устинова С.В., Смолякова Н.Б., Верткин А.Л. Эффективность неотложной терапии на догоспитальном этапе. ТОП-Медицина. 2001, №1, с.7-9.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – 2. – с. 3-7.
11. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin. 2006 Feb; 24(1):135-46.
12. Dubiel M, Cwynar M, Januszewicz A, Grodzicki T. Patient's education in arterial hypertension. Ann Intern Med. 2007, Aug 1;145(3).

Клинико-фармакологическая экспертиза лефлуномида при ревматоидном артрите

А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, А.Н. Жилина

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Несмотря на существенные успехи в разработке стратегии лечения ревматоидного артрита (РА), фармакотерапия этого заболевания продолжает оставаться одним из наиболее сложных разделов медицины [1, 2]. В силу большой распространенности, высокой частоты поражения лиц трудоспособного возраста, значительного процента инвалидизации больных РА представляет серьезную медико-социальную проблему. Исследования патогенеза воспалительного процесса при РА за последние 20 лет позволяют считать, что Т-клетки играют ключевую роль, как в развитии, так и в дальнейшем прогрессировании заболевания [1]. Именно с активацией Т-клеток связывают включение в воспалительный процесс некоторых других типов клеток (В-клеток, дендритных клеток, фибробластоподобных синовиоцитов), необходимых для поддержания воспаления и прогрессирования деструкции суставов, стимуляцию плазмочитов, макрофагов, фибробластов к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1) [2].

Данный взгляд на патогенез РА предполагает, что основные усилия фармакотерапии должны быть направлены на применение регуляторов пролиферации активированных Т-клеток. Базисным средством, эффективно влияющим на эти клетки и подавляющим воспаление, является лефлуномид (Арава) (Sanofi-Aventis, Франция), в отличие от других препаратов специально разрабатывавшийся для лечения РА, который (в том числе тяжелые его формы) является основным показанием для лефлуномида. Лефлуномид снижает синтез пиримидиновых нуклеотидов тормозит пролиферацию активированных Т-клеток, [3] изменяет Т-клеточный аутоиммунный ответ, подавляет синтез провоспалительных цитокинов, уменьшает Т-зависимый синтез антител В-клетками [4]. Под влиянием лефлуномида происходит угнетение фактора транскрипции NF- κ . [5] (фактор, необходимый для активации генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов). Высокая клиническая эффективность и базисные свойства

лефлуномида в отношении РА подтверждены рядом мультицентровых рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивавших лефлуномид с плацебо, метотрексатом и сульфасалазином [6].

По химической структуре лефлуномид — низкомолекулярное (270 Д) производное изоксазола. В желудочно-кишечном тракте и в плазме лефлуномид быстро превращается в активный метаболит малонитриламид, на 99,3% связывающийся с белками плазмы. Период полувыведения препарата составляет около двух недель. Выводится лефлуномид через почки и желудочно-кишечный тракт практически в равных соотношениях [7]. Сравнительная характеристика препаратов представлена в табл. 1.

Лефлуномид назначается сначала в дозе 100 мг 1 раз в сутки на 3 дня; затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 20 мг в день. Лишь при достижении стойкой ремиссии или развитии побочных эффектов возможно уменьшение поддерживающей дозы до 10 мг. Многочисленные международные исследования свидетельствуют о высокой эффективности лефлуномида, стойком снижении выраженности деструкции костной ткани при РА, подтвержденном рентгенологически в течение 1-го и 2-го года, достоверно более выраженном по сравнению с метотрексатом [7]. Кроме того, лефлуномид может с успехом использоваться в комбинации с метотрексатом у пациентов, у которых монотерапия метотрексатом недостаточно эффективна.

Фармакоэкономическая экспертиза Аравы проводилась нами с использованием общепринятых методов экономического анализа. Применялись анализы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность (утилитарность)», экономическое моделирование («марковские модели»).

Экономическая оценка эффективности определенной медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат на их проведение и их эффективности,

Таблица 1

Сравнительная характеристика базисных антиревматических препаратов

Параметры	Лефлуномид	Метотрексат	Сульфасалазин	Циклоспорин	Инфликсимаб
Мак концентрация в плазме	Через 1-24 ч	0,5-2 ч	3-5 ч	1-5 ч	Данные отсутствуют
Период полувыведения	14-18 дней	До 27 часов	6-17 часов	6-20 часов	Данные отсутствуют
Абсорбция при приеме внутрь (%)	82-95	До 100	90	До 100	Инъекции
Способ выведения	Почки и ЖКТ в равных соотношениях	До 90% почками	30% с мочой и 50% выделяется с каловыми массами	Преимущественно с желчью и 6% выводится с мочой	Данные отсутствуют
Доза	100 мг 1 раз в сутки на 3 дня; затем 20 мг в день	7,5-25 мг/нед.	2 г/сут	3 мг/кг в сутки	3 мг/кг в/в, повторно через 2 и 6 нед, далее каждые 8 нед.
Быстрота развития эффекта	1 месяц	1-2 месяца	1-2 месяца	До 12 недель	2-3 дня
Частота ответа (%)	64-94	60-67	47-59	53	25-39
Побочные эффекты (%)	5-19	27-43	20-25	25-35	57-60

включая в себя прямые и не прямые «затраты». Прямые медицинские затраты включают стоимость лекарственных средств, стационарного лечения, визитов к врачам, затраты на коррекцию побочных эффектов и лечение сопутствующих заболеваний [8]. Более сложным представляется учет не прямых затрат, таких как потеря дохода для семьи, снижение производительности для общества, ухудшение качества жизни (КЖ) и др. Было выполнено математическое моделирование лечения больных с РА с учетом применения различных методов лечения (рис. 1).

Проводилось сравнение следующих схем терапии:

Арава 100 мг 1-3 раза в день, далее 20 мг 1 раз в день в сравнении с:

- Метотрексат 7,5-25 мг/нед
- Сульфасалазин 2 г/сут

- Сандиммун-неорал 3 мг/кг в сутки
- Ремикейд 3 мг/кг в/в, повторные инъекции через 2 и 6 недель, далее каждые 8 недель

При проведении фармакоэкономического анализа был использован критерий «затраты-эффективность» (CEA — cost effectiveness analysis) по формуле $CEA = C/Ef$, где «CEA» показывает стоимость лекарственных средств на единицу эффективности, «C» — средняя стоимость лечения (стоимость медикаментов). «Ef» — эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности). Учитывались цены на лекарственные препараты (март 2008 г.). Базовые затраты на единицу эффективности представлены в табл. 2.

Более низкие, в сравнении с лефлуномидом, показатели затрат на монотерапию сульфасалази-

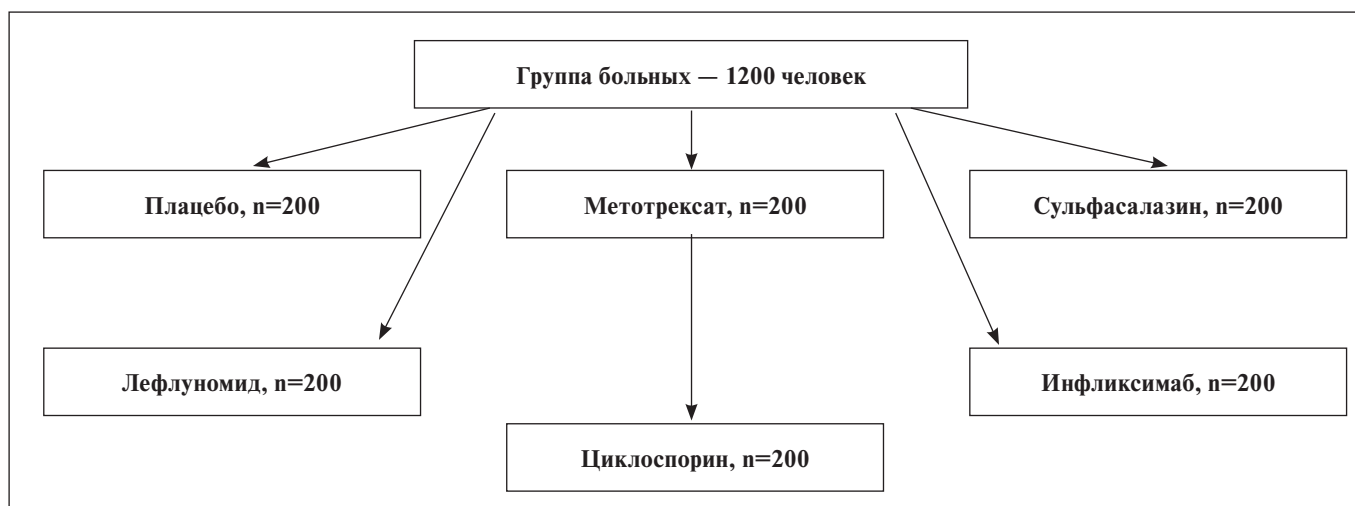


Рис. 1. Древо решений: прямые медицинские затраты на 1200 человек

Таблица 2

Оценка базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года по параметру «затраты-эффективность» с учетом количества ремиссий и обострений (на 1200 чел.)

Название препарата	Сред. стоимость, руб. («Протек»)	Стоимость терапии в год	Обострение	Ремиссия	Эффект на 200 человек (п, ремиссия)	Коэффициент «затраты - эффективность» (руб., ремиссия)
Арава (лефлуномид) 20 мг №30+100 мг №3	2 664	34 600	21%	79%*	158	218,9
Метотрексат 10 мг №50 ¹	362	4 706	33%	67%**	134	35,1
Ремикейд 100 мг — 1фл	31 242	656 082	61%	39% [^]	78	8 411
Сульфасалазин 500 мг №50 ²	245	7 145	53%	47%***	94	76,1
Сандиммун неорал 100 мг — №50	12 110	176 806	47%	53%	106	1 668

Примечание.

* — исследования US301, MN301, MN302 (Practical Management of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Leflunomide)

** — исследования US301, MN302

*** — исследования MN301, COBRA

¹ — для больных, чувствительных к метотрексату (резистентность 40%)

² — для больных, чувствительных к сульфасалазину (резистентность 36%)

[^] — исследование ATTRACT

Таблица 3

Сравнительная оценка побочных эффектов при проведении базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года

Название препарата	Средняя стоимость, руб.	Стоимость в год, руб.	Побочные эффекты	Без побочных эффектов
Арава (лефлуномид) 20 мг №30 +100 мг №3	2 664	34 600	19%*	81%
Метотрексат 10 мг №50 ¹	362	4 706	43%**	57%
Ремикейд 100 мг — 1фл	31 242	656 082	60% [^]	40%
Сульфасалазин 500 мг №50 ²	245	7 145	21%**	79%
Сандиммун неорал 100 мг — №50	12 110	176 806	25%	75%

Примечание.

* — без отмены препарата.

** — с отменой препарата и переходом на другие препараты

¹ — для больных, чувствительных к метотрексату (резистентность 40%)

² — для больных, чувствительных к сульфасалазину (резистентность 36%)

ном действительны только для 64% больных, поскольку первичная резистентность к этому препарату встречается в 36% случаев [9]. Следовательно, на каждую сотню больных будет не менее 36 человек, исходно не чувствительных к препарату. Для выявления клинической резистентности требуется, как минимум, три месяца терапии сульфасалазином с последующим переходом на комбинированную терапию, что заметно увеличивает расходы и свидетельствует в пользу экономичности стартовой терапии лефлуномидом. Также низкие показатели исходной чувствительности демонстрирует метотрексат, уровень индуцированной резистентности к которому составляет не менее 40% [10]. Лефлуномид имеет только один достоверно установленный механизм резистентности

— изменение целевых энзимов (повышение активности или экспрессия дигидро-оротат-дегидрогеназы). Сульфасалазин обладает, как минимум, уже двумя механизмами — увеличением эффлюкса и повышение метаболизма до 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, неактивных при РА.

Больше всех механизмов резистентности имеет метотрексат. Среди главных:

- недостаточный транспорт через редуцированную фолиевую помпу (изменение кинетики);
- медленный транспорт через фолиевый рецептор (более низкий аффинитет к метотрексату, чем к фолиевой кислоте);
- усиление эффлюкса через АТФ-зависимые каналы;

Таблица 4

Сравнительная CUR (руб.) для разных режимов базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года (на 1200 чел.) с помощью шкалы SF-36 [56]

Препарат	CUR ФЗ	CUR РФ	CUR Б	CUR ОЗ	CUR ЖЗ	CUR СА	CUR РЭ	CUR ПЗ
Арава (лефлуномид) 20 мг №30 +100 мг №3	916,3	576,2	672,3	2240,8	10661,4	1120,4	916,3	2520,9
Метотрексат 10 мг №50 (метотрексат-чувствительность)	130,7	90,5	123,8	294,1	196,08	181	336,1	336,1
Метотрексат 10 мг №50 (метотрексат-резистентность)	1973,5	1367,5	1870,1	4442,3	2962,8	2734,9	5078,5	5078,5

- нарушение активности ферментов;
- ускоренное разрушение метотрексата в печени;
- местное ускоренное разрушение метотрексата (на уровне клеток-мишеней).

С учетом вышеприведенных данных, модификация расчетов, отражающая реальную фармакоэкономическую составляющую применения лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина, выглядит следующим образом. Допуски моделирования ситуации:

Сценарий 1: лечение лефлуномидом или метотрексатом с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с инфликсимабом (рис. 2).

Сценарий 2: лечение лефлуномидом или метотрексатом с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с циклоспорином (рис. 3).

Сценарий 3: лечение лефлуномидом или сульфасалазином с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с инфликсимабом (рис. 4).

Сценарий 4: лечение лефлуномидом или сульфасалазином с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с циклоспорином (рис. 5).

Исходя из полученных данных, устанавливается так называемый дисольвированный (dissolve — растворять) коэффициент CER, усредняющий расходы на проведение разных вариантов комбинированной терапии с применением метотрексата или сульфасалазина, соответственно. Проведенные расчеты показывают, что лефлуномид имеет экономические преимущества перед проведением монотерапии метотрексатом или сульфасалазином главным образом из-за более высокой эффективности (рис. 6).

Рассчитан коэффициент «затраты-полезность (утилитарность)»: $CUR=DC/Ef$, где **CUR** — соотношение «затраты-полезность (утилитарность)», **DC** — прямые затраты, **Ef** — эффективность лечения для больных, чувствительных к метотрексату. Следует отметить, что для таких пациентов (приемлемым коэффициентом считается 0,55) метотрексат принимается эффективным, если он

помогает не менее чем 55% пациентам. За единицу «полезности» («утилитарности») было принято изменение (в %) оценки пациентами по шкале SF-36 своего КЖ. Опросник SF-36 является общепринятым для оценки качества жизни при РА по показателям физического и психологического здоровья. Оцениваются следующие критерии: физическое здоровье (ФЗ), ролевое функционирование (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизненная сила (ЖЗ), социальная активность (СА), ролевое эмоциональное функционирование (РЭ) и психологическое здоровье (ПЗ).

В случае ответа на метотрексат показатель добавленных качественных лет жизни (QALY) составляет 9,1 лет. Вместе с тем, в случае метотрексат-резистентности он снижается в среднем в 15,11 раз (!) — до 0,6 [11].

Полученные результаты по утилитарной стоимости определенным образом связаны с QALY. Поскольку непосредственные данные отсутствуют, применено допущение, что данные расходы покрывают 1 QALY в случае метотрексат-чувствительности. В случае метотрексат-резистентности показатели существенным образом изменяются. Следует подчеркнуть, что для этих больных (с метотрексат-резистентностью) Арава, как правило, сохраняет свою эффективность, а, следовательно, ее фармакоэкономические характеристики не изменяются. В то же время при метотрексат-резистентности затраты вырастают пропорционально уменьшению QALY, т.е. в 15,11 раз, что отражено в табл. 4.

Оценка экономических параметров, связанных с качеством жизни, лечения препаратами базисной терапии РА, показывает, что метотрексат имеет преимущества перед лефлуномидом в случае метотрексат-чувствительности больных. В случае же метотрексат-резистентности (40% случаев), метотрексат уступает лефлуномиду по экономичности.

С другой стороны, известно, что в ряде случаев при неэффективности лефлуномида осуществляется его комбинирование с метотрексатом или переход на монотерапию метотрексатом. Поскольку утилитарная стоимость метотрексата ниже, чем у лефлуномида, данный сценарий в

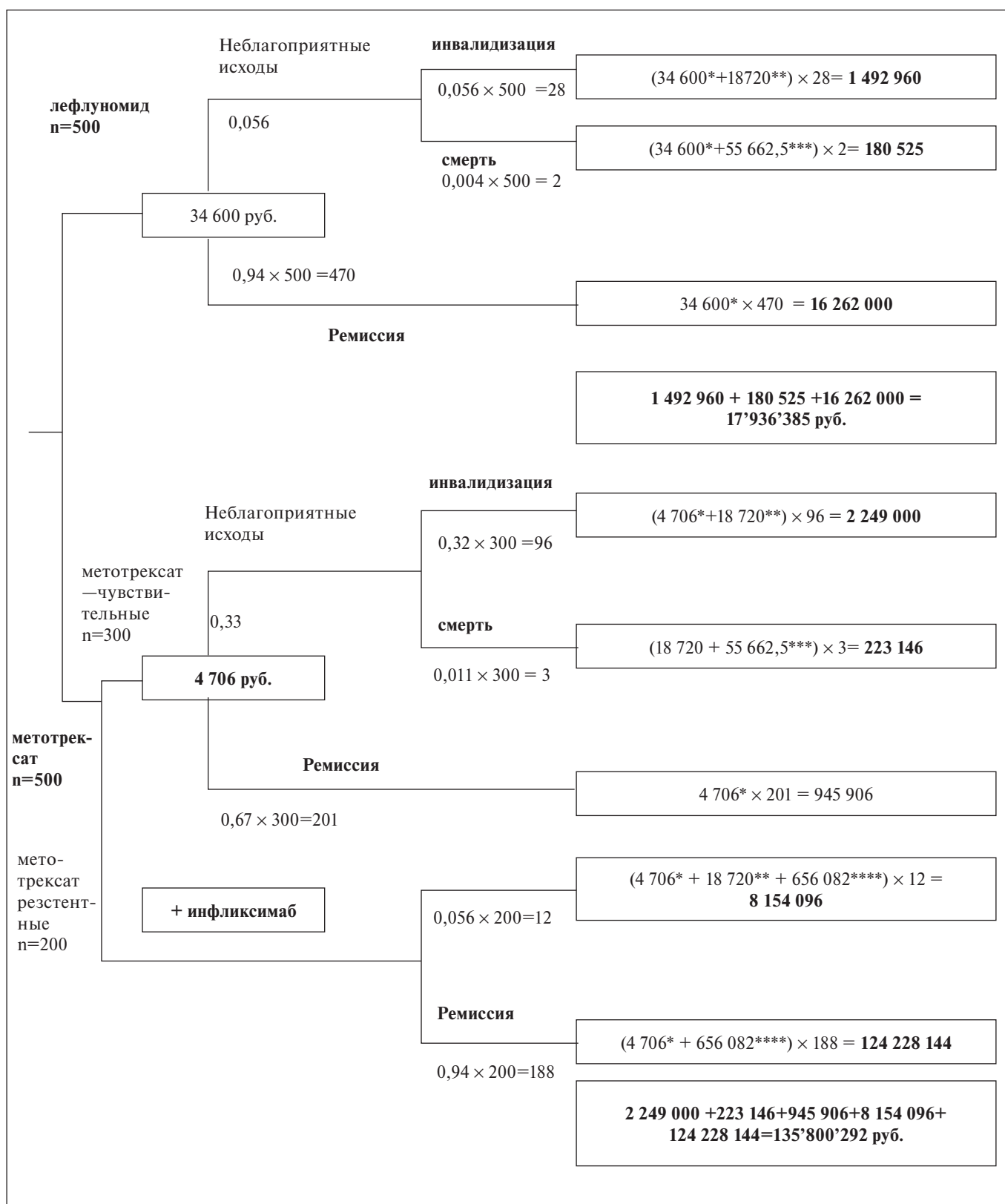


Рис. 1. Древо решений по сценарию 1.

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

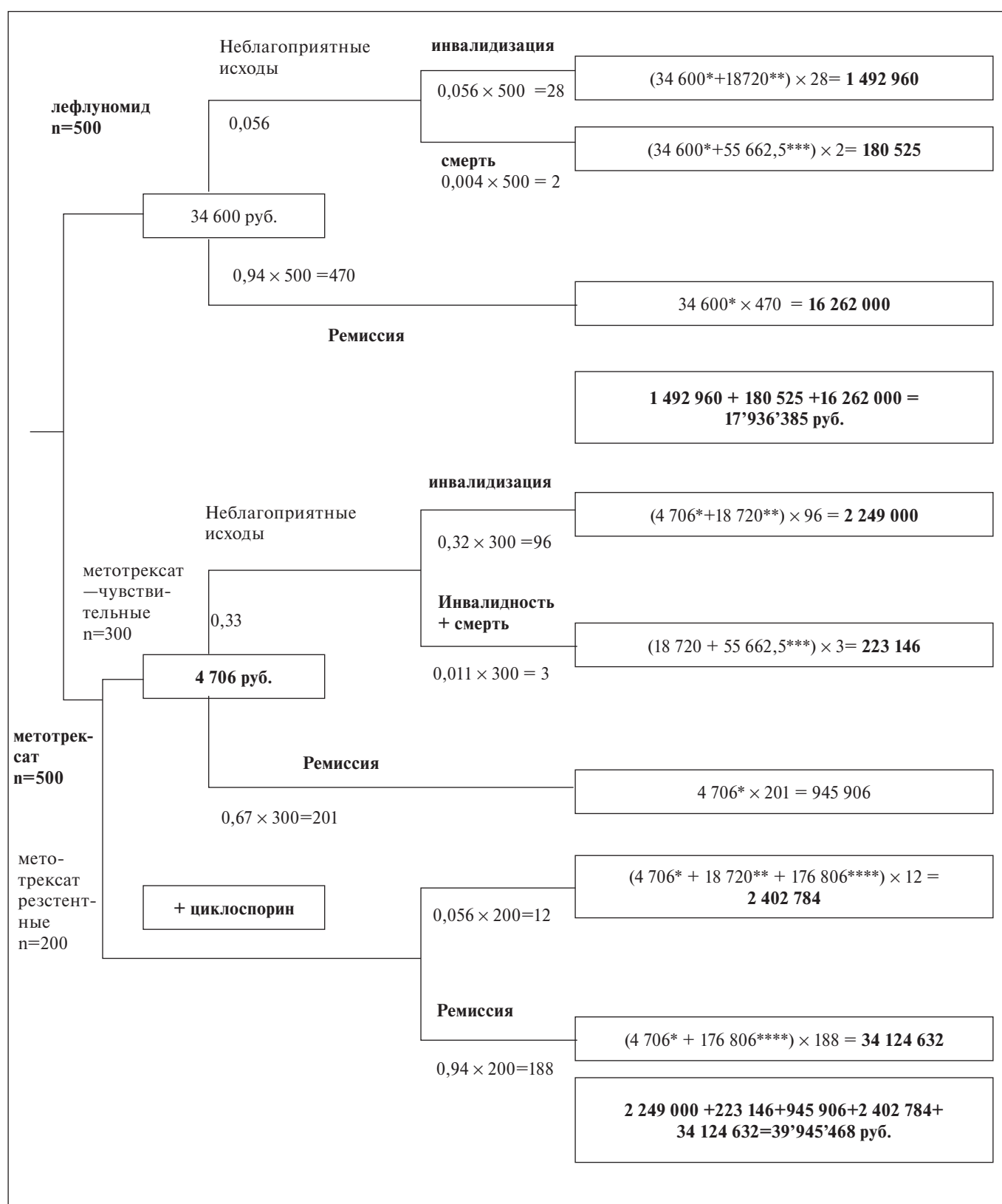


Рис. 3. Древо решений по сценарию 2

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

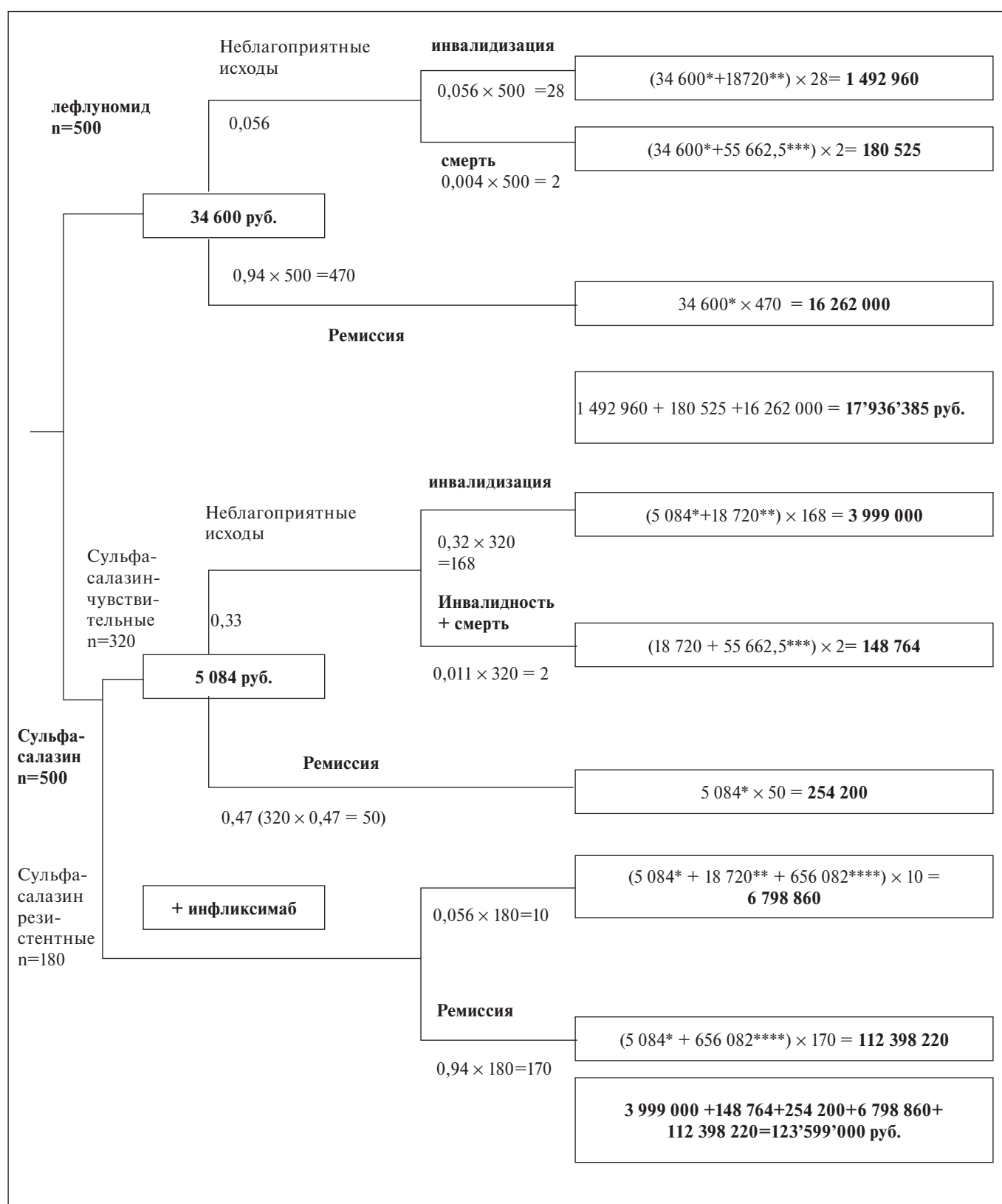


Рис. 4. Древо решений по сценарию 3

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

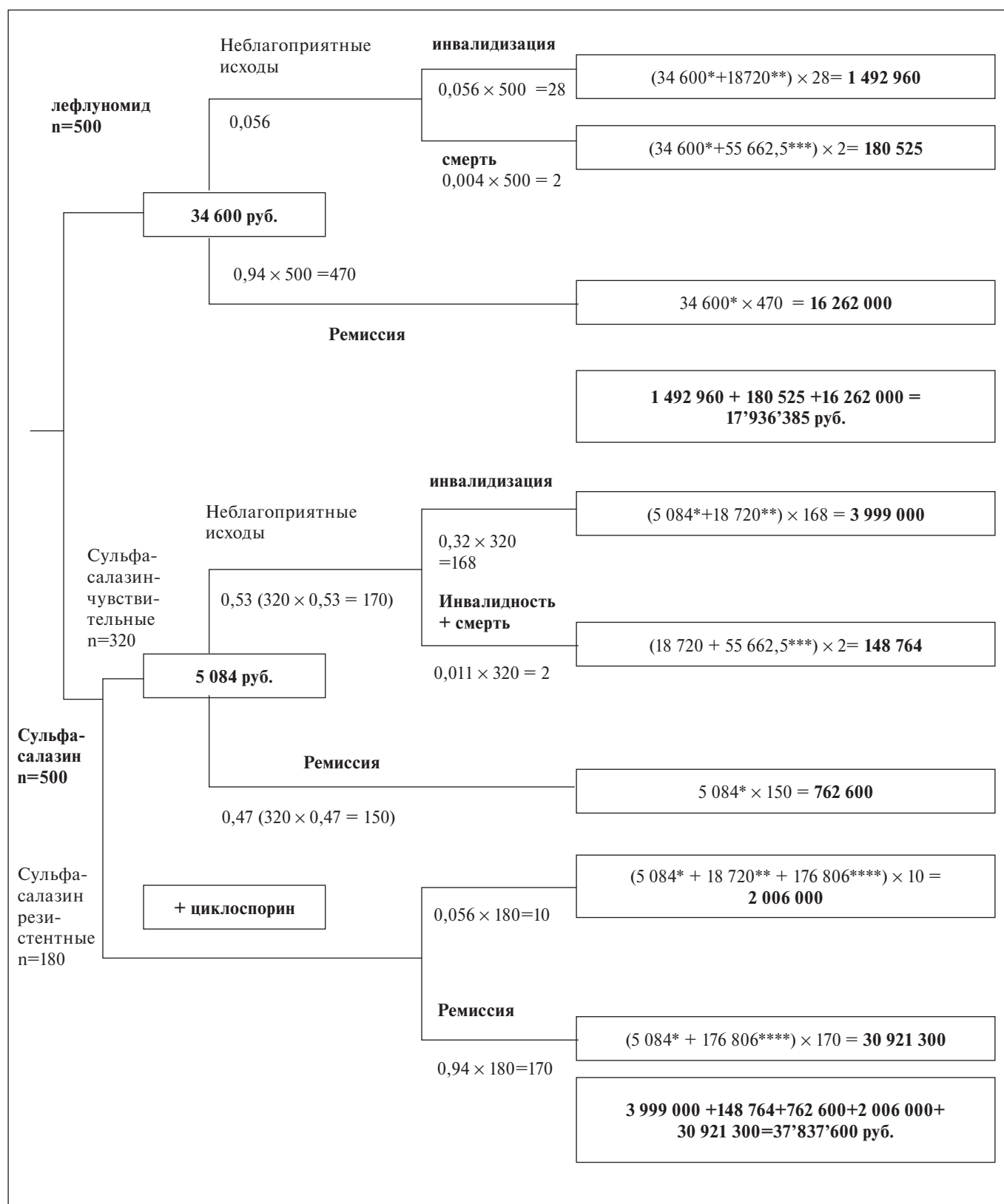


Рис. 5. Древо решений по сценарию 4

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

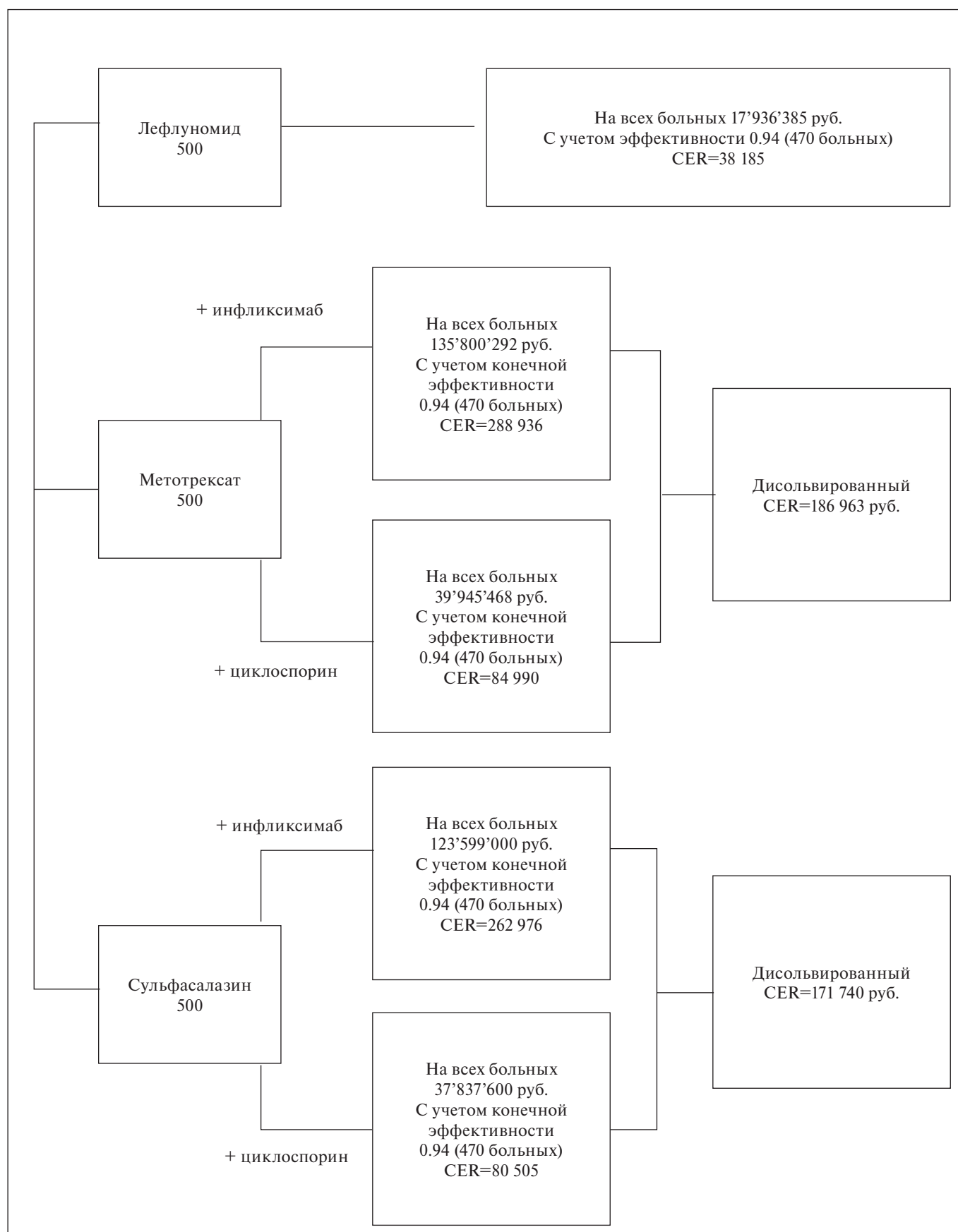


Рис. 6. Сводные результаты показателей «затраты-эффективность» лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина для лечения РА

нашем экономическом анализе не рассматривался.

Выводы:

1. Лефлуномид (Арава) по совокупному показателю достижения ремиссии и значительного улучшения течения РА может быть рекомендован к активному применению (с учетом показаний и противопоказаний к назначению). Арава демонстрирует высокую активность как средство базисного лечения РА.

2. Арава удовлетворяет критериям хорошей переносимости и комплаентности, отмена препарата из-за симптомов непереносимости мини-

мальна и ниже, чем при использовании метотрексата или сульфасалазина.

3. Показатель «затраты-эффективность» лефлуномида позволяет считать препарат экономически оправданным для лечения РА и использовать его в программах государственного возмещения льготным категориям граждан. По результатам фармакоэкономического моделирования, оценивающего перспективность применения препарата, стоимость стартовой монотерапии Аравой меньше, чем стоимость монотерапии метотрексатом или сульфасалазином в случае перехода из-за неэффективности этих средств на другие противовоспалительные препараты или комбинированную терапию.

Литература

1. Yocum DE. T cells: Pathogenic cells and therapeutic targets in rheumatoid arthritis. Sem. in Arthritis and Rheum., 1999;29 (1):27–35.
2. Bredveld FC, Dayer J–M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2000; 59:841–849.
3. Chervinski HM, Coln Rg, Cheung P, et al. The immunosuppressant Leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. J Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 275:1043–9.
4. Siemasko KF, Chong ASF, Williams JW et al. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. Transplantation 1996; 61:635–42.
5. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF–dependent nuclear factor–kB. Activation and gene expression. J. Immunol., 1999; 162, 2095–2102.
6. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and methanalysis. J. Rheum. — 2003;30;6:1182–1190.
7. Prakash A., Jarvis B. Leflunomide — a review of its use in active Rheumatoid Arthritis. Drugs 1999; 58:1137–1164.
8. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов — М.: Медицина, 2005. 352 с.
9. van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs from bench to bedside. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Jan;3(1):26–34
10. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343:1586–1593.
11. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis // J Manag Care Pharm. 2006;12(7):555–69.

Фармакоэкономический анализ применения дорипенема в терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии в сравнении с меропенемом и имипенемом

Ю.Б. Белоусов^{1,2}, В.В. Омеляновский¹, Д.Ю. Белоусов^{2,3}

¹ — Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

² — Общество клинических исследователей, г. Москва

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Введение

Нозокомиальные инфекции представляют собой серьезную проблему современного здравоохранения. Несмотря на прогресс в лечении этих заболеваний, частота их возникновения, летальность от них и стоимость терапии продолжают возрастать [1]. Одной из ведущих нозокомиальных инфекций является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), которая присутствует приблизительно у 8-28% пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4].

Показано, что ВАП связана с высоким риском смертности, особенно среди пациентов с сопутствующей бактериемией и пациентов, инфицированных резистентными патогенами. Смертность вследствие ВАП у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составляет от 24 % до 76 % [4]. Исследование ВАП, вызванной *P. aeruginosa*, показало, что уровень смертности составляет 38 %, что значительно выше, чем средний уровень смертности при ВАП, вызванной другими патогенами [7].

Одной из основных причин неэффективности антибактериальной терапии и роста расходов на лечение ВАП является распространение антибиотикорезистентности. Проблема появления и распространения антибиотикорезистентных возбудителей в стационарах является причиной необходимости поиска и разработки новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, которые:

- обладают широким спектром эффективности в отношении большинства возбудителей, в том числе в отношении *P. aeruginosa*;
- способны преодолеть различные механизмы резистентности и сохраняют эффективность при наличии полирезистентных штаммов возбудителей;

- имеют благоприятные фармакокинетические параметры и профиль безопасности.

Препаратом, который удовлетворяет перечисленным критериям, является новый антибиотик дорипенем - карбапенем для инъекций широкого спектра действия, эффективный при лечении множества грамположительных и грамотрицательных инфекций, включая инфекции, вызванные *P. aeruginosa*. Дорипенем показан к применению при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыделительной системы (оИМС) и нозокомиальной пневмонии (НП), включая ВАП.

Целью работы являлась оценка фармакоэкономической целесообразности применения дорипенема в сравнении с меропенемом и имипенемом при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии в условиях отечественной системы здравоохранения.

Методология

Анализировалась фармакоэкономическая целесообразность применения дорипенема в терапии ВАП в сравнении с препаратами класса карбапенемов меропенемом («Меронем», фирмы «Астра Зенека») и имипенемом/циластатином («Тиенам», фирмы «Мерк Шарп и Доум»).

Методика анализа эффективности. Был проведен поиск исследований эффективности дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина при лечении ВАП в базах данных Medline, Pubmed, Cochrane Library, Clinical Trials. Было найдено прямое сравнительное исследование эффективности и безопасности дорипенема и имипенема/циластатина DORI-10 [5,12], которое легло в основу фармакоэкономического исследования дорипенема и имипенема/циластатина. С целью проведения сравнительного фармакоэкономического анали-

за дорипенема и меропенема были использованы данные исследования DORI-10 [5,12] и Merrem [14]. Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности дорипенема и меропенема найдено не было.

Фармакоэкономический анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат.

Методика оценки затрат. Поскольку фармакоэкономическое исследование было проведено с точки зрения плательщика (стационара), то производился учет только прямых затрат на лечение ВАП:

- затрат на антибактериальную терапию:
 - на стартовую антибактериальную терапию
 - на сопутствующую антибактериальную терапию¹
- затрат на госпитализацию:
 - пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или без ИВЛ
 - пребывание в общей палате

(I) Затраты на стартовую антибактериальную терапию рассчитывались путем умножения среднего количества дней на терапии исследуемым препаратом на среднее количество доз в день и стоимость дозы используемого препарата (Рис. 1).

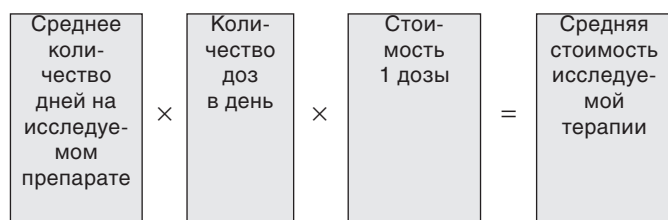


Рис.1. Оценка стоимости исследуемой терапии

(II) Стоимость сопутствующей терапии (амикацин и ванкомицин) рассчитывались для каждой терапевтической группы отдельно путем умножения процента пациентов, получавших каждый вид терапии на среднюю продолжительность терапии, среднее количество доз в сутки и стоимость терапии за 1 дозу, после чего стоимость всех видов терапии складывалась.

(III) Стоимость госпитализации рассчитывалась путем расчета среднего количества дней, проведенных в общей палате и ОИТ. Расчетные суточные затраты на пребывание в каждом отделении умножались на среднее количество дней, проведенных там, и складывались.

¹ **Примечание:** в связи с отсутствием данных в публикации по исследованию Merrem было условно принято, что пациенты в группе меропенема не получали сопутствующую антибактериальную терапию (амикацин, ванкомицин), в отличие от пациентов в группе дорипенема. Вследствие этого затраты на сопутствующую терапию в группе меропенема были приняты равными нулю.

Для расчета стоимости терапии каждым из исследуемых препаратов использовались данные, приведенные в Таблице 1 [5,12,14].

Таблица 1

Количество медицинских ресурсов, использованных в моделях

Параметр модели	Дорипенем	Имипенем/циластатин	Меропенем
Основная антибактериальная терапия			
Средняя длительность приема лекарственного препарата, дни	7,73	8,06	9,80
Сопутствующая антибактериальная терапия			
Доля пациентов, принимающих:			
• Амикацин	0,157	0,183	нет данных
• Ванкомицин	0,422	0,46	нет данных
Среднее количество дней терапии:			
• Амикацином	0,876	0,921	нет данных
• Ванкомицином	3,17	3,48	нет данных
Продолжительность госпитализации (среднее количество дней):			
Всего	24,07	27,46	26,08
• из них госпитализация в ОИТ	14,63	16,19	16,20

В качестве источников информации о затратах были использованы следующие данные:

- стоимость меропенема, имипенема/циластатина, амикацина и ванкомицина — цена на препараты у дистрибьютора Протек; цены госпитальных закупок в некоторых регионах;
- стоимость дорипенема — цена на препарат у дистрибьютора Биотэк;
- стоимость госпитализации в общей палате и ОИТ рассчитана на основании тарифов ОМС

Поскольку существуют большие различия в ценах на лекарственные препараты, а также стоимости госпитализации в регионах, нами также была построена модель в программе Excel, которая позволяет сравнить фармакоэкономические преимущества дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина в условиях системы здравоохранения отдельно взятого региона.

Результаты

Расчет результатов моделей проводился с использованием программы MS Excel и на основании следующих основных предположений:

- модель строилась для популяции пациентов численностью 100 человек;

- пациенты принимали дорипенем в дозировке 500 мг каждые 8 ч;
- пациенты принимали имипенем в дозировке 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч;
- на основании мнения экспертов было принято, что приблизительно равные доли пациентов (по 50%) получают имипенем в дозировке 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч;
- для подсчета средневзвешенной стоимости имипенема между двумя дозировками вероятность получения каждой дозы умножалась на стоимость данной дозы, после чего значения складывались;
- пациенты принимали меропенем в дозировке 1000 мг каждые 8 ч;
- режим дозирования амикацина составил 7,5 мг/кг каждые 12 часов. Таким образом, суточная доза амикацина для пациента весом 75 кг составила 1125 мг;
- поскольку в публикациях исследований не содержалось информации о режиме дозирования ванкомицина, рекомендованная средняя суточная доза взята из инструкции по применению ванкомицина — 1 г каждые 12 часов;
- длительность госпитализации в отношении каждого препарата рассчитывались по данным публикаций.

На основании данных о режиме применения препаратов и стоимости упаковки рассчитана среднесуточная стоимость лечения дорипенемом и меропенемом (таблица 2). Необходимо отметить, что стоимость упаковки антибактериальных препаратов различалась в зависимости от региональных особенностей, поэтому для целей дальнейшего анализа была использована минимальная и максимальная стоимость упаковки.

Таблица 2

Стоимость закупки антибактериальных препаратов и среднесуточная стоимость лечения

Антибактериальный препарат	Средняя стоимость упаковки, руб.	Среднесуточная стоимость терапии, руб.
Дорипенем, 500 мг №10	14 644, 43	4 393, 33
Имипенем/циластатин, 500 мг №1	594,96 – 800,00	2 974,80 – 4 000
Меропенем, 1000 мг №10	16 000,00 – 22 124, 41	4 800 – 6 637, 32
Амикацин, 500 мг №1	75,01	168,77
Ванкомицин, 1000 мг №1	439,86	879,72

По результатам анализа минимизации затрат было показано, что дорипенем обладает рядом

фармакоэкономических преимуществ в сравнении с меропенемом и имипенемом/циластатином (таблица 3).

Таблица 3

Результаты модели фармакоэкономической эффективности дорипенема в сравнении с меропенемом и имипенемом/циластатином

	Меропенем	Дорипенем	Имипенем/циластатин
Режим дозирования препарата	1000 мг 3 раза в сутки	500 мг 3 раза в сутки	500 мг 4 раза в сутки и 1000 мг 3 раза в сутки
Стоимость упаковки препарата, руб.	16 000,00 – 22 124,41	14 644,43	594,96 – 800,00
Стоимость курса основной антибактериальной терапии, руб.	47 040,00 – 65 045,77	33 960,43	23 976,89 – 32 240,00
Стоимость курса сопутствующей антибактериальной терапии, руб.	нет информации	1 200,05	1 436,70
Стоимость госпитализации, руб.	52 114,02	47 295,61	52 708,13
Стоимость терапии 1 пациента, руб.	99 154,02 – 117 159,79	82 456,09	78 121,72 – 86 384,83
Стоимость терапии 100 пациентов, руб.	9 915 402, 00 – 11 715 979,00	8 245 609,00	7 812 172,00 – 8 638 483,00

Результаты проведенного сравнительного фармакоэкономического анализа дорипенема, имипенема/циластатина и меропенема показывают, что применение дорипенема является фармакоэкономически обоснованным в условиях российской системы здравоохранения.

Выявлены следующие фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с меропенемом:

- В зависимости от цен на лекарственные препараты в регионах, суммарные затраты на лечение в группе дорипенема от 1,2 до 1,4 раза ниже, чем затраты на лечение пациентов в группе меропенема, что выражается в экономии от 1,7 до 3,5 млн. руб. на 100 пролеченных пациентов;
- Проведенный анализ показал, что препарат дорипенем обладает устойчивыми фарма-

коэкономическими преимуществами перед меропенемом, независимо от региональных различий стоимости меропенема.

- Экономия на лечение пациентов дорипенемом обусловлена разницей в затратах на следующие статьи расходов:
 - применение дорипенема позволяет сократить затраты на закупку основных антибактериальных препаратов в 1,4-1,9 раза, что выражается в экономии от 1,3 до 3,1 млн. руб. на 100 пролеченных пациентов;
 - применение дорипенема позволяет сократить расходы на госпитализацию пациентов на 9,2% за счет сокращения длительности госпитализации, что составляет 481 841 руб. в расчете на 100 пациентов.

Выявлены следующие фармакоэкономические преимущества дорипенема по сравнению с имипенемом/циластатином:

- При проведении анализа с использованием цен госпитальных закупок некоторых регионов, а также средней цены дистрибьютора на имипенем/циластатин показано, что стоимость лечения ВАП дорипенемом незначительно выше стоимости лечения имипенемом/циластатином. Однако полученные данные в значительной степени зависят от стоимости имипенема. В частности, в тех регионах, где стоимость имипенема составляла 800 рублей/упаковку, применение дорипенема является менее затратным за счет более низкой стоимости сопутствующей антибактериальной терапии и госпитализации и практически сопоставимой стоимости основной антибактериальной терапии.
- Возможная дополнительная стоимость лечения дорипенемом в сравнении с имипенемом/циластатином в размере около 4300 руб. на одного пациента является обоснованной в виду высокой клинической эффективности дорипенема и низкой степени развития резистентности к лечению.

Обсуждение и выводы

- Методом минимизации затрат проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка применения дорипенема, меропенема и имипенема/циластатина при ВАП.
- Результаты исследования показывают, что по сравнению с меропенемом применение дорипенема при лечении ВАП является фармакоэкономически эффективным за счет более низкой стоимости основной антибактериальной терапии и затрат на госпитализацию. Данный эффект является устойчивым независимо от региональных различий стоимости упаковки меропенема.
- Применение дорипенема в сравнении с имипенемом/циластатином является клинически и фармакоэкономически обоснованным независимо от региональных различий стоимости упаковки имипенема:
 - В случае более низкой стоимости упаковки имипенема дополнительная стоимость лечения при применении дорипенема минимальна и обосновывается низким риском развития резистентности к лечению дорипенемом
 - В случае более высокой стоимости упаковки имипенема применение имипенема/циластатина по сравнению с дорипенемом приводит к дополнительным затратам на сопутствующую антибактериальную терапию и госпитализацию пациентов.
- Таким образом, показанные фармакоэкономические преимущества дорипенема по отношению к меропенему и имипенему позволяют сделать заключение о том, что включение дорипенема в формулярные перечни является фармакоэкономически обоснованным.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Пособие для врачей. 2002 г.
2. Яковлев С.В., Рудакова А.В. Модельные фармакоэкономические исследования в антимикробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов. Клиническая фармакология и терапия, №13 (2) – 2004.
3. Brink A.J., Feldman C., Grolman D.C., Muckart D., Pretorius J., et al. (2004) Appropriate use of the carbapenems. S Afr Med J. 94 (10 Pt 2): 857-861.
4. Chastre J., Fagon J.Y. (2002) Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 165(7): 867-903.
5. Chastre J., Wunderink R., Lee M., Prokocimer P., Kaniga K., Friedland I. Safety and efficacy of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized, study. Crit Care Med. In press
6. Crouch Brewer S., Wunderink R.G., et al. (1996) Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 109(4): 1019-1029.
7. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. (2005) Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). Clin Microbiol Infect. 11(12): 974-984.
8. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J., Fritsche T.R., Sader H.S. (2004b) Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. J Antimicrob Chemother. 54(1): 144-154.
9. Kollef M.H. (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis. 31 Suppl 4, S131-S138.
10. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 115(2): 462-474.
11. Kollef M.H., Shorr A., Tabak Y.P., Gupta V., Liu L.Z., et al. (2005) Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest. 128(6): 3854-3862.
12. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital Resource Utilization with Doripenem vs Imipenem in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. In Press Clinical Therapeutics 2008.
13. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. (2004) Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. Antimicrob Agents Chemother. 48(8): 3086-3092.
14. Summary of results "Multicenter Nonrandomized trial of Intravenous Merrem for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia"
15. Paramythiotou E., Lucet J.C., Timsit J.F., Vanjak D., Paugam-Burtz C., et al. (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. Clin Infect Dis. 38(5): 670-677.
16. Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., Vera-Llonch M., Bellm L., et al. (2002) Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest. 122(6): 2115-2121.
17. Sakyo S., Tanimoto K., Fujimoto S., Ike Y. (1997) Carbapenem-induced resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical strains to Carbapenems Including S-4661, Meropenem and Imipenem. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, Canada.
18. Wunderink R.G. (2005) Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2(5): 440-444.
19. Zhanel G.G., Simor A.E., Vercaigne L., Mandell L., the Canadian Carbapenem Discussion Group. (1998) Imipenem and meropenem: Comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. Can J Infect Dis. 9(4): 215-228.
20. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., et al. (2007) Comparative review of the carbapenems. Drugs. 67(7): 1027-1052.

Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов

О.А. Манешина, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

«Одним из самых ярких моих воспоминаний о медицинском институте в Шотландии было наше обучение основам фармакотерапии. Раз за разом в больницу поступали пожилые люди в ужасно тяжелом состоянии. Несчастные студенты-медики, которых посылали обследовать этих дряхлых стариков, возвращались в полном недоумении, так как симптоматическая картина этих пациентов не подходила ни к одному описанию болезней в наших учебниках... Спустя несколько дней эти люди, которых привозили в больницу в таком ужасном виде, покидали ее самостоятельно вполне здоровыми. За время их пребывания произошло только одно: им отменили все их лекарства и повторно назначили только те, которые были признаны абсолютно необходимыми. Этих людей отравляло сочетанное действие и взаимодействия четырех, шести или даже девяти препаратов, которые они глотали.» Др. Норман Сван [Norman Swan], продюсер и ведущий программы The Health Report на радиоканале ABC в Австралии [1,2].

Известно, что около 80% пожилых людей страдают хроническими заболеваниями. В Великобритании при исследовании репрезентативной выборки из людей старше 65 лет выяснилось, что у 70% из них были назначены лекарства, а 60% — принимали одно или несколько назначенных лекарств за 24 часа перед интервьюированием. В среднем на одного человека приходилось 2,8 назначенных лекарств. Почти каждое третье назначение было признано «фармакологически небесспорным». В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, а 12% принимают свыше 9 [3,4]. И в Великобритании, и в США пожилые люди потребляют не менее 30% всех назначаемых лекарств [5]. В США средний человек старше 65 лет получает 10,7 новых и возобновляемых рецептов в год [6].

Пожилые люди чаще болеют, имеют, как правило, не одно хроническое заболевание и чаще нуждаются в медицинском обеспечении. В случае, когда каждое из имеющихся заболеваний требует постоянной лекарственной терапии, в несколько раз возрастает риск развития неблагоприятных эффектов от принимаемых препаратов. Кроме того, пожилые пациенты более чувствительны к

возникновению серьезных нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий (ЛВ).

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) происходят тогда, когда одно лекарственное средство (ЛС) оказывает влияние на фармакологическое действие другого ЛС. Это связано с их взаимным влиянием на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. На сегодняшний момент ЛВ являются серьезной проблемой здравоохранения, так как они обуславливают возникновение серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и служат причинами госпитализаций пациентов [7,8]. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, ЛВ являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать. Согласно результатам исследований, частота развития потенциальных ЛВ варьирует в пределах от 4% до 46% [9-11].

Следует также признать, что разработка и испытание схем фармакотерапии, как правило, происходит без учета особенностей воздействия лекарственных средств на пациентов старших возрастов. Этому есть очевидное объяснение: в клинических исследованиях часто устанавливаются возрастные рамки на участие пациентов в исследовании. Отсутствие должного внимания к возрастной категории пожилых пациентов на этапе клинических испытаний приводит к тому, что переносимость медикаментозного лечения этой группой больных устанавливается, как правило, уже после выпуска лекарственных препаратов на рынок, когда начато его широкое использование в клинической практике.

Подобно тому, как трагедия с талидомидом привела к большей осторожности в назначении лекарств беременным женщинам и более тщательным проверкам для установления потенциального риска лекарств, должно было произойти серьезное событие, чтобы вызвать изменения в отношении лекарств для пожилых. Смертельные случаи среди пожилых людей, которые в начале 1980-х гг. принимали НПВС беноксапрофен (Опрен/Орафлекс), привели к изъятию этого препарата. Что еще важнее, это привело к созданию более ясных указаний со стороны органов регламентации о необходимости использовать для оценки новых лекарств не толь-

ко молодых добровольцев, но и пожилых людей, которым эти лекарства будут назначаться [12].

Попытки проанализировать взаимосвязь между количеством назначаемых ЛС и частотой развития потенциальных ЛВ проводились неоднократно, однако, лишь в немногих исследованиях анализировалась природа этой взаимосвязи [13,14].

Крупное исследование, посвященное проблеме взаимодействия лекарственных средств, было проведено в Швеции [15]. По задумке авторов, исследование должно было ответить на вопрос: существует ли зависимость между количеством назначаемых лекарственных препаратов и частотой развития потенциальных ЛВ в популяции пожилых пациентов? В исследовании анализировались данные о назначенных лекарствах. Сбор информации проводился по базе нового шведского регистра выписанных лекарственных препаратов (The New Swedish Prescribed Drug Register).

В базу данных исследования вносились сведения о пациентах старше 75 лет, которым, по данным регистра, было назначена медикаментозная терапия за период с октября по декабрь 2005 года. Анализу подвергались данные тех больных, которым было назначено не менее двух лекарственных средств (ЛС). Суммарно в базу была внесена информация о лекарственных препаратах, назначенных 630 743 пациентам, что составило 79% от общей популяции пожилых пациентов Швеции. Однако в регистре не содержалось информации о назначении пациентам препаратов растительного происхождения, лекарственных средств, которые используются в стационарах. Все это может приводить к недооценке влияния ЛС на развитие ЛВ. В рамках исследования проводился сбор информации о возрасте, поле пациента и назначенных лекарственных препаратах, даты их выписки и дозы.

На основании полученных данных оценивалась длительность назначения лекарственных препаратов. Если информация о дозе ЛС была недостаточной или отсутствовала, то для регулярно используемых препаратов расчет производился исходя из расчета 0,9 средней дневной дозы (DDD — defined daily doses) и 0,5 DDD для препаратов, выписанных для приема «по потребности». Пациентам присваивалась 1 средняя дневная доза (DDD) для препаратов для наружного применения и глазных препаратов. После первичного анализа, на каждого больного был составлен отдельный лист текущих назначений за период с октября по декабрь 2005 года. Если пациенту назначался повторно тот же препарат, но в другой дозе в течение периода наблюдения, это расценивалось как одно назначение. Данные индивидуальных листов назначений были проанализированы с помощью пакета программ Monitor (Quality Pharma Medtech AB, Vasteras, Sweden).

Выписанные врачами ЛС классифицировались, согласно анатомо-терапевтической химической классификационной системе (АТС), рекомендованной ВОЗ.

Потенциальные ЛВ классифицировались согласно Шведской системе, разработанной Sjoqvist Swedish Physicians Desk Reference. По этой системе, ЛВ были разделены на 4 уровня клинической значимости: тип А (клинически незначимые), тип В (клиническая значимость не установлена), тип С (потенциально клинически значимые) и тип Д (потенциально серьезные). Анализ данных по оценке влияния числа выписанных лекарственных средств и развитию лекарственных взаимодействий проводился по двум наиболее значимым и серьезным типам ЛВ: тип С, развитие которого может потребовать коррекции дозы и тип Д, при развитии которого требуется отмена препарата.

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 4 группы: 75-79 лет (группа сравнения), 80-84 года, 85-89 и старше 90 лет. По количеству выписанных препаратов были сформировано 7 категорий анализа: выписано 2-4 (reference group), 5-7, 8-10, 11-13, 14-16, 17-19 и ≥ 20 препаратов.

Использовался логистический регрессионный анализ для изучения ассоциации между количеством выписанных ЛС и потенциальными ЛВ (тип С и тип Д) после распределения данных по полу и возрасту. Результаты указаны в виде относительного риска (OR) с указанием 95% доверительного интервала.

Результаты исследования.

Характеристика больных по возрасту дана в табл. 1. Всего участвовало в исследовании 630 743 пациентов; средний возраст участников равнялся $82 \pm 5,3$ годам. Среднее количество лекарственных препаратов, выписанных на одного больного, составило $6,2 \pm 3,7$ лекарственных препаратов. Было показано, что наиболее часто пациентам назначались антигипертензивные препараты, β -адреноблокаторы (БАБ), петлевые диуретики, гипнотические/седативные ЛС, ненаркотические анальгетики и антипиретики.

У 26% пожилых пациентов было зарегистрировано одно и более потенциально клинически значимое ЛВ (тип С), у 5 % участников — одно и более потенциально серьезное ЛВ (тип Д). Наиболее частые потенциальные ЛВ представлены в табл. 2.

По результатам проведения регрессионного анализа была установлена ассоциация между количеством выписанных лекарственных препаратов и вероятностью развития у пациентов потенциального ЛВ, как типа С, так и типа типа Д (табл. 3). По мере увеличения возраста пациентов снижалась вероятность развития потенциального ЛВ типа Д (табл. 3) и увеличивалось количество

выписанных препаратов на одного пациента: 75-79 лет — 5.6 препаратов; 80-84 года — 6.1 препаратов; 85-89 лет — 6.7 препаратов; и старше 90 лет — 7.1 препаратов. Кроме того, было установлено, что вероятность развития потенциального ЛВ типа Д ниже у женщин, чем у мужчин (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика популяции пожилых пациентов по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Характеристика популяции	Число больных, (%)
Возраст:	
75-79 лет	224 935 (35.7)
80-84 лет	206 784 (32.8)
85-89 лет	131 874 (20.9)
старше 90 лет	67 150 (10.6)
Пол:	
мужчины	237 148 (37.6)
женщины	393 595 (62.4)
Количество выписанных препаратов:	
2-4	251 794 (39.9)
5-7	195 932 (31.1)
8-10	106 088 (16.8)
11-13	47 590 (7.5)
14-16	18 848 (3.0)
17-19	7 036 (1.1)
более 20	3 455 (0.5)

На рис. 1 показано преобладание потенциальных ЛВ типа С в общей популяции пожилых пациентов, принимавших участие в исследовании. Как видно из рисунка, наблюдается положительная корреляция между числом выписываемых препаратов и ростом показателя потенциальных ЛВ типа С: с увеличением количества выписываемых препаратов увеличивается и частота потенциальных ЛВ типа С. Однако по мере увеличения количества выписываемых препаратов, прирост потенциальных ЛВ типа С постепенно замедляется.

В то же время, по мере увеличения количества выписанных препаратов увеличивается вероятность развития потенциальных ЛВ типа Д (рис. 1).

Результаты исследования показали, что наблюдается достоверная зависимость между количеством выписанных ЛС и вероятностью развития ЛВ среди пожилых пациентов после распределения пациентов по полу и возрасту. Ранее высказывались предположения, что зависимость между количеством выписанных препаратов и вероятностью развития потенциальных ЛВ должна иметь экспотенциальный или линейный характер. На основании шведского исследования нельзя однозначно ответить на этот вопрос. Хотя, согласно полученным результатам, зависимость между количеством выписанных препаратов и частотой развития ЛВ типа С более похожа на линейную, а взаимосвязь между количеством выписанных препаратов и частотой развития потенциально серьезных ЛВ типа Д — на экспоненциальную.

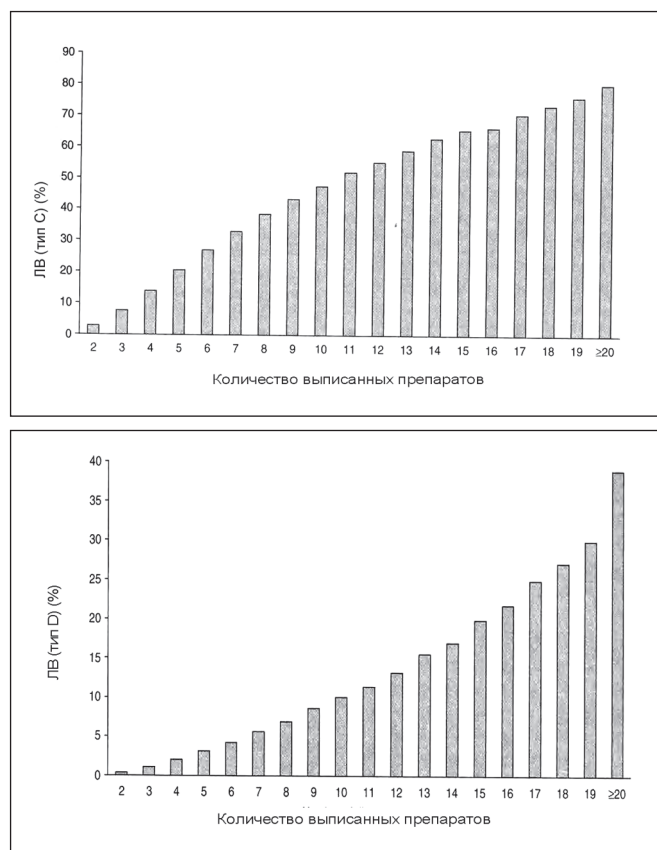


Рис. 1. Зависимость ЛВ типа С (верхний) и типа Д (нижний) количество выписанных препаратов в популяции пациентов старше 75 лет

Результаты шведского исследования подтвердили данные, полученные в предыдущих исследованиях, посвященных проблеме взаимодействия лекарственных средств. Основными препаратами, способными приводить к потенциально серьезным ЛВ типа Д по результатам проведенной работы, были названы ацетилсалициловая кислота (аспирин) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Кроме того, шведскими авторами было выявлено, что с увеличением возраста пожилых пациентов снижается вероятность развития потенциально серьезных ЛВ, эти же данные были ранее установлены рядом других исследователей. В нескольких исследованиях, которые не были сфокусированы исключительно на популяции пожилых пациентов, были получены противоположные результаты, что, вероятно, объясняется более разнородной популяцией и отсутствием стратификации данных по полу, возрасту и количеству выписанных препаратов.

Кроме того, было установлено, что у пожилых женщин наблюдалась меньшая вероятность возникновения серьезных ЛВ, чем у пожилых мужчин. Сходные данные также были получены в ряде других исследований.

Очевидно, что даже столь крупное исследование не может окончательно ответить на вопрос о

Таблица 2

Наиболее частые потенциальные ЛВ по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Тип ЛВ	Взаимодействие ЛС	Частота/на 1000 человек
Тип С (потенциально клинически значимые ЛВ)	Фуросемид+эналаприл	51
	Фуросемид+дигоксин	49
	Фуросемид+рамиприл	27
	Варфарин+парацетамол (ацетаминофен)	12
	Дигоксин+спиронолактон	12
Тип Д (потенциально серьезные ЛВ)	Аспирин (ацетилсалициловая кислота) +диклофенак	9
	Аспирин+напроксен	4
	Аспирин+ибупрофен	4
	Калий-сберегающие диуретики+препараты калия	4
	Аспирин+варфарин	4

влиянии количества ЛС на частоту возникновения ЛВ. Это связано, прежде всего, с тем, что в регистре отсутствуют данные о назначении пациентам препаратов растительного происхождения, о ЛС, которые используются в стационарах или в комнатах оказания медицинской помощи, что может приводить к недооценке влияния ЛС на развитие лекарственных взаимодействий. Кроме того, применяемый авторами метод предполагал анализ назначений медикаментозной терапии только за 3-месячный промежуток (октябрь — декабрь 2005), в то же время, многие препараты могли быть выписаны пациентам до сроков наблюдения (до октября 2005 года). Еще один недостаток работы заключается в том, что не отслеживалась отмена препаратов после их назначения и дозы назначаемых ЛС. И, наконец, тот факт, что препарат был выписан, еще не означает, что именно этот лекарственный препарат будет принимать больной.

Литература

1. Jackson, D.M. and Soothill, R., Is the Medicine Making You ill?, North Ryde, Australia, Angus & Robertson, 1989, px.
2. Эндрю Четли. Проблемные лекарства
3. Cummings, D.M. and Uttech, K.M., «Antibiotics for common infections in the elderly», Primary Care, Vol 17, No 4, Dec 1990, pp883-903.
4. Anon., «Elderly people: their medicines and their doctors», Drug and Therapeutics Bulletin, Vol 28, No 20, 1 Oct 1990, pp77-9.
5. Zazove, P., Mehr, D., et al., «A criterion-based review of preventive health care in the elderly: Part 2. A geriatric health maintenance program», Journal of Family Practice, Vol 34, No 3, 1992, pp320-47
6. Anon., Growing Opportunities for Geriatric Pharmaceuticals, New York, MIRC, 1989
7. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Nov;48(2): 133-43
8. von Euler M, Eliasson E, Ohlen G, et al. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006 Mar;15 (3):179-84
9. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother 2002 Sep;36(9):1331-6
10. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. Ann Emer Med 2001 Dec; 38 (6):666-71
11. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, et al. Drug-related admission to an Australian hospital. O Clin Pharm Ther 1994 Dec; 19 (6):341-7
12. Anon., «Prescriptions for profit», transcript of a television documentary broadcast on the Frontline programme on 28 Mar 1989, Boston, WGBH Transcripts, p29.
13. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. J Clin Pharm Ther 2005 Feb;30 (1):13-20
14. Astrand B, Astrand E, Antonov K, et al. Detection of potential drug interactions: a model for a national pharmacy register. Eur J Clin Pharmacol 2006 Sep;62 (9):749-56
15. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register Drug Safety, Vol 30, №10, 2007, 911-918

Таблица 3

Относительный риск развития потенциально клинически значимых ЛВ (тип С и тип D) среди пожилых по данным Шведского регистра выписанных препаратов

Характеристика популяции	Относительный риск (95% доверительный интервал)	
	Тип С	Тип D
Возраст (годы)		
75-79	Группа сравнения	
80-84	1.04 (1.02, 1.06)	0.90 (0.88, 0.93)
85-89	1.06 (1.05, 1.08)	0.83 (0.81, 0.86)
≥90	0.93 (0.92, 0.96)	0.75 (0.72, 0.78)
Пол		
мужчины	Группа сравнения	
женщины	1.00 (0.99, 1.01)	0.91 (0.89, 0.93)
Количество выписанных препаратов		
2-4	Группа сравнения	
5-7	4.00 (3.93, 4.07)	3.76 (3.60, 3.92)
8-10	8.29 (8.13, 8.44)	7.78 (7.45, 8.11)
11-13	13.59 (13.27, 13.90)	12.95 (12.38, 13.55)
14-16	20.47 (19.80, 21.16)	20.64 (19.60, 21.73)
17-19	30.17 (28.57, 31.86)	32.12 (30.12, 34.25)
≥20	45.62 (41.91, 49.66)	55.75 (51.59, 60.25)

Однако это крупномасштабное исследование, охватившее 2/3 пожилого населения Швеции, позволило научно подтвердить необходимость тщательного мониторинга фармакотерапии пожилых пациентов и пациентов старческого возраста в связи высокой вероятностью развития ЛВ. Именно в этих возрастных группах ЛВ становятся причинами госпитализаций, и, как было показано авторами, могут с высокой вероятностью приводить к развитию серьезных потенциально опасных состояний. Это диктует необходимость более внимательного отношения врачей при назначении большим количеством препаратов из групп риска по развитию ЛВ, что позволит улучшить качество медицинской помощи и снизить количество потенциально прогнозируемых ЛВ.

Об угрозах нового биологического оружия и биобезопасности России

Ю.А. Бобылов

г. Москва

В обеспечении национальной безопасности и обороны России есть своя *закрытая научная составляющая*, поскольку к такой проблеме имеют прямое отношение такие заказчики, как Минобороны (и его ГРУ) и ФСБ России. Это касается реализуемых в настоящее время медико-биологических программ. Также надо отметить, что в фундаментальной и прикладной науке (ФПНИР) всегда есть работы по новому научному заданию вне формального плана. Часто эти работы — «элитные» и закрыты для любого внешнего контроля.

Понятно, что у истоков возможных мировых биодиверсий могут стоять не только тайные преступные группировки, но и спецслужбы ряда «недружественных» государств.

1. Предпосылки к разворачиванию тайной биологической войны.

Общая мировая политическая и военная ситуация в мире резко обостряется. Россия уже не способна к мировому лидерству в военной сфере. Однако в противостоянии великих мировых стран и их конкуренции за владение ресурсами экономического развития существенных изменений, пожалуй, не произошло. Политика США, Евросоюза, КНР и др. в большей мере ориентируется на достижение мирового господства и масштабное использование в своих целях вооруженных сил.

По данным АРМС-ТАСС, военные расходы мира за 2007 год составили 1,066 трлн. долларов США. По сравнению с 2000 годом мировые военные расходы выросли почти вдвое (тогда они составляли 597 млрд. долларов США в текущих ценах). Американские расходы в 2007 году достигли отметки в 545,8 миллиарда долларов. За счет США среди регионов мира по этому показателю лидирует вся Северная Америка. Далее по уровню военных расходов идет Западная Европа — 182,2 миллиарда долларов США. На третьем месте Азиатско-Тихоокеанский регион с 175,3 миллиардами долларов США. На Ближнем Востоке ежегодно тратят на военные цели 42,7 миллиарда долларов, в странах бывшего СССР — 37,7 миллиарда, в Латинской Америке — 29,1 миллиарда, а в Африке — 18,3 миллиарда. Самые скромные

военные затраты у Восточноевропейского региона — 17,3 миллиарда долларов.

По официальной справке (начало 2006 г.) Госдепартамента США по выполнению договора «О сокращении стратегических наступательных вооружений», на первое января 2006 года на вооружении российской ядерной триады — РВСН, ВМФ и ВВС находились 4399 ядерных боеголовок, у США эта цифра достигает 5966 единиц. Соединенные Штаты превосходят Россию по количеству пусковых установок: 1225 против 1033.

Вместе с тем, возможная ядерная война между США и Россией, а также КНР, теряет свой смысл по ряду причин:

1) крупномасштабная ядерная война ведет к планетарной «ядерной зиме»;

2) при «локальной войне», по меньшей мере, до 2015 года, США при превентивном ударе все-таки рискуют получить в ответ от России или КНР «неприемлемый экономический ущерб»;

3) научно-технический прогресс в мире на ряде новых направлений, особенно в биологической науке, делают целесообразным войны «нетрадиционного типа» против прочего мира, включая и Россию.

Выживание ряда развитых стран мира, очевидно, уже не только «проблема» дипломатов и экологов, а ответственная миссия политиков «нового типа», военных и спецслужб таких стран.

В борьбе за мир и выживание развитых государств победит тот, кто в создании эффективной и «высокоточной» военной техники и наращивании военной мощи опирается на новейшие прорывные достижения фундаментальной и прикладной науки, кто сможет достичь значительного отрыва от других стран мира, неверно оценивших ход научно-технической революции и кто сегодня переходит к мобилизационной политике в реализации стратегически важных программ и проектов. В этом отношении идет переоценка роли нового биологического оружия, особенно того, что получило условное определение «генетическая бомба».

Новым для современной военной мысли является и **смена парадигмы современной войны**. При этом важнейшей целью становится завоевание новых

жизненных пространств (стран, регионов и даже континентов) и масштабное применение новых (неядерных) видов оружия массового уничтожения. *В этом отношении как бы повторяется эпоха колонизации XVI-XVIII веков.*

Появление новых планетарных угроз и возникающая дефицитность жизненно важных ресурсов экономического развития (например, энергии, пресной воды, экологически чистых продуктов питания и др.) меняет приоритеты в разработках современных вооружений и военной техники. Важной особенностью скорых войн будущего является их *«бесконтактный характер»*. В большинстве случаев вооруженные силы будут находиться в большом пространственном удалении от поражаемого противника. Наиболее ярким примером являются скорые «геофизические» войны, например, с использованием американской HAARP для наведения засух, ураганов, цунами и др.

В этих условиях военные и спецслужбы начинают пересматривать свое отношение к биологической войне.

2. Этика войны.

Надо отметить различные подходы наших ученых в оценках целесообразности и эффективности создания *биологического оружия*.

Химик и правозащитник Федоров Л. считает, что создание такого оружия (как и химического оружия) «очень плохое дело» и потому лучше бы «разоружение». Юрист-профессор из МВД Овчинский В. обеспокоен угрозами биотерроризма и призывает к развитию законодательной базы и сотрудничеству с Интерполом. Позиция **автора этой статьи** такова: биологическая (как и любая иная) война имеет свои исторические, геополитические и экономические причины. Традиционно проблемой возможной крупномасштабной биологической войны является достижение наибольших результатов при минимальных затратах (модели выбора решений: «затраты — результаты», «затраты — эффективность»).

Как известно, современная военно-инженерная мысль стремиться к разработке, производству и использованию «высокоточного оружия», в том числе и большой поражающей мощности для достижения заданных целей перехода к «устойчивому развитию».

Попробуем дать адекватную геополитическую оценку имеющейся в мире и в России военной техники и особенностей ее применения в современной войне.

А. Оружие, основанное на механических принципах (стрелковое оружие, самолеты, танки, боевые корабли, подводные лодки и др.), трудно отнести к оружию массового уничтожения (ОМУ), к которому

относится биологическое оружие нового поколения на генно-инженерной основе. Налицо наличие предела мощности такого механического оружия, хотя повышение точности его применения открывает дополнительный спрос на «механику».

Б. Химическое и токсинное оружие — не избирательно, трудно управляемо и наименее эффективно. Неслучайно д.х.н. Федоров Л.А. очень не любит такое оружие. Однако испытанная в России летом 2007 г. химическая «вакуумная бомба» большой поражающей способности с использованием нанотехнологий имеет большие военные перспективы и поступила на вооружение Минобороны России.

В. Мировая история нескольких последних десятилетий показала малую пригодность атомного и ядерного оружия для проведения многих военных акций. Главный недостаток этого разрушительного оружия (даже малой мощности) — тотальность разрушений и длительность загрязнения среды обитания человека опасными радиоактивными веществами. Более современные конструкции такого оружия («нейтронные» и «позитронные» бомбы) все еще носят характер экспериментальных образцов. Важно, что политики и военные обоснованно боятся разрушительных последствий его широкого применения.

Г. С учетом кризисных планетарных проблем и истощения ресурсов мирового развития на первый план выдвигается новое биологическое генно-инженерное оружие.

По своему — это «высокоточное оружие».

Суть скорых кардинальных нововведений в военном деле заключается в следующем: уже сделанные открытия в биологии и генетике, опирающиеся на новую технологическую базу, позволяют истреблять *живую силу потенциального противника в зависимости от цвета кожи и ряда других характерных признаков человеческих рас и крупных этносов.*

3. Нарастание биоугрозы для мира и России от США, которые лидируют в области молекулярной биологии и медицины.

Обратимся к итогам научно-технического прогресса в прошедшем 2007 г.

По мнению Дональда Кеннеди, главного редактора журнала Science (США), важнейшие естественно-научные достижения прошлого года касаются именно биологии, прежде всего — исследований генома человека. Так, опубликованные результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что между геномами представителей разных популяций и между геномами индивидов существует намного больше различий (до 0,5%), чем ранее предполагалось (0,1%) [1].

Наука развивается таким образом, что все новые технологии, и биотехнологии в том числе, по сути своей имеют двойное назначение. Те же генно-инженерные методы, которые позволяют создавать лекарства, могут быть применены для создания оружия. Прежде всего, это касается разработки биологического оружия. Особый интерес в научном отношении представляет биологическое оружие, которое может быть *этнически нацеленным* и *выбивать* даже отдельные группы среди популяций (например, в зависимости от пола, возраста, различных антропологических признаков, которые можно выявить путем анализа структуры ДНК, хранящей генетический код, по цвету кожи, разрезу глаз).

Новая программа «Протеом», по расшифровке и изучению назначения и взаимодействия белков не менее сложная, чем «Геном человека», и открывает путь к абсолютному оружию. В этой связи видный российский криминолог д.ю.н. *Овчинский В.* недавно дал совсем «черный» прогноз новых биоугроз: «возможность за любой выбранный срок — от нескольких часов до десятков лет — планомерно уничтожить любые человеческие популяции, заданные по ключевым генетическим признакам, не опасаясь при этом возможного ответного удара» [2].

По определению к.м.н., генерал-лейтенанта медицинской службы (в отставке), одного из руководителей ОАО «Биопрепарат» *Евстигнеева В.И.*: «Генетическое оружие — это разновидность биологического оружия, поражающее действие которого основано на использовании свойств генетически модифицированных микроорганизмов или специально сконструированных молекул нуклеиновой кислоты».

Так, проведенное в НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, генотипирование образцов ДНК пациентов по девяти маркерам генов, связанных с туберкулезом показало, что тувинцы и русские различаются по всем изученным маркерам генов, кроме одного. При этом вариант гена (SLC11A1*543N) у тувинцев встречается с частотой 0,139, что гораздо выше, чем в любой из всех изученных популяций мира. Для сравнения: у колумбийцев — 0,052, у китайцев — 0,019, а у башкир и вовсе 0,000. Такое высокое распространение патологической формы гена в Туве может быть причиной высокой частоты заболевания туберкулезом.

4. Войны нового типа.

Новый этап в развитии Цивилизации на Земле ставит вопрос о войнах нового типа.

Достижения в области военной биологии особо защищены и глубоко секретны, поскольку применение опасных биопрепаратов чаще всего осно-

вывается на спецоперациях и тайных диверсиях. Периодически становятся известны новые ранее секретные факты, в очередной раз заставляющие задуматься о прошлом, настоящем и будущем идущего научно-технического прогресса на этом направлении.

Вот текст одного из соответствующих сообщений о том, как ЦРУ оценивает угрозы принципиально нового биологического оружия [3]: «На закрытом семинаре, проведенном по инициативе ЦРУ, американские ученые предупредили управление о том, что вскоре на Земле появится принципиально новое биологическое оружие». Как сообщается в докладе ЦРУ, «эффекты искусственных вирусов и бактерий могут по тяжести превосходить любое известное на сегодняшний день заболевание». По прогнозам американских ученых, такие возбудители появятся уже через 10 лет.

Новое биологическое оружие сможет действовать очень избирательно — поражать только людей с определенным генетическим кодом. Кроме того, появится возможность создавать вирусы «замедленного действия». Например, как сообщается в докладе, при заражении у человека появляются лишь симптомы простудного заболевания, а при взаимодействии с определенными лекарствами наступает смерть.

Другие виды бактериологического оружия смогут противостоять всем видам антибиотиков и вызывать смертельную реакцию иммунной системы.

Помимо этого, как заявили ученые, новые вирусы и бактерии нельзя будет обнаружить традиционными методами».

Приведенная информация обсуждалась российскими экспертами.

В качестве иного примера из прошлой советской практики можно отметить факты, приведенные в книге д.х.н. *Федорова Л.А.* «Советское биологическое оружие: история, экология, политика» (М., 2006, 309 с.). В разделе 2.2.2 этой книги (с. 59-62) есть, например, данные о деятельности секретного военно-биологического центра Минобороны СССР бывшего 15-го управления Генштаба с условным наименованием «Свердловск-19». Именно в нем трудились такие «генералы биологической войны» как *Бургасов П., Евстигнеев В., Михайлов В., Огарков В., Харченко А.* Ныне — это Центр военно-технических проблем противобактериологической защиты Минобороны РФ, располагающий обширными специальными подземными производствами опасных биопрепаратов.

В апреле-мае 1979 года вследствие ошибок в обеспечении безопасности военно-биологических работ Свердловск-19 стал источником массовой

гибели жителей города. Штамм бактерии легочной сибирской язвы поражал в основном мужчин зрелого возраста. По мнению ряда экспертов, это уже было *биологическое оружие нового генно-молекулярного поколения*:

- оно поражало в основном мужчин;
- смерть к людям, глотнувшим смертельного аэрозоля, приходила по существу моментально;
- болезнь не поддавалась лечению;
- болезнь не распространялась от человека к человеку («тупиковая инфекция»).

К сожалению, советские биологи запоздали с созданием лечебной вакцины, что привело к большому человеческим жертвам.

Позже появилась информация, что первичный секретный штамм, якобы, был добыт советской разведкой в африканской расистской ЮАР. По версии, высказанной несколько лет назад бывшим министром здравоохранения СССР *Бургасовым Л.*, это была биодиверсия спецслужб США, поскольку, якобы, четыре вида обнаруженного вируса были не российского, а иного происхождения (Израиля и Канады). Террористическая акция была спланированной.

В 1992 году 15-е управление Генштаба, последним руководителем которого был генерал *Евстигнеев В.И.* (ныне один из руководителей ОАО «Биопрепарат»), упразднили, влив часть структуры в общую систему войск химической, радиационной и биологической защиты.

В настоящее время многими военными и биологами РФ признана поспешность и ошибочность этого решения.

5. Международные аспекты и контроль за биоугрозами.

По данным печати, основными **каналами инфицирования** со стороны биотеррористов является распространение:

- воздушным путем — 17%;
- через питьевую воду — 11%;
- через пищу — 15%;
- с помощью инъекций — 13%;
- через лекарства — 16%;
- прочие каналы — 28% [4].

Боевым биологическим агентом называется не всякий патогенный микроорганизм, а лишь микроб или вирус, обладающий целым рядом свойств и отобранный для целей бактериологической войны или террористических акций.

Важно понять различие между террористическим биопрепаратами, используемыми для разовых террористических актов отдельными физическими лицами или группой лиц и биологическим оружием. Смертоносные биопрепараты или токсины

могут рассматриваться в качестве биологического оружия, если они:

- разработаны и произведены по специальному военному (оборонному) заказу;
- имеют достаточную боевую эффективность и
- специально отобраны и могут быть доставлены для конкретной биологической атаки.

В далеком 1972 г. была принята международная **Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении**. К настоящему времени конвенция подписана 144 странами, из которых 18 документ не ратифицировали. С 1996 г. действует специальная Группа государств-участников конвенции для разработки дополнительного документа и поправок к конвенции.

Вместе с тем, разработка биологического оружия все же продолжается. Отчасти, такие разработки имеют характер «двойных технологий», важных, например, для поиска новых препаратов с целью лечения такой опасной болезни, как СПИД. При этом экспертами России, зафиксировано нежелание США прекращать работы в данном направлении или вводить особый международный контроль над соответствующими НИОКР.

Можно обратить внимание на усиление финансирования в США фундаментальной и прикладной биологической науки по линии Минобороны и Минэнерго США, что позволяет ряду крупных российских военных биологов сделать весьма пессимистические прогнозы. При этом на ряде направлений «количество» открытий и изобретений в США и, видимо, КНР уже перешло в новое «военно-биологическое качество».

Появление расового биологического оружия является крупнейшим революционным сдвигом в стратегии крупномасштабных военных действий.

По «бинарному» принципу секретные боевые агенты в виде различных пищевых и непищевых товаров могут использоваться при биодиверсиях по очереди: сначала — один биопрепарат, а через длительный интервал времени (до 1-3 лет) — другой биопрепарат, вступающий в биологическое (биофизическое, биохимическое и др.) взаимодействие с ранее использованным. Именно на этой основе в организме человека возникает третий смертоносный биопрепарат.

В ближайшие годы резко повышается роль национальных спецслужб для ведения тайных операций биологического характера на территории потенциального противника, но такие спецслужбы призваны одновременно осуществлять и защитные мероприятия.

Биологический терроризм менее опасен, чем тайные военные биодиверсии. В общем виде основ-

Таблица 1

Мировая наука, наукоемкий терроризм и борьба с ним

Действующие лица	Реализуемые задачи
1. Заказчики специальных исследований и разработок (политики, спецслужбы, военные)	Организация фундаментальных и прикладных исследований (в том числе в интересах обеспечения национальной безопасности)
2. Секретные проблемные научные лаборатории	Научные открытия и изобретения, первые опытные образцы для практического применения
3. Крупные коммерческие компании по производству продукции гражданского назначения	Прямое или косвенное конверсионное использование итогов секретных НИОКР для гуманитарных гражданских целей
4. Заказчики террористических акций (идеологизированные или мафиозные иностранные государства и международные криминальные группировки)	Приобретение особых геополитических преимуществ или крупных экономических благ в целях своего национального или корпоративного благополучия
5. Исследователи и разработчики наукоемких террористических акций	Тайное похищение или инициативное создание интеллектуального продукта для прямого или модифицированного террористического воздействия
6. Высококвалифицированные террористы-исполнители	Транспортировка и применение особой техники, технологии или материалов (в том числе биологического действия)
7. Полицейские структуры и национальные спецслужбы разведки и контрразведки	Проведение различного рода специальных операций, в том числе в защитных профилактических или наступательных превентивных целях
8. Военно-биологические и дипломатические министерства и ведомства	Проведение консультаций, разработка и принятие международных, региональных и национальных документов (соглашений, конвенций, законов и др.), организация мониторинга и контроля в области биологии и медицины «двойного назначения»
9. Футурологи, политологи и социологи	Разработка новой модели мирового общественного порядка и новой морали в рамках устойчивого развития и сохранения природной среды

ные особенности нарастания биоугроз в мире можно схематично охарактеризовать следующим образом (табл. 1).

В целом Европа отстает от США в области биотехнологий и есть большой вопрос, раскроет ли США свой защитных «биотеррористический зонтик» для большой Европы, в случае возможных расовых (этнических) биоатак со стороны ряда «желтых» арабских стран и террористических группировок, а также КНР и Японии.

6. Внутророссийские проблемы.

Ситуация в России требует «мобилизационных действий», в том числе со стороны научного медико-биологического сообщества.

По оценке ряда информированных экспертов, в том числе — ОАО «Биопрепарат», ситуация в России с уровнем обеспечения биобезопасности населения России — «критическая».

В ноябре 2007 г. руководство Российского союза промышленников и предпринимателей (РСПП) обратилось со специальным обращением к Правительству России. Почти 80% потребляемых в России лекарств ввозится из-за границы. *Эксперты заявляют об «угрозе национальной биологической безопасности»: если в результате каких-то событий Россия окажется отрезанной от производителей лекарств, в том числе «жизненно необходимых», восполнить их своими силами мы не в состоянии.* В 2006 г. в стране работало 560 фармацевтических производителей, но большинство крупных фармацевтических заводов контролируются иностранными инвесторами. Отечественные предприятия в большинстве представляют собой фасовочные фабрики, выпускающие однотипную, нередко устаревшую на десятилетия продукцию с низким лечебным эффектом [5].

Принимаемые медицинские и фармакологические Программы России не способны достичь нужных результатов к 2015 г.

Прогнозируемые геополитические и военные угрозы носят «невиданный характер», необычный даже для опыта и понимания секретных физиков, биологов и инженеров ВПК, информированных высокопоставленных работников внешней разведки и контрразведки РФ. Но диагностика проблем национальной безопасности и принятие решений является более простым делом, чем их решение в реальном мире.

Ситуация в мире напоминает «атомную», конца 40 — начала 50-х годов.

Можно привести «прорывные» примеры по созданию новой специальной техники в США.

Так, в 2007 г. Массачусетском технологическом институте разработан новый прибор для индикации патогенов в пробах воздуха [6]. Новый прибор носит название PANTHER (for PAtHogen Notification for THreatening Environmental Releases). В приборе используется технология CANARY (Cellular Analysis and Notification of Antigen Risks and Yields), запатентованная авторами в 2003 г. В ней используется эмиссия фотонов специфическими В-лимфоцитами при контакте с целевым патогеном. Созданная модель определяет 24 различных патогена, включая возбудителей сибирской язвы, чумы, натуральной оспы и туляремии. Время анализа составляет всего три минуты против 20 минут

у приборов, использующих иммунный анализ или ПЦР. Прибор размещен в корпусе объемом примерно 80 куб. дм, весит 18,5 кг и предназначен для стационарной установки в местах массового скопления людей. Лицензию на выпуск прибора получила в январе 2008 г. Innovative Biosensors, Inc. (IBI) of Rockville, Md. и продает его под названием BioFlash.

Известны другие технические разработки.

В ближайшие годы для России складывается новая военно-промышленная и геополитическая стратегия, требующая очередного асимметричного ответа. Об этом достаточно много написано не только в моих статьях в журнале «Мир и безопасность» (2006, № 2 и 2008 и № 4) и в публикациях («Военно-промышленный курьер», «Независимое военное обозрение», «Российское военное обозрение» и др., а также монографии «Генетическая бомба. Тайные сценарии биотерроризма» - М.: Белые Альфы — 2006 и 2008).

На мой взгляд, не следует переоценивать меры возможного международного сотрудничества по уменьшению угроз биотерроризма. Понятен упрек в адрес МИД России.

Одновременно важно проводить эффективную защитную национальную политику в этой сфере. Особое значение имеет для России активное развитие НИОКР в области молекулярной биологии и медицины, в том числе в интересах Минобороны России и спецслужб.

Выводы и рекомендации

1. Главный вывод из проведенного анализа: Россия должна пересмотреть свое отношение к участию в соответствующей Конвенции о запрещении разработок биологического оружия (1972 г.).

Как отмечается в соответствующих статьях и докладах, в последние годы было принято значительное количество международных конвенций, деклараций и резолюций, направленных на снижение биологических и биотехнологических угроз цивилизации.

Новые мировые условия требуют новых международных документов.

Хороший пример нового более адекватного поведения России в военной сфере — введение с 12 декабря 2007 г. моратория на участие России в европейском договоре с НАТО под сокращенным названием «ДОВСЕ». РФ официально вышла из Соглашения, подписанного в 1990 году по причине наращивания военной мощи НАТО у западных границ России. Мы готовы к продолжению переговоров, но уже на *новых принципах безопасности* для России.

Возможно, что даже следует выйти из действующей международной «Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении» (1972 г.).

Россия существенно снизила свой военно-биологический потенциал. Также есть видимые трудности в оборонном обеспечении страны своей биобезопасности перед лицом новых крупных научных достижений США и стран-членов НАТО, а также КНР. После 1972 г. геополитическая и военно-техническая ситуация в мире кардинально изменилась, что по многим позициям делает соответствующую Конвенцию «военно-биологической утопией».

Представляется, что *новое международное Соглашение* основной целью должно иметь не военные аспекты, а лишь усиление борьбы с мировым биотерроризмом с более активным участием национальных спецслужб.

2. Еще один важный стратегический вывод: Россия нуждается в ускоренном развитии биологии, медицины и биотехнологий, а российскому наукоёмкому ВПК должен быть придан новый «биологизированный» облик. Следует уточнить ряд новых направлений фундаментальной и прикладной биологической науки, на которые России должна направить крупные финансовые ресурсы (при стратегии «асимметричного» защитного ответа).

Необходимо уточнить Концепцию обеспечения биобезопасности России.

Целесообразно создание Федерального агентства по биотехнологии, крупной подведомственной государственной Госбиокорпорации (типа «Рорсанотеха»), а также ВНИИ биологической безопасности ФСБ России.

Очевидна необходимость по мобилизации «защитного» самосознания самих российских научных работников.

3. Наконец, следует подчеркнуть необходимость перестройки государственного управления экономикой России и ее научно-технического прогресса.

Впереди — сильный политический и оборонный централизм, ряд мер мобилизационной экономической политики. Эксперты по национальной безопасности вправе ждать *новых капиталоемких защит-*

Литература

1. <http://www.bio.su/page.php?id=9>
2. <http://www.bio.su/page.php?id=168>
3. Корреспондент.net от 17 Ноября 2003, 14:55
4. Жиганова Л.П. Биотерроризм и агротерроризм — реальная угроза безопасности общества // США и Канада: экономика, политика, культура», 2004, № 9
5. <http://www.bio.su/page.php?id=31>
6. <http://www.bio.su/page.php?id=138>

Диагностика и лечение хронического панкреатита

В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, В.В. Одинцов, А.И. Елизарова

Волгоградский государственный медицинский университет

Хронический панкреатит — хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости её протоков, склероз паренхимы и значительное нарушение экзо- и эндокринной функции.

Хронический панкреатит (ХП) — достаточно частое заболевание: в разных странах заболеваемость панкреатитом составляет 5–7 новых случаев на 100 000 человек населения. При этом за последние 40 лет произошел примерно двукратный прирост заболеваемости. Это связано не только с улучшением способов диагностики заболевания, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые, влияя на геном клетки, ослабляют различные защитные механизмы (способность трипсина к аутолизу, панкреатический ингибитор трипсина).

У взрослых жителей США алкоголизм служит самой частой причиной клинически выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, тогда как у детей ее причина чаще заключается в кистозном фиброзе. В других регионах мира ее этиология часто заключается в тяжелой форме белково-калорийной недостаточности питания. В таблице перечислены и другие причины экзокринной недостаточности железы, но они встречаются относительно редко.

Патогенез

Теория М. Богера (1984 г)

Под влиянием этиологических факторов развиваются дистрофические, а затем атрофические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК), снижение её регенераторных способностей (нарушение продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина).

Секретин регулирует объём панкреатического сока, количество в нём бикарбонатов, уменьшает дуоденальную моторику, моторику желудка, кишечника, снижает давление в ДПК и панкре-

Таблица
Причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы

I.	Алкоголь, хронический алкоголизм
II.	Кистозный фиброз
III.	Тяжелая форма белково-калорийной недостаточности питания на фоне гипо-альбуминемии
IV.	Новообразования поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки
V.	Состояние после резекции поджелудочной железы
VI.	Состояние после операции на желудке
	Субтотальная гастрэктомия с наложением анастомоза по Бильроту II
	Субтотальная гастрэктомия с наложением анастомоза по Бильроту I
	Стволовая ваготомия и пилоропластика
VII.	Гастронома (синдром Золлингера — Эллисона)
VIII.	Наследственный панкреатит
IX.	Травматический панкреатит
X.	Гемохроматоз
XI.	Синдром Швахмана (недостаточность поджелудочной железы и костного мозга)
XII.	Дефицит трипсиногена
XIII.	Дефицит энтерокиназы
XIV.	Изолированный дефицит амилазы, липазы или протеазы
XV.	Дефицит альфа1-антитрипсина
XVI.	Идиопатический панкреатит

атических протоках, снимает спазм сфинктера Одди.

Под влиянием дефицита секретина:

1. Повышается давление в ДПК;
2. Спазм сфинктера Одди;
3. Увеличивается давление в панкреатических протоках;
4. Снижается объём панкреатического сока за счёт жидкой части;
5. Снижение секреции бикарбонатов;
6. Сгущение панкреатического сока и повышение концентрации в нём белка;
7. Увеличение вязкости панкреатического сока, снижение скорости его оттока, что усугубляется спазмом сфинктера Одди.

Замедление оттока панкреатического сока в сочетании с повышением его вязкости и содержанием белка приводит к его преципитации, образуются белковые пробки, которые закупоривают различные отделы панкреатических протоков.

При значительном периодическом повышении секреторной деятельности поджелудочной железы (алкоголь, острая пища) первоначально возникает расширение протоков железы; в дальнейшем при сохранении секреторной деятельности панкреатический секрет выходит в окружающую межтканевую ткань, вызывая отёк поджелудочной железы. В условиях отёка в результате механического сдавления и нарушения трофики происходит атрофия ацинарных желёз с заменой их соединительной тканью (нетриптический вариант хронического панкреатита).

В некоторых случаях при наличии существенного препятствия оттоку панкреатического сока и усиленной секреторной деятельности ацинарных желёз происходит разрыв базальной мембраны ацинарных клеток с выходом в окружающую ткань ферментов (активация протеаз и ограниченное самопереваривание железы (триптическая рецидивирующая форма).

В патогенез хронического панкреатита имеет значение активация ККС, свёртывающей и фибринолитической систем (развитие тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушение микроциркуляции).

Патогенез хронического кальцифицирующего панкреатита

Хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП) составляет 50-95% всех форм, и ассоциируется с употреблением алкоголя. Патогенез связан с нарушением формирования растворимых белково-кальциевых ассоциатов. На самых ранних этапах формирования ХКП в протоках поджелудочной железы выявляются белковые преципитаты. Они представляют собой нерастворимый фибриллярный белок в сочетании с отложением кальция карбонатов. Этот белок выделен и назван литостатином. Он присутствует в панкреатическом соке здоровых людей. Его роль заключается в поддержании кальция в растворимом состоянии, ингибировании нуклеации, агрегации и образования нерастворимых кристаллов солей кальция.

При ХКП уменьшается возможность синтеза общего пула литостатина в условиях повышения потребности в нём.

Такие состояния возникают при усилении гидролиза белка в панкреатическом соке, индукции полимеризации белковых компонентов, увеличении секреции солей кальция.

Классификация

Марсельско-римская классификация (1988 г)

I. Хронический кальцифицирующий панкреатит. Наиболее частая форма заболевания. Наиболее частая причина — алкоголь. В результате воспаления и изменения структуры мельчайших протоков ПЖ происходит сгущение секрета с образованием пробок богатых белком и кальцием. В этом процессе важную роль играет понижение концентрации литостатина (белка, препятствующего камнеобразованию).

II. Хронический обструктивный панкреатит. Наблюдается при выраженных сужениях главного панкреатического протока или его крупных ветвей, либо фатерова соска. Причины развития: алкоголь, ЖКБ, травма, опухоль, врожденные дефекты. Поражение развивается дистальные места обструкции протока. Эпителий в месте обструкции протока сохранён.

Встречается нечасто.

III. Хронический фиброзно-индуративный (паренхиматозный, воспалительный) панкреатит. Характеризуется фиброзом, моноклеарной клеточной инфильтрацией и атрофией экзокринной ткани. Редкая форма.

IV. Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы.

Классификация Ивашкина В.Г. и Хазанова А.И., 1990 г.

I. По морфологии

- 1) Интерстициально-отёчный
- 2) Паренхиматозный
- 3) Фиброзно-склеротический
- 4) Гиперпластический (псевдотуморозный)
- 5) Кистозный

II. По этиологии

- 1) Билиарнозависимый
- 2) Алкогольный
- 3) Дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперлипидемия)
- 4) Инфекция (вирус гепатита В, ЦМВ)
- 5) Лекарственный
- 6) Идиопатический

III. По клиническим проявлениям

- 1) Болевой
- 2) Гипосекреторный
- 3) Астено-невротический (ипохондрический)
- 4) Латентный
- 5) Сочетанный

IV. По характеру клинического течения

- 1) Редко рецидивирующий

- 2) Часто рецидивирующий
- 3) С постоянной симптоматикой хронического панкреатита

В каждом случае указывается фаза заболевания:

- 1) Панкреатит лёгкой степени тяжести (I ст. заболевания — начальная)
- 2) Панкреатит среднетяжелого течения (II ст.)
- 3) Панкреатит тяжёлой степени (III ст. — терминальная, кахектическая).

При I ст. признаки нарушения внутри- и внешнесекреторной функции не выражены.

При II и III ст. имеются признаки нарушения внешне и/или внутрисекреторной функции (вторичный сахарный диабет).

При III ст. наблюдаются упорные «панкреатогенные» поносы, полигиповитаминоз, истощение.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется 3 основными синдромами:

- Болевой синдром;
- Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- Синдром инкреторной недостаточности.

Болевой синдром

Ведущий признак хронического панкреатита. Имеет многофакторный генез.

Наибольшее значение — внутрипротоковая гипертензия, некроз, воспаление, периневральные процессы, ишемия поджелудочной железы (результат окклюзии ветвей чревного ствола). При локализации воспалительного процесса в головке поджелудочной железы боли ощущаются в эпигастрии, преимущественно справа, в правом подреберье, иррадиация в область VI-XI грудного позвонка. При вовлечении тела поджелудочной железы боли локализуются в эпигастрии, при поражении хвоста — в левом подреберье, при этом боли иррадиируют влево и вверх от VI грудного до I поясничного позвонка.

При тотальном поражении поджелудочной железы боль локализуется по всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер.

Чаще всего боли появляются после обильной еды, особенно жирной, жареной, часто боли появляются натощак или через 3-4 часа после еды, что требует дифференциальной диагностики с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

При голодании боли успокаиваются, поэтому многие больные мало едят и худеют.

Существует определённый суточный ритм болей: до обеда боли беспокоят мало, после обеда усиливаются (или появляются) и нарастают к вечеру.

Боли могут быть давящими, жгучими, сверлящими, значительно выражены боли в положении лёжа и уменьшаются в положении сидя с наклоном туловища вперёд.

Боль при ХП имеет разнообразное происхождение: она может быть связана с нарушением оттока панкреатического сока, увеличением объема секрета поджелудочной железы, ишемией органа, воспалением перипанкреатической клетчатки, изменением нервных окончаний, сдавлением окружающих органов (желчных протоков, желудка, двенадцатиперстной кишки). В связи с этим первым шагом при ведении такого пациента является проведение тщательного обследования (ЭГДС, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование), которое может выявить некоторые осложнения панкреатита, например псевдокисты, стриктуры желчных протоков или заболевания, часто сочетающиеся с хроническим панкреатитом. После предварительного обследования следует назначить высокую дозу панкреатических ферментов.

Значительной проблемой в лечении ХП являются спастические расстройства.

Наибольшие сложности, как диагностические, так и лечебные, бывают связаны с дисфункцией сфинктера Одди (СО), прежде всего его гипертонией (ГСО). ГСО может иметь серьезные последствия для функционирования всей панкреатобилиарной системы. Например, у 77% больных с острым рецидивирующим панкреатитом повышено базальное давление в сегменте панкреатического протока СО. ГСО как панкреатической, так и билиарной систем условно разделяется на 3 группы по клинической картине (в соответствии с наличием «типичной» абдоминальной боли) и объективными признаками.

Расстройства панкреатического сегмента СО. Гипертонические расстройства СО в панкреатическом сегменте также разделяются на три типа: 1-й тип панкреатической дисфункции СО (определённый). К этой группе относятся больные с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом и/или типичными панкреатическими болями при повышении уровня амилазы/липазы в 2 раза выше нормы (выявляется при повторных обследованиях 2 раза или более), расширенным протоком поджелудочной железы (>5 мм) и увеличенным временем поступления секрета по панкреатическому протоку (> 10 мин). 2-й тип панкреатической дисфункции СО (предположительный). Больные из этой

группы имеют типичные панкреатические боли и 1 или 2 критерия из типа 1. 3-й тип панкреатической дисфункции СО (возможный). Больные этой группы жалуются на панкреатические боли, но не имеют каких-либо расстройств, подтвержденных объективно (вирсунгодискинезия).

Пациенты с 1-м типом расстройств СО имеют структурные нарушения самого сфинктера или зоны фатерова соска (например, склероз); у больных со 2-м и 3-м типом выражены также и так называемые функциональные нарушения СО.

Основная проблема дисфункции СО заключается в повышенной чувствительности стенки панкреатического и желчного протоков к изменениям объема и давления, предположительно из-за пониженной растяжимости стенки желчного протока или нарушений регуляции. Поскольку боль провоцируется приемом жирной пищи, больным целесообразно назначать соответствующую диету, что без медикаментозного лечения облегчает клиническую симптоматику у половины больных.

При пальпации живота определяются болезненные точки и зоны:

— Зона Шоффара — между вертикальной линией, проведенной через пупок и биссектрисой угла, образованного вертикальной и горизонтальной линиями, проходящей через пупок. Болезненность в этой зоне наиболее характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы.

— Зона Губергрица-Скульского — аналогична зоне Шоффара, но расположена слева (тело поджелудочной железы).

— Точка Дежардена — расположена на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной (головка поджелудочной железы).

— Точка Губергрица — аналогична точке Дежардена, но располагается слева.

— Точка Мейо-Робсона — располагается на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой рёберной дуги. Сзади данная точка проецируется в левый рёберно-позвоночный угол. Болезненность в этой точке характерна для воспаления хвоста поджелудочной железы.

— Точка Кача. В проекции левой прямой мышцы живота, на 5 см выше пупка.

— Точка Мале-Ги. Тотчас ниже рёберной дуги, вдоль наружного края левой прямой мышцы живота.

— Признак Грота — атрофия подкожной жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы.

— Симптом «красных капелек» — наличие красных пятнышек на коже живота, груди, спины.

Диспепсический синдром

Гиперсаливация, отрыжка воздухом или съеденной пищей, тошнота, рвота, отвращение к жирной пище, вздутие живота.

Похудание

Ограничение в еде + внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

Панкреатогенные поносы и синдромы мальабсорбции и мальдигестии

Характерны для тяжёлых и длительно существующих форм хронического панкреатита с выраженным нарушением внешнесекреторной функции (когда функциональная способность поджелудочной железы (10% от исходной).

Поносы обусловлены нарушениями выделения ферментов поджелудочной железы и кишечного пищеварения.

Ненормальный состав химуса раздражает кишечник и вызывает появление поноса. Характерно выделение большого количества зловонного кашицеобразного кала с жирным блеском (стеаторея) и кусочками непереваренной пищи.

Основные причины стеатореи:

- Деструкция ацинарных клеток поджелудочной железы и уменьшение синтеза и секреции панкреатической липазы.
- Обструкция протоковой системы и нарушение поступления панкреатического секрета в ДПК.
- Снижение секреции бикарбонатов протоковыми клетками железы и уменьшение рН содержимого ДПК и денатурация при этих условиях липазы.
- Преципитация желчных кислот в связи с уменьшением рН в ДПК.

При тяжёлых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции и мальдигестии, что приводит к снижению массы тела, сухости кожи, полигиповитаминозу, обезвоживанию, электролитным нарушениям, анемии, в кале обнаруживаются крахмал, непереваренные мышечные волокна.

Инкреторная недостаточность Пальпация поджелудочной железы

Поджелудочная железа прощупывается у 50% больных в виде горизонтального, уплотненного тяжа, резко болезненного на 4-5 см выше пупка или 2-3 см выше большой кривизны желудка.

Клиническая картина в зависимости от формы

Выделено 5 основных клинических вариантов хронического панкреатита:
Отёчно-интерстициальный вариант (подострый)

По выраженности клинических симптомов болезнь приближается к острому панкреатиту, но в целом заболевание продолжается более 6 месяцев, причем после первой атаки определяются остаточные явления. Кроме интенсивных болей, обычно отмечается тошнота и нередко рвота. У большинства пациентов определяется болезненность в проекции ПЖ. У 80-90% больных повышается активность амилазы в моче, сыворотке крови.

При УЗИ и КТ определяются умеренное увеличение размеров ПЖ и неоднородность ее структуры за счет наличия участков пониженной и повышенной плотности. Вследствие отёка собственно железы и паренхиматозной клетчатки (изменения окружающей клетчатки — результат воспалительной инфильтрации), контуры поджелудочной железы визуализируются нечётко, структура её представляется неоднородной, встречаются участки как повышенной, так и пониженной плотности; отмечается неоднородная эхогенность. По мере стихания обострения размеры железы становятся нормальными, контуры чёткими. В отличие от острого панкреатита, часть морфологических изменений остаётся стабильной (в большей или меньшей степени сохраняются участки уплотнения железы). У 10% больных изменений при УЗИ и КТ не обнаруживается. Изменения системы протоков при этой форме не выражены.

Паренхиматозный (рецидивирующий)

Характеризуется значительной продолжительностью заболевания, чередованием периодов обострения и ремиссии. Обострения возникают часто (иногда несколько раз в год. Частота их обычно связана не с грубыми изменениями протоков ПЖ, а с повторением алкогольных и пищевых эксцессов. Клинические проявления менее выражены, чем при интерстициальном ХП, и не столь значительно. Болевой синдром в период обострения выражен не резко, амилазный тест оказывается положительным реже и уровень повышения амилазы меньше.

У ряда больных имеются признаки внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, полифекалия), которые легко купируются ферментными препаратами.

По данным УЗИ и КТ, контуры и размеры железы мало изменены, структура ее относительно однородна, равномерно и умеренно уплотнена.

Изменений протоков нет. Этот наиболее часто встречающийся (более чем у 50% больных) клинический вариант сравнительно редко (у 10-12%) приводит к развитию осложнений. Если действие этиотропных факторов прекращается, то прогноз благоприятный.

В период ремиссии у некоторых больных могут возникать боли в животе.

Фиброзно-склеротический (индуриативный)

Анамнез продолжительный (более 15 лет). У большей части (практически у всех) больных диспепсический и особенно болевой синдромы значительно выражены и достаточно стабильны, относительно небольшое и постоянное повышение активности амилазы в сыворотке крови и моче не соответствует выраженности этих синдромов. Обязательно наличие внешнесекреторной недостаточности. Болевой синдром плохо поддается лекарственной терапии.

Почти у всех больных имеются нервно-психические нарушения. Исчезает грань между обострением и ремиссией.

Амилазный тест отрицательный.

По данным УЗИ и КТ, ПЖ не увеличена, а у части больных уменьшена. Она теряет характерную конфигурацию, наблюдается ее диффузное или локальное значительное уплотнение с наличием кальцинатов различных размеров. Контуры чёткие, неровные. Нередко визуализируется расширенный проток ПЖ, может наблюдаться выраженный перипанкреатит.

Фиброзно-склеротический вариант встречается примерно у 15% стационарных больных ХП. У 50% развиваются осложнения. Течение заболевания упорное.

Часты осложнения: головка — нарушение пассажа желчи; в хвосте — нарушение проходимости селезёночной вены и подпечёночная форма портальной гипертензии.

Кистозный

Встречается в 2 раза чаще, чем гиперпластический. Обострения частые и не всегда имеют видимую причину. Из клинических особенностей можно отметить выраженный в период обострения болевой синдром, явления общей интоксикации и самую выраженную из всех вариантов ХП гиперамилазему. В значительной части случаев удается пальпировать болезненную или чувствительную ПЖ.

Образование мелких (диаметром до 15 мм) стабильно определяемых при УЗИ кист на фоне ХП придает определенное своеобразие клинической

картине, что позволяет его выделить как особый вариант. При УЗИ и КТ чаще определяется увеличение ПЖ, выраженная неровность ее контуров с наличием небольших полостных структур, как правило, заполненных жидкостью. У значительной части пациентов крупные протоки ПЖ расширены. Этот вариант встречается у 6-10% стационарных больных. У 60% развиваются осложнения.

Гиперпластический (псевдотуморозный)

Заболевание протекает длительно (более 10 лет). Значительная выраженность болевого синдрома, нередко наблюдающееся уменьшение массы тела, неравномерное локальное увеличение ПЖ, выявляемое при пальпации, служит основанием для того, чтобы заподозрить карциному железы. Именно с таким диагнозом больные чаще всего поступают в стационар.

Амлазный тест положителен у 50%.

При УЗИ и КТ обнаруживают выраженное увеличение какого-либо отдела, чаще головки. Контур ее в этой зоне неровные и нечеткие. Структура пораженного отдела достаточно пестрая, очаги пониженной плотности с мелкими псевдокистами вкраплены в зоне значительного уплотнения ткани железы.

Нередко визуализируется расширенный крупный проток железы. Расширение и концентрическое сужение крупного протока подтверждает при ЭРХГ.

Этот вариант наблюдается у 4-6% больных. В части случаев заболевание протекает с незначительно или умеренно выраженными клиническими проявлениями, у 70% развиваются осложнения.

Осложнения хронического панкреатита

- Холестаз (желтушный и безжелтушный);
- Инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, перитониты, септические состояния);
- кровотечения (эрозивный эзофагит, синдром Мэллори-Вейса, гастродуоденальные язвы);
- Подпечёночная портальная гипертензия;
- Тромбоз портальной и селезеночной вен;
- Выпотной плеврит;
- Обструкция ДПК;
- Гипогликемические кризы;
- Рак поджелудочной железы;
- Панкреатический асцит;
- Абдоминальный ишемический синдром.

Кисты и псевдокисты к осложнениям не относятся (имеется «кистозный» вариант ХП, за исключением больших кист).

Диагностическая оценка

В отличие от больных с рецидивирующим острым панкреатитом сывороточные уровни амилазы и липазы обычно не повышены. Повышение уровней билирубина и щелочной фосфатазы может указывать на холестаз вследствие хронического воспаления ткани вокруг общего желчного протока. У многих больных нарушена толерантность к глюкозе, у некоторых повышается уровень глюкозы в крови натощак.

Классическая триада: кальциноз поджелудочной железы, стеаторея и сахарный диабет, обычно позволяет поставить диагноз хронического панкреатита и экзокринной недостаточности железы, но она определяется менее чем у $\frac{1}{3}$ больных с хроническим панкреатитом. В соответствии с этим часто приходится проводить инкубационный тест, например на стимуляцию секретина, результаты которого отклоняются от нормы при утрате железой более 70 % экзокринной функции. Примерно у 40 % больных с хроническим панкреатитом нарушается всасывание кобаламина (витамин B_{12}), корригируемое приемом ферментов поджелудочной железы. Обычно заметно усиливается выведение жиров с фекалиями, что также может быть уменьшено после приема ферментов железы. Количество в них более 9,5 % типично для панкреатогенной стеатореи. В этом случае показано проведение тестов с бентиромидом и на экскрецию с мочой D-ксилозы, так как первый при этом становится аномальным, а второй не изменяется. Снижение в сыворотке уровня трипсина свидетельствует об экзокринной недостаточности железы.

Типичным рентгенологическим признаком хронического панкреатита служит рассеянный кальциноз железы, указывающий на серьезные нарушения и исключающий необходимость проведения секретинового теста. Наиболее частой причиной кальциноза бывает алкоголь, но ею могут стать также тяжелая форма белково-калорийной недостаточности питания, гиперпаратиреоз, наследственный и посттравматический панкреатит и опухоли островных клеток.

Ультрасонография, КТ и ЭРХПГ помогают диагностировать болезни поджелудочной железы. В дополнение к исключению псевдокист и рака сонография позволяет выявить кальциноз или расширение протоков железы при хроническом панкреатите. Компьютерная томография также повышает возможности диагностики, но в настоящее время в связи с доступностью более предпочтительна сонография. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография представляет собой единственный неоперативный метод обследования, позволяющий непосредственно визуа-

лизировать проток поджелудочной железы. При алкогольном панкреатите с его помощью выявляют псевдокисту, не замеченную при ультрасонографии или КТ.

Лечение

Консервативная терапия ХП заключена в следующих основополагающих задачах:

1. Купирование болевого статуса и предотвращение последующего развития отечно-интерстициальной стадии панкреатита во избежание хирургических осложнений.
2. Уменьшение интоксикации, приводящей к мультиорганным повреждениям.
3. Устранение экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ.
4. Создание функционального покоя ПЖ и подготовка органа к функциональным нагрузкам
5. Предотвращение рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе.

Купирование боли является наиболее важной задачей в лечении ХП и опирается на следующие основополагающие мероприятия: исключение алкоголя, лечебное питание, заместительная терапия ферментными препаратами, не содержащими желчных кислот, назначение блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы, антацидных препаратов, связывающих в двенадцатиперстной кишке желчные кислоты, а также применение анальгетиков, спазмолитиков и нейролептиков. Основной задачей лечения хронического панкреатита является снижение внешнесекреторной функции ПЖ, так как ведущая роль в патогенезе обострения и формирования клинических симптомов и осложнений принадлежит повреждающему действию собственных протеолитических ферментов (трипсиногена, химотрипсина, проэластазы и фосфолипазы А), что ведет к отеку ПЖ с последующим развитием коагуляционного некроза и фиброза.

Для устранения болевого статуса назначают препараты анальгезирующего и спазмолитического действия: 50% раствор анальгина и 2% раствор папаверина по 2 мл или 5 мл баралгина внутримышечно в сочетании с антигистаминными препаратами. Отсутствие эффекта в течение 3-4 часов является показанием к внутривенному назначению нейролептиков: 2,5-5 мг дроперидола вместе с 0,05-0,1 мг фентанила. Выраженный болевой приступ, не купирующийся вышеперечисленными препаратами, требует подключения наркотических средств.

Ингибирующее действие на панкреатическую секрецию оказывает трипсин, который инак-

тивируя холецистокинин-рилизинг-фактор, блокирует продукцию холецистокинина, являющегося основным стимулятором секреции ПЖ. Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете двенадцатиперстной кишки должно составлять 150-300 мг в течение 1 часа. Содержание липазы, играющей не менее важную роль в ингибировании секреции ПЖ, для обеспечения гидролиза нейтрального жира должно быть не менее 20000 ЕД.

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности — холецистокинина и секретина. С этой целью применяют блокаторы протонной помпы; учитывая, что различные поколения этих препаратов оказывая сходный эффект имеют разную динамику и продолжительность действия, предпочтение отдается омепразолу, лансоприду. Продолжение приема блокаторов секреции является основным в реабилитационном периоде и отмена этих препаратов должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия больного.

Необходимо помнить о том, что на протяжении всего периода обострения рН желудка должна быть не ниже 4,0; это контролируется проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, и при значениях рН желудочного ниже данного уровня целесообразно назначение H_2 -блокаторов: зантак (ранитидин) 50-100 мг — 4 раза/сут или квамател (фамотидин) 20 мг — 4 раза/сут.

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавления секреции гастрина), является подкожное введение синтетического аналога соматостатина — октреотида по 100 мкг 3 раза в сутки в течение первых 5 дней. Однако сроки и дозы введения зависят от тяжести процесса, эффективности и переносимости препарата. Возникновение побочных эффектов вследствие резкого подавления функциональной активности железы, таких как резкое вздутие живота, послабление стула, следует купировать ферментными препаратами и уменьшением дозы октреотида или его отменой.

При обострениях ХП тяжелой степени, сопровождающихся выраженной гиперферментемией и наличием мультиорганных поражений, используют антиферментные препараты, однако их эффективность весьма сомнительна; большинс-

тво проводимых исследований не подтвердили их терапевтического эффекта. Однако необходимо помнить о возможности назначения препаратов группы ингибиторов протеаз, к которым относятся трасилол, контрикал, гордокс и др. Их вводят внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы или 0,9% NaCl: трасилол в дозе 100000 ЕД/сут, контрикал до 40000 ЕД/сут, гордокс до 100000 ЕД/сут.

В качестве дезинтоксикационной терапии и предупреждения гиповолемического шока при тяжелых обострениях в течение первых дней необходимо введение жидкости (3 л/сут и более): полиглюкин (400 мл/сут), гемодез (400 мл/сут), 10% раствор альбумина (100 мл/сут), 5-10% раствор глюкозы (500 мл с адекватным количеством инсулина).

Значительное место в лечении ХП отводится пищеварительным ферментам, основным компонентом которых является экстракт ПЖ — панкреатин, содержащий протеазы (в основном трипсин), липазу и амилазу. Липаза участвует в гидролизе эмульгированного желчью нейтрального жира (преимущественно в двенадцатиперстной кишке, в тонкой кишке ее активность резко снижается). Протеазы расщепляют белки на аминокислоты; трипсин, в большей степени представляющий протеазы в панкреатине, по принципу обратной связи участвует в регуляции панкреатической секреции. Амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки. Препараты панкреатина не оказывают влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но снижают секрецию панкреатического сока. Панкреатические ферменты назначают для купирования боли и в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной панкреатической недостаточности. При попадании ферментов ПЖ (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстную кишку по принципу отрицательной обратной связи снижается панкреатическая секреция и внутрипротоковое давление, и, соответственно, купируется болевой синдром. Кроме того, симптоматический эффект ферментативных препаратов объясняется нормализацией пищеварения в тонкой кишке, которое страдает при внешнесекреторной недостаточности. Регуляция функции ПЖ, осуществляемая панкреатическими ферментами, лежит в основе лечения как значительных нарушений процесса пищеварения и образования панкреатического сока, так и для их профилактики.

Ферментные препараты, в зависимости от комбинации входящих в их состав компонентов, можно разделить на несколько групп:

1. экстракты слизистой оболочки желудка — действующим веществом является пепсин (абомин, пепсидил, ацидинпепсин);

2. панкреатические ферменты, в состав которых входит амилаза, липаза и трипсин (креон, панкреатин, мезим-форте, панкурмен, трифермент, пангрол);
3. препараты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, геми-целлюлозу (фестал, дигестал, панстал, энзистал);
4. комбинированные ферменты: комбицин — панкреатин и экстракт рисового грибка; панзинорм-форте — липаза, амилаза, трипсин, химотрипсин, холевая кислота и гидрохлориды аминокислот; панкреофлат — панкреатин и диметикон;
5. ферменты, содержащие лактазу (лактараза).

Все препараты вышеперечисленных групп содержат ферменты ПЖ, но в связи с различным фармакокинетическим действием они не являются взаимозаменяемыми и имеют четкие показания к применению. Необходимо учитывать, что ферментные препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику желчного пузыря, увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого с последующим развитием осмотической и секреторной диареи. Метаболизируясь в печени, они повышают ее функциональную нагрузку, а в деконъюгированном состоянии желчные кислоты повреждают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Как нами отмечено выше использование препаратов этой группы нежелательно у больных ХП.

Выбор препарата для лечения ХП прежде всего должен быть основан на следующих показателях:

- содержание липазы на один прием пищи до 30000 ЕД, т.к. при панкреатической недостаточности в первую очередь нарушается переваривание жиров;
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком, т.к. липаза и трипсин, входящие в их состав, быстро теряют активность (при pH<4 и pH<3 соответственно), и до попадания в 12-перстную кишку может разрушаться до 92% липазы;
- малый размер гранул, наполняющих капсулы, т.к. одновременная эвакуация препарата с пищей происходит при размере его частиц не более 2 мм;
- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препарата.

Средством, удовлетворяющим этим требованиям и используемым в последнее время, является высокоактивный полиферментный препарат в виде минимикросфер (Креон), покрытый кисло-

тозащитной (энтеросолюбильной) оболочкой, а также панцитрат.

Наиболее частой причиной отсутствия эффекта ферментной терапии является инактивация препаратов в двенадцатиперстной кишке из-за закисления ее содержимого, что ведет к усиленной секреции желчи и панкреатического сока, к увеличению в ее просвете жидкости и, следовательно, снижению концентрации ферментов. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их прием с антацидами, содержащими гидроокись алюминия (маалокс, дайджин и др.) по 1 дозе за 15 минут до и через 1 час после еды или H_2 -блокаторами. Применение карбоната кальция и окиси магния чаще приводит к увеличению стеатореи.

При выборе концентрации активности ферментов, входящих в состав препарата, необходимо руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о нарушении экзокринной функции ПЖ, а соответственно степень экзокринной недостаточности ПЖ.

Необходимо учитывать наличие нарушений моторики желчного пузыря, стабилизация которой обеспечит нормальный пассаж секрета ПЖ. Гипермоторные нарушения требуют назначения спазмолитиков — дюспаталин, бускопан, но-шпа, галидор и др.

Среди миотропных спазмолитиков заслуживает внимание мебеверин-гидрохлорид (Дюспаталин), который блокирует натриевые каналы клеточной мембраны миоцита и препятствует развитию спазма, с другой стороны, мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным кальцием, препятствуя развитию атонии.

Интересен тот факт, что Дюспаталин в 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди. Кроме того, он не оказывает влияния на мускариновые рецепторы, в связи с чем отсутствуют такие побочные эффекты, как сухость во рту, нарушение зрения из-за спазма аккомодации, тахикардия, задержка мочи, а также не вызывает гипотонии.

При гипомоторных нарушениях применяют прокинетики — эглонил, цизаприд, домперидон в терапевтических дозах до периода стабилизации моторики. Отток желчи и панкреатического секрета может быть затруднен вследствие воспаления большого дуоденального соска, что требует назначения антибактериальной терапии с назначением полусинтетических пенициллинов, препаратов тетрациклинового ряда, цефалоспоринов, макролидов, выделяющихся в достаточных концентрациях с желчью. Показаниями для проведения антибактериальной терапии при ХП являются обострения, протекающие по типу ост-

рого панкреатита, микробная контаминация в тонкой кишке и наличие инфекции в билиарной системе. Подбор препарата, дозы и продолжительности лечения определяют индивидуально с учетом микрофлоры, вызвавшей гнойные осложнения.

Обострение ХП при наличии инкреторной недостаточности также требует коррекции: необходимо подключение дробной инсулинотерапии с введением инсулина короткого действия в зависимости от уровня гликемии, количества вводимой глюкозы, потребления углеводов и других факторов. Существуют данные, что у больных с вторичным сахарным диабетом на фоне ХП отмечается улучшение состояния при назначении заместительной терапии ферментами ПЖ. Это выражается в стабилизации уровня глюкозы крови и/или нормализации уровня жирорастворимых витаминов, гликозилированного гемоглобина, улучшения показателей индекса массы тела.

Показаниями к хирургическому лечению ХП являются: боль, не купирующаяся другими способами; кисты и абсцессы ПЖ, стриктуры или обструкция желчных протоков, двенадцатиперстной кишки, окклюзия селезеночной вены и кровотечение из варикозных вен, свищи ПЖ с развитием асцита или плеврального выпота; подозрение на развитие рака ПЖ.

При выборе схемы лечения ХП необходим индивидуальный подход в каждом отдельно взятом случае с учетом степени экзокринной недостаточности, оцениваемой по данным эластазного теста, копроскопии, лабораторно-инструментальным исследованиям и клинической картины. От адекватности назначенной терапии и выполнения больным предписанных врачом рекомендаций зависит прогноз течения болезни.

При компенсации хронического процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение 5 лет больные ХП могут быть сняты с диспансерного наблюдения. Это, как правило, относится к больным, с так называемыми, вторичными ХП, если устранена их причина (холелитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка и др.). Больные ХП с экскреторной и инкреторной недостаточностью, перенесшие оперативное вмешательство на ПЖ подлежат пожизненной (бессрочной) диспансеризации.

Успешно применяется методика дифференцированного этапного лечения больных ХП по системе стационар — санаторий — поликлиника, дающая выраженный терапевтический эффект. Длительное наблюдение за больными, получившими этапное восстановительное лечение, показало в последующем уменьшение количества дней временной нетрудоспособнос-

ти и числа обострений за год, а также уменьшение средней продолжительности одного случая обострения ХП. Улучшению результатов лечения способствуют повторные направления на курортное лечение 2-3 года подряд. В фазе полной ремиссии больные ХП могут быть направлены на курорты с питьевой минеральной водой и лечебной грязью.

Санаторно-курортное лечение, являясь средством активной восстановительной неспецифической терапии, играет большую роль в системе лечебных и реабилитационных мероприятий у больных ХП. Однако до настоящего времени многие врачи чрезмерно осторожны в отношении лечения курортными и физическими факторами больных ХП в фазе неполной ремиссии.

Со списком литературы можно ознакомиться у автора статьи:
Скворцов Всеволод Владимирович, ltitan@mail.ru.

Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздражённой кишки

В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, А.И. Елизарова, Е.М. Скворцова

Волгоградский государственный медицинский университет

Синдром раздраженной кишки описан в 1892 г. английским клиницистом *W. Osler* (под названием «слизистого колита»), который выделил основные проявления болезни и обратил внимание на то, что они чаще наблюдаются у пациентов со склонностью к истерии и депрессии. Термин «раздраженный кишечник» появился в литературе в 1930-х годах. До этого его проявления назывались по-разному: синдром раздраженной толстой кишки, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, невроз кишечника, слизистая колика, спастический колит, функциональная колопатия, нервная диарея.

В 1988 г. в Риме прошло совещание Международной группы по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. На совещании, получившем название «Римские критерии СРК», официально был утвержден термин «синдром раздраженного кишечника», дано его определение и разработаны критерии постановки диагноза. В 1999 г. критерии были дополнены и приняты «Римские критерии СРК II» (*Thompson W. G. et al., 1999*). «Римские критерии II» включают следующие рубрики:

С. Функциональные кишечные расстройства

С1. Синдром раздраженного кишечника

С2. Функциональный метеоризм

С3. Функциональные запоры

С4. Функциональная диарея

В настоящее время диагноз синдрома раздраженного кишечника классифицируется в МКБ 10-го пересмотра:

K58. Синдром раздраженного кишечника

K58.0. Синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9. Синдром раздраженного кишечника без диареи

K59. Другие функциональные кишечные нарушения

K59.0. Запор

K59.1. Функциональная диарея

K59.2. Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицированная в других рубриках

F. Weber и *R. McCallum* в 1992 г. предложили классификацию, согласно которой в соответствии с преобладающим симптомом заболевания выделяют три основных варианта:

1) протекающий с преобладанием боли в животе и метеоризма;

2) протекающий с преобладанием диареи;

3) протекающий с преобладанием запора.

В зависимости от выраженности симптомов, течения заболевания, психосоциального анамнеза, личностных особенностей, частоты обращаемости к врачу, особенностей самооценки, пациентов разделяют на 2 группы: «не пациенты» и «пациенты» с СРК.

Наибольшую по численности группу больных — 85–90% составляют «не пациенты», т.е. лица, которые:

1) никогда не обращались к врачу по поводу симптомов СРК и/или

2) однажды обратившись и пройдя обследование и лечение, более к врачам не обращаются.

Эти больные хорошо приспосабливаются к своему заболеванию, учатся сосуществовать с ним и самостоятельно справляться с симптомами болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни; они ведут себя как практически здоровые люди — отсюда и название группы.

Вторую, небольшую по численности, 10–15%, составляют так называемые «пациенты» с СРК. Это лица длительно и тяжело болеющие, часто обращающиеся к врачам разных специальностей, трудно поддающиеся лечению, подвергающиеся частым инвазивным диагностическим процедурам и даже оперативным вмешательствам. Показано, что эти пациенты имеют отягощенный психосоциальный анамнез (физические, сексуальные домогательства, фатальные жизненные потрясения), сопутствующую психопатологию и

Таблица 1

Римские критерии СРК

Сочетание	
<i>Боли или дискомфорт в животе, которые:</i> • проходят после акта дефекации • связаны с изменениями частоты стула (запорами, поносами или их чередованием) • связаны с изменениями консистенции стула	<i>Два или более следующих симптома на протяжении 1/4 этого времени:</i> • изменения частоты стула (чаще чем 3 раза в день или реже чем 3 раза в неделю) • изменение формы кала (жидкий, твердый) • изменения акта дефекации • императивные позывы • чувство неполного опорожнения • дополнительные потуживания, усилия • выделение слизи • метеоризм/вздутие живота

нуждаются в лечении у психоневролога. Качество жизни таких больных страдает, трудоспособность снижена, ведут они себя как больные, страдающие тяжелым органическим заболеванием при удовлетворительном общем состоянии, хорошем внешнем виде и отсутствии признаков прогрессирования болезни.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность СРК составляет 14–24% у женщин и 5–19% у мужчин; около 40% больных в возрасте от 35 до 50 лет. Примерно 2/3 больных не обращаются за медицинской помощью, но СРК является причиной 12% случаев обращения к врачам общей практики и 28% случаев обращения к гастроэнтерологам.

Патогенез

Патогенез СРК окончательно не изучен. В его развитии придают значение нарушению двигательной активности и чувствительности (висцеральная гипералгезия) желудочно-кишечного тракта. Высказано предположение о роли воспалительных клеток в патогенезе заболевания. Стрессовые гормоны, выделяющиеся в состоянии тревоги, могут вызвать освобождение некоторых цитокинов, включая интерлейкины 1 и 6, и повышенную воспалительную реакцию на обычные стимулы, такие как пища или легкие инфекции. Четкой корреляции между выраженностью воспалительной реакции и симптомов пока не обнаружено, противовоспалительные средства при синдроме раздраженного кишечника неэффективны. Большую роль играют психопатологические нарушения. Такие пациенты склонны к истерии, депрессии, тревоге, преувеличению собственных симптомов, канцерофобии и активно реагируют на стрессогенные факторы окружающей среды.

Клиническая картина

Диагностика синдрома строится на клинической оценке жалоб больного в их соответствии с критериями Мэннинга, Римскими критериями I и II.

Анамнез заболевания дает важную информацию для диагностики СРК. При наличии синдрома раздраженной кишки только анамнез позволяет получить информацию, необходимую для постановки правильного диагноза, поскольку у таких пациентов не выявляется никаких изменений, ни при объективном обследовании, ни при лабораторных и инструментальных исследованиях.

Абдоминальная боль является обязательным компонентом клинической картины СРК. Она имеет широкий спектр интенсивности — от лёгкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интен-

сивной постоянной схваткообразной боли и даже нестерпимой острой боли, имитирующей клиническую картину «острого живота».

Как правило, боль локализуется внизу живота, чаще в левой подвздошной области, но может отмечаться практически в любом отделе. Боль носит рецидивирующий характер, периоды обострения связаны с нарушением диеты, стрессом, переутомлением.

Для больных с СРК характерно появление боли сразу после еды. На фоне появления боли отмечается вздутие живота, метеоризм, усиление перистальтики кишечника, диарея или урежение стула. Боли стихают, как правило, после дефекации и отхождения газов и не беспокоят по ночам. Характерно, что при СРК болевой синдром не приводит к значительной потере массы тела и развитию синдрома нарушенного всасывания (СНВ).

Одной из частых жалоб является ощущение вздутия и распираания живота, увеличения его размеров, появление слышимого урчания и повышенного газоотделения (флатуленции). Эти симптомы возникают сразу после еды одновременно с появлением болей.

К вспомогательным симптомам, помогающим диагностировать СРК и определять клинический вариант его течения, относят симптомы нарушения пассажа кишечного содержимого и акта дефекации.

Вспомогательные симптомы СРК

1. Три и менее актов дефекации в неделю;
2. Три и более актов дефекации в день;
3. Твёрдый или овечий кал;
4. Неоформленный или водянистый стул;
5. Дополнительные усилия при дефекации;
6. Срочные акты дефекации;

7. Чувство неполного опорожнения кишечника;
8. Пассаж слизи с калом;
9. Чувство переполнения, вздутия живота, урчание.

Критерии классификации больных

1. СРК с преимущественно диареей: один или более симптомов из группы 2, 4 или 6. Отсутствие 1, 3 или 5.
2. СРК с преимущественно запорами: один или более симптомов из группы 1, 3 или 5. Отсутствие 2, 4 или 6.

Помимо нарушений, свойственных СРК, у пациентов часто возникают жалобы на головные боли (по типу мигрени), ощущение кома при глотании, чувство неудовлетворенности вдохом, невозможность спать на левом боку, нарушения мочеиспускания (синдром раздраженного мочевого пузыря), сна. У 30-40% больных наблюдается сочетание клиники СРК с симптомами функциональной диспепсии (ощущением тяжести и переполнения в подложечной области после еды, тошнотой, отрыжкой, изжогой), причем эти симптомы могут становиться ведущими, оттесняя на задний план клинические проявления СРК.

Все многообразные желудочно-кишечные и внекишечные жалобы у больных СРК можно разделить на 3 группы:

1. Около 50% больных имеют негастроэнтерологические симптомы, вегетативные и неврологические нарушения — головную боль, боли в поясничной области, мигрень, чувство кома в горле, кардиалгию, похолодание конечностей, бессонницу, частое мочеиспускание, никтuriю, дисменорею, эректильную дисфункцию, утомляемость.
2. Более 80% пациентов отмечают симптомы сочетанной патологии ЖКТ — чувство тяжести в эпигастрии, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу, тяжесть и боли в правом подреберье, горечь во рту и др., которые чаще всего бывают обусловлены сочетанной функциональной патологией пищеварительного тракта — неязвенной диспепсией, билиарной диспепсией, дискинезией пищевода.
3. У 15-30% больных, чаще из группы «пациентов» с СРК, наблюдается яркая симптоматика психоневрологических расстройств: депрессия, тревожный синдром, фобия, истерия, панические атаки, ипохондрия.

Характерными признаками СРК являются также длительный (в течение многих лет) анамнез заболевания, изменчивый характер жалоб, четкая связь периодов ухудшения самочувствия с нервно-

психическими факторами. Важным дифференциально-диагностическим отличием служит отсутствие каких-либо клинических симптомов в ночное время.

Одним из первых вопросов, который рекомендуют задавать больным с синдромом диареи — бывает ли диарея ночью. СРК — единственное из заболеваний кишечника, при котором жидкий стул в ночное время отсутствует.

При обследовании больных с СРК обращает на себя внимание несоответствие между многообразием жалоб и хорошим состоянием больных.

Тщательное внимание необходимо обращать на наличие или отсутствие так называемых «симптомов тревоги» (примеси крови в кале, лихорадки, анемии, немотивированного похудения, повышения СОЭ), обнаружение которых заставляет думать об органическом заболевании. Но наличие симптомов «тревоги» не исключает у больного возможности сопутствующего СРК.

СРК может быть и у лиц старше 50 лет, но требуется обязательное инструментальное обследование с целью исключения ишемического поражения кишечника, эндокринных заболеваний. Кроме того, у больных старших возрастных групп следует учитывать продолжительность болезни. СРК может продолжаться много лет, но в отличие от других болезней симптомы раздраженного кишечника с годами не прогрессирует.

Диагностика

Процесс диагностики синдрома раздраженного кишечника протекает в пять этапов:

- на I этапе ставится предварительный диагноз;
- на II — выделяется доминирующий симптом и соответственно клиническая форма синдрома;
- на III — исключаются симптомы «тревоги» и проводится дифференциальный диагноз;
- на IV этапе завершается скрининг органического заболевания при выполнении диагностических тестов, которые включают клинический и биохимический анализы крови, копрологическое исследование с анализом кала на яйца глистов, ФГС, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, фиброколоноскопию и ирригоскопию;
- на V этапе назначают первичный курс лечения не менее чем на 6 недель, по результатам которого вновь пересматривают диагноз.

При эффективности лечения может быть выставлен окончательный диагноз синдрома раздраженного кишечника, при неэффективности — проводится дополнительное обследование.

Дифференциальный диагноз

Диагноз СРК является диагнозом исключения. Больные предъявляют жалобы, которые могут сопровождать течение и прогностически неблагоприятных органических заболеваний, исключив которые, врач может остановиться на диагнозе функционального заболевания.

Прежде всего, при дифференциальном диагнозе следует исключить раздражение кишечника, причиной которого является хроническое нарушение диеты и прием лекарств. К пищевым раздражителям относятся жирная пища, алкогольные напитки, кофе, газообразующие продукты и напитки, обильная еда, изменения привычного питания в путешествиях. Среди лекарственных препаратов раздражают кишечник слабительные, антибиотики, препараты калия, железа, желчных кислот, калия, мизопростол.

Физиологические состояния женщин — предменструальный период, беременность, климакс могут протекать с симптомами СРК. Длительное психоэмоциональное и интеллектуальное напряжение, испуг, волнение могут привести к развитию признаков СРК, которые быстро проходят после отдыха и разрешения стрессовой ситуации.

Органические заболевания кишечника — колоректальный рак, полипоз, дивертикулез, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, кишечные инфекции, паразитарные инвазии, синдром короткой тонкой кишки, долихосигма обязательно входят в круг диагностического поиска.

Нейроэндокринные опухоли ЖКТ (гастроинтомы, карциноидный синдром), на начальных стадиях могут протекать под маской диарейной или болевой формы СРК. Гинекологические болезни (эндометриоз и пластический рубцовый перитонит) могут иметь типичную для синдрома раздраженного кишечника клиническую картину. Среди эндокринных заболеваний чаще тиреотоксикоз и сахарный диабет с автономной диабетической энтеропатией протекают по типу диарейной формы СРК.

Лечение

Состоит из двух этапов — первичного курса и последующей базовой терапии. Продолжительность первичного курса лечения составляет не менее 6-8 недель, базовой терапии — 1-3 месяца.

Меры психосоциальной адаптации. Следует акцентировать внимание пациентов на нормальных показателях исследований и подчёркивать важность отсутствия патологических нарушений для прогноза заболевания. Врач должен информи-

ровать больного о сущности заболевания и ознакомить с прогнозом.

Нередко приходится проводить консультации с психиатрами, неврологами для подбора адекватной психотропной терапии.

Диетотерапия. Назначают диету исключения, не содержащую кофеин, лактозу, фруктозу, сорбитол, уксус, алкоголь, перец, копчености, а также продукты, вызывающие чрезмерное газообразование. Больным с СРК показана диета, богатая пищевыми волокнами, особенно при преобладании запоров. Смешанные и нерафинированные источники пищевых волокон (хлеб из муки грубого помола, фруктовые соки, вареные овощи) более предпочтительны, чем только добавка отрубей. Суточный объем потребляемой жидкости должен быть не менее 1,5 л.

Нередко «не пациентам» с СРК достаточно бывает психосоциальной поддержки и соблюдения диетических рекомендаций: им не требуется медикаментозной терапии.

Первичный курс лечения больных с последующей переоценкой диагноза является ключевым моментом диагностики СРК.

Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка правильности постановки диагноза СРК. В результате лечения больной должен убедиться, что его состояние улучшается или хотя бы не ухудшается.

Лечение больных с преобладанием болей

Назначаются препараты спазмолитического действия (миотропные спазмолитики или М-холиноблокаторы).

Бускопан — антихолинэргическое средство с выраженным спазмолитическим действием, назначается по 10-20 мг 3-4 раза в день.

Дицетел (пинаверия бромид) — по механизму действия относится к селективным блокатором кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника, у 90% больных обеспечивает эффективное спазмолитическое действие, купирует боли в животе, уменьшает выраженность метеоризма. Назначается по 50 мг 3-4 раза в день.

Дебридат (тримебутин малеат) — агонист опиатных рецепторов, относится к группе эндогенных пептидов — энкефалинов, которые обладают сродством к энкефалиновым рецепторам, участвующим в механизме регуляции моторики органов пищеварения. Универсальный препарат, облегчающий боли и нормализующий кишечную моторику, как при диарее, так и при запорах. Назначается по 100-200 мг 3 раза в день.

Эффективными при СРК являются такие миотропные спазмолитики, воздействующие на гладкую мускулатуру ЖКТ, как мебеверин (по 200 мг 2 раза в сутки, утром и вечером) и спазмомен

(отилония бромид), назначаемый по 1 таб. 2-3 раза в день.

При интенсивной абдоминальной боли, даже при наличии ранее установленного диагноза СРК исключают симптомы «острого живота» по результатам осмотра, пальпации, исследования крови (лейкоциты, СОЭ), УЗИ, обзорной рентгенографии брюшной полости, после чего возможно применение парентеральных спазмолитических препаратов (бускопана, платифиллина).

Лечение больных с преобладанием диареи

Препаратом выбора для лечения диарейной формы СРК признан имодиум (лоперамида гидрохлорид). У 50% больных симптомы уходят после приёма первой дозы препарата, и у 87% — через 12-24 часа от начала лечения.

Имодиум относится к агонистам μ -опиатных рецепторов. Особенностью действия препарата является подавление быстрых пропульсивных сокращений кишечника, что ведёт к замедлению продвижения каловых масс. Это сопровождается снижением пассажа жидкой части химуса, способствует повышению абсорбции жидкости и электролитов. Имеется блокирующее действие имодиума на кальциевые каналы миоцитов, что усиливает подавление моторики.

К другим механизмам действия имодиума относится снижение восприимчивости прямой кишки к растяжению, что позволяет повысить порог восприятия боли, устранить тенезмы. Имодиум повышает тонус анальных сфинктеров, что способствует улучшению контроля актов дефекации.

При хронической функциональной диарее у больных с СРК начальная доза имодиума для взрослых составляет 2-4 мг (1-2 капсулы). Поддерживающая доза не должна превышать максимально допустимую суточную дозу, которая составляет для взрослых 16 мг (8 капсул). При этом стул должен быть не более 3-х раз в день. При отсутствии стула и нормальном стуле в течение 12 часов лечение следует прекратить.

Имодиум Плюс — комбинированный препарат, в состав которого добавлен симетикон — вещество, устраняющее метеоризм (боли, колики в животе, чувство распирания, вздутия и урчание), что особенно важно при СРК. Благодаря синергизму действия Имодиум Плюс обеспечивает:

- более быстрое наступление эффекта, чем традиционный Имодиум;
- более быстрое комплексное устранение симптомов, связанных с метеоризмом;
- защиту слизистой кишечника благодаря обволакивающему действию симетикона.

Препарат Имодиум-Плюс рекомендуется применять в начальной дозе для взрослых 2 табл при максимальной суточной дозе 4 табл.

Если у больного наблюдается незначительное по сравнению с обычной увеличение частоты стула, возможно применение адсорбентов — карбоната кальция, активированного угля, диоктаэдрического смектита (смекты) по 3 г в день в виде суспензии). Однако антидиарейное действие этих препаратов наступает только через 3-5 дней.

При сочетании болевого синдрома с диареей больным из группы «пациентов» при наличии психопатологических расстройств назначение трициклических антидепрессантов и анксиолитиков, таких как мапротилин в дозе 50 мг 3 раза в день или амитриптилин 10-25 мг 2 раза в день. Это может существенно облегчить абдоминальную боль и сопутствующую ей диарею.

Применение антибиотиков в лечении диареи при СРК противопоказано, использование эубиотиков бесполезно, поскольку эффект препаратов этой группы у больных с СРК в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях оказался аналогичным действию плацебо.

Лечение больных с преобладанием запоров

Если обогащение рациона балластными веществами оказалось недостаточным, прибегают к назначению слабительных препаратов, среди которых лучшим образом зарекомендовали себя лактулоза, пикосульфат натрия, магниевое молочко, форлакс или фортранс по 1-2 пакетика в день.

При упорных запорах следующим шагом к нормализации стула может быть присоединение прокинетики, в первую очередь координакса (цизаприда) в дозе 10 мг 3-4 раза в день. Назначения солевых слабительных средств следует избегать, т. к. они могут усиливать болевой синдром при СРК. При дисбиозе назначается соответствующая терапия.

Неудовлетворительные результаты лечения вызывают необходимость использовать дополнительные методы лечения — лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, ИРТ, гипнотерапию, методы, основанные на принципе обратной биологической связи (biofeedback) и групповых межличностных методов лечения в специально созданных школах и клубах для больных с СРК.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Течение болезни хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее. СРК не осложняется кровотечением, перфорацией, стриктурами, свищами, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции. Риск развития воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака у больных синдромом раздраженного кишечника такой

же, как и в общей популяции. Это определяет тактику наблюдения пациентов и отсутствие необходимости в частых колоноскопиях. Врач должен знакомить пациентов с особенностями прогноза болезни, что будет улучшать их психосоциальную адаптацию.

Вместе с тем, нарушается трудоспособность больных. Как причина временной нетрудоспособности в мире диагноз синдрома раздражен-

ного кишечника выходит на второе место после ОРЗ/ОРВИ. У больных СРК число обращений к врачу и продолжительность временной нетрудоспособности за год в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц. Качество жизни «пациентов» с синдромом раздраженного кишечника в отношении питания, сна, отдыха, сексуальной активности, семейного и социального положения значительно снижается.

Литература

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. — М.: МИА. — 2001.
2. Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. — М.: Медицина, 1998.
3. Ивашкин В.Т. Синдром раздражённой кишки. Практическое руководство для врачей. — М.: РГА, 1999.
4. Краткое руководство по гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести». — 2001.
5. Шентулин А.А. Синдром раздражённой кишки: современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — №5
6. Bonapace C., Mays D. The effect of mesalamine and nicotine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Ann. Pharmacother.*, 1997, 31 (7-8), 907–913.
7. Cohen R., Hanauer S. Immunomodulatory agents and other medical therapies in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1995, 11, 321–330.
8. Collins S. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand. J. Gastroenterol.*, 1992, 192, S1–2–S105.
9. Drossman D., Whitehead W., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*, 1997, 112, 2120–2137.
10. Dusheiko G., Main J., Thomas H. et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J. Hepatol.*, 1996, 25 (5), 591–598.
11. Hanauer S. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334 (13), 841–848.
12. Hanauer S., Schulman M. New therapeutic approaches. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1995, 24, 523–540.
13. Malchow H., Ewe K., Brandes J. et al. European Cooperative Crohn's Disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984, 86, 249–266.
14. Maxwell P., Mendall M., Kumar D. Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 1997, 350, 1691–1695.
15. Mulder C., Tytgat G. Topical corticosteroids in inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1993, 7, 125–130.
16. Sandborn W. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis.*, 1995, 1, 48–63.
17. Spencer C., McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs*, 1995, 50 (5), 854–872.
18. Spirt M. Antibiotics in inflammatory bowel disease: new choices for an old disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 974–978.
19. Summers R., Switz D., Sessions J. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979, 77, 847–869.
20. Thompson W., Creed F., Drossman D. et al. Functional bowel disease and functional abdominal pain. *Gastroenterology Int.*, 1992, 5, 75–91.

Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума

А.С. Акопян, М.В. Корякин

Республиканский центр репродукции человека, г. Москва

Осложнения артериальной гипертензии (АГ), начинающие проявлять прямую зависимость с уровня АД 115/75 мм рт. ст., на протяжении многих десятилетий являются ведущей причиной смертности среди всех причин смерти, в России устойчиво превышая половину всех ее случаев, что составляет более миллиона жизней ежегодно.

Пожалуй, ни одному патологическому состоянию из болезней человека не посвящено такого количества программ, контролируемых испытаний и исследований, факторных анализов, «двойных», «слепых», рандомизированных, «доказательных», «многоцентровых», не организовано столько профессиональных сообществ и национальных регистров, не говоря уже о сотнях монографий и научных статей, публикуемых ежегодно. В многочисленных международных и отечественных рекомендациях по АГ, основанных на «стратификации факторов риска», низкая эффективность контроля АД на популяционном уровне обуславливает рассуждения на эту тему в основном в тональности разочарования и надежды. Артериальная гипертензия, без сомнения, является ведущей медико-социальной проблемой современности, роль которой в смертности и инвалидизации людей продолжает расти, несмотря на огромное внимание, уделяемое этой проблеме научным сообществом, практическими врачами и органами власти.

На фоне роста знаний и успехов в области фармакологии и терапии АГ, частота достижения целевого АД сегодня в США и европейских странах стабилизировалась на 25-34%, в России 1990-х гг. составляла — у мужчин 5,7%, у женщин — 17,5%, уменьшаясь с возрастом [20, 22]. Согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (проект) в России в 2006 г. этот показатель несколько улучшился (21,5%) [20, 21, 28]. По всей видимости, именно в этих пределах можно говорить о границе популяционных возможностей безусловно сегодня доминирующей медикаментозной терапии гипертензивных состояний.

Недавнее исследование, проведенное *Kearney и соавт.* показало, что АГ присутствует у 26% взрослой популяции, а число лиц с гипертензией в мире в 2002 г. составило 972 млн., а к 2025 г. ожидается 1,6 млрд. [7, 40]. Сегодня известно, что снижение диастолического АД на 5, 7,5 и 10 мм рт. ст. сопровождается уменьшением относительного риска развития мозгового инсульта на 34, 46 и 56%, соответственно, а также коронарного атеросклероза на 21, 29, 37,5%, соответственно. Снижение систолического АД всего на 2 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска смерти от инфаркта миокарда на 7%, от инсульта — на 10%. Снижение же АД на 20/10 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в среднем в два раза [43].

Исторически диастолическому АД придавалось большее значение как предиктору cerebro-васкулярных и сердечных осложнений, что отражалось на организации основных исследований, посвященных лечению АГ. Под это влияние в свое время попали и мы, сконцентрировавшись на преимущественной коррекции диастолического АД, предполагая, что ее величина косвенно определяет основную зону интереса урологов — периферическое сопротивление и тканевую перфузию, а систолическое давление — в основном показатель функции сердца, которое само «разберется» с какой частотой ему работать. Впоследствии оказалось, что медикаментозная коррекция систолического АД достижима даже труднее, чем диастолического, да и последнее корректируется неудовлетворительно.

Данные эпидемиологических исследований до и после 1990-х годов подтверждают, что как диастолическое, так и систолическое АД независимо и линейно связаны с риском инсульта мозга, коронарных и почечных осложнений. Большинство случаев инсульта были зарегистрированы у больных с пограничной или мягкой АГ (от транзиторных ишемических атак до геморрагии). Сегодня известно, что уровни как систолического, так и диастолического АД коррелируют с развитием и прогрессированием почечной недостаточности,

причем уровень систолического АД является даже более значимым фактором риска поражения почек [31].

Заболевание почек как причина АГ указывает в пределах различий до 100 раз — от 0,3 до 30%. В последнее время наиболее реальными цифрами признаются 3-5%. В большой степени диагноз зависит от случайного фактора — профессиональной специализации врача. Из числа больных, госпитализированных по поводу АГ, лишь в 1-3% случаев ее причиной является вазоренальное поражение. Столь широкий диапазон мнений в констатации нефрогенного характера АГ создает неизбежную путаницу не только в формулировании диагноза, но и в подходах к лечению. Чаще всего это заканчивается эмпирическим подбором комбинаций гипотензивных препаратов и их дозировки без патогенетического осмысления механизмов АГ, т.к. «по конституции советский человек имеет право иметь несколько болезней сразу».

Система кровообращения и теории АГ

История изучения гипертонической болезни (ГБ) и АГ в целом представляет собой смену блестящих парадигм, каждая из которых отражала современный для своего периода уровень представлений об этиологии и патофизиологии АГ. Без преувеличения, симфоничность и логику патофизиологии формирования, прогрессирования, стабилизации и существования АГ можно назвать «музыкой медицины» — сложным и гармоничным каскадом взаимодополняющих теорий, моделей и концепций метаболизма в красоте их пространственно-временной совокупности как в целом, так и вокруг каждого из системообразующих факторов АГ.

Одним из важнейших проявлений АГ является нарушение структуры и функции «органов-мишеней», к которым относятся: головной мозг, сердце, сосуды, почки. Из них головной мозг и сердце относятся к центральным, а сосуды и почки — к периферическим органам регуляции кровообращения. При гиповолемии, шоке, геморрагии, сердечной недостаточности кровотоки перераспределяются за счет спазма периферии с целью сохранения минимального уровня перфузионного давления, достаточного для выживания мозга, сердца и легких в условиях катастрофы (кризиса) любого происхождения. При перфузионном давлении менее 80 мм рт. ст. почка, как основной орган периферической регуляции кровотока закономерно прекращает осуществлять свою фильтрационную функцию.

С чувством глубокого уважения к основоположникам, кратко отметим основные теории формирования АГ:

I. **Нейрогенная концепция** формирования АГ (внешние условия и образ жизни, хронический стресс, Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников, 1930-40-е гг.);

II. Концепция нарушенного **водно-солевого обмена** (роль почек, задержка натрия и воды А. Гайтон, «соляная теория», 1970-е гг.);

III. **«Мембранная теория»** АГ (Ю.В. Постнов, С.Н. Орлов, генетически обусловленный дефект плазматических мембран, нарушение транспорта кальция, 1960-е гг.);

IV. **Генетическая теория** АГ (экспериментальная модель генетически обусловленной АГ, К. Аoki, 1960-х гг.);

V. **«Рениновая» теория первичной АГ** (V. Vertes, H. R. Brenner, J. H. Laragh 1970-1980-е гг.); VI. Синтетическая **«мозаичная» теория АГ** (АГ — компенсация снижения перфузии тканей вследствие

влияния восьми. (В последние 20 лет выявлено более 20 «кандидатных» генов, в том числе ген ангиотензина II как генетического маркера различных вариантов ремоделирования миокарда, ген альдостерон — синтетазы, NO — синтетазы, гаптоглобина и др., экспрессия которых определяет функциональную активность гуморальных систем **основных факторов** — нервного, гуморального, реактивности, объема, сердечного выброса, эластичности, диаметра просвета сосудов, вязкости крови — «восьмиугольник Пейджа», 1970-е гг.) [7]).

К «мозаичной» теории, сторонниками которой сегодня являются большинство клиницистов, примыкает концепция сердечно-сосудистого континуума [37], предлагающая рассматривать механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний через непрерывную совокупность связанных между собой и одновременно действующих процессов на общей патофизиологической базе (нейро-эндокринная регуляция, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сердца и сосудов, тромбозы и т.д.). Привлекательным в «мозаичной» теории является то, что на каждый из этих восьми факторов можно целенаправленно воздействовать разными инструментами.

В основе наших взглядов лежит привлекающая своей простотой **механистическая концепция** взаимоотношений «констрикции» и «объема» вне симптомов сердечной недостаточности: **АД в конечном итоге зависит от «размера» артериального русла (ложа) и количества жидкости его заполняющего.** Отсюда АГ удобно подразделять на ренин- и объемзависимую (конгестивную) [42, 47].

Интегративная функция системы кровообращения может реализоваться только за счет ее транспортной функции. Кроме необходимого уровня компрессии внутри замкнутой и иерархической системы кровообращения, этой же системой обеспечивается постоянство внутренней

среды организма — его водный, электролитный и температурный гомеостаз. Если рассматривать кровь только как механическую среду, не выполняющую специфических биологических функций, то процесс перемещения крови по системе кровообращения, составляющий суть гемодинамики, определяется не только пропульсивной способностью сердца и функциональным состоянием кровеносного русла, но и реологическими свойствами самой крови. Такой подход, при котором кровь представляется как сплошная среда — континуум, допустим лишь до тех пор, пока объем крови, который мы рассматриваем, или сосуд, по которому она течет, много больше размеров составляющих элементов крови. Учитывая, что кровь имеет предел текучести, она может быть отнесена к нелинейно-вязкопластичным средам [18]. Считается, что цельная кровь обладает, по меньшей мере, двумя основными реологическими свойствами — вязкостью и пластичностью и, следовательно, может быть отнесена к классу неньютоновских жидкостей. Вязкость как свойство, присущее всем жидкостям, проявляется лишь в движущейся среде и только тогда, когда имеется перемещение слоев жидкости относительно друг друга. Для неньютоновской жидкости характерно наличие переменной вязкости, зависящей от скорости ее деформации [18]. Логика медикаментозного лечения предполагает приоритет снижения вреда сложившейся ситуации и ее фиксации в этом состоянии как можно дольше, а не комплексной коррекции гемодинамики с целью достижения «конгруэнтности» ее подсистем. На практике такой подход «выливается» в общую неэффективность, даже несмотря на существенные достижения фармакологии и фармакотерапии.

Компульсивно-компрессионная функция сосуда в основном связана с эластичностью его стенки, вне сокращения миокарда самостоятельно не реализуется. Изменения в стенке сосудов при АГ типичны, в зарубежной литературе обозначаются термином «ремоделирование» — гипертрофия и относительное уменьшение внутреннего диаметра сосуда [25, 35]. В русском звучании «ремоделирование» несет определенную позитивную тональность предполагаемого смысла «реваскуляризации», хотя фактически полностью соответствует процессам дезорганизации, гиалиноза, дегенерации, склерозирования и пролиферации хорошо описанных в большом числе фундаментальных исследований [10, 30].

С точки зрения системного подхода кровообращение нужно рассматривать как саморегулирующуюся иерархическую систему, дезорганизация которой, что и характерно для сложных систем, наступает в случаях, когда **одна из подсистем начинает развиваться или выживать за счет другой.**

Дискоординация передается по всей иерархии, а саморегулирование путем «обратных связей» начинает выполнять роль разрушающего фактора, в итоге приводящего к кризису (катастрофе) ее функционирования при сложившемся уровне организации.

Почки как «орган-мишень» АГ

Так как при АГ имеется нарушение регуляции АД на любом уровне — от коры головного мозга до клеточных мембран, проблему нефрогенной АГ не имеет смысла рассматривать изолированно, вне связи с процессом кровообращения в целом. С другой стороны, развитие АГ связано с функционированием почек независимо от наличия их заболеваний. С третьей — целый ряд заболеваний почек являются прямой и непосредственной причиной наличия АГ.

Состояние сосудов почки объективно отражает состояние периферического русла. Ангиоархитектоника почки организована под обеспечение специфической структурно-функциональной единицы почки — нефрона, часть которого — почечный клубочек, кроме фильтрационной, выполняет и эндокринную функцию, обеспечивая процесс текущей регуляции емкости сосудистого русла. Почка в целом, за счет клубочкового юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) выполняет роль эндокринного органа, отвечающего за синтез ренина, ангиотензина II, простагландинов и их предшественников, других пресорно-депрессорных субстанций [6].

В Национальных рекомендациях по профилактике диагностике и лечению АГ (Национальные рекомендации по профилактике диагностике и лечению АГ (2004 г., второй пересмотр), разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. В основе — Европейские рекомендации по контролю АГ, 2003, первый пересмотр — 1999 г.). Микроальбуминурия указана как признак поражения органов-мишеней, тогда как протеинурия является симптомом поражения почек. Незначительное повышение уровня креатинина — 107-133 ммоль/л (1,2-1,5 мг/дл) — является признаком поражения органа-мишени, тогда как концентрации, превышающие 133 ммоль/л (1,5 мг/дл), свидетельствуют о наличии ассоциированного с АГ сопутствующего состояния — того или иного осложнения АГ.

Особый феномен, до конца не изученный, представляет собой злокачественная АГ ($\geq 220/130$ мм рт. ст.), которая сопровождается прогрессирующим поражением почек, обусловленным злокачественным нефроангионекрозом, ассоциирована с отеком соска зрительного нерва, сопровождается повышением уровня креатинина и мочевины в

плазме крови, нарушениями в системе свертывания [22]. Среди пациентов с различными симптоматическими АГ на долю злокачественных форм приходится приблизительно 10%.

Наиболее частые причины злокачественной АГ — ее симптоматические формы: феохромоцитомы — 40%; вазоренальная АГ — 30%; первичный гиперальдостеронизм — 12%; паренхиматозные заболевания почек — 10%; остальные формы симптоматической АГ — 6%; «озлокачествление» эссенциальной АГ — 2%.

При гидронефрозе и рефлюкс-нефропатии АГ отмечается примерно у 20% больных. Существенную роль в ее развитии играют ишемия почечной ткани и обструкция мочевых путей. Острая обструкция мочевых путей часто сопровождается развитием АГ. Нормализация АД наступает после деблокирования верхних мочевых путей достаточно быстро.

На определенном этапе развития патологического процесса в почках как первичного (гипертоническая болезнь), так и вторичного характера, связанного с процессами сморщивания, склероза, дегенерации первичный фактор может прекратить свое действие, а его последствия на морфологическом, структурно-функциональном уровне полностью будут совпадать с таковыми другой этиологии. Например, эссенциальная АГ, носящая в 20% случаев гиперренинный характер, по ключевым позициям своего патогенеза не отличается от АГ на почве первичного паренхиматозного поражения почек. Для злокачественной АГ, как правило, характерен **артериолонекротический** вариант нефроангиосклероза, для стабильной АГ (рефрактерной, резистентной, АГ 3-й ст.) — **артериолосклеротический**, независимо от первичного заболевания. В случае же «нефритогенного» артериолосклероза в первую очередь повреждается канальцевая система нефрона, мембран, мезангиума, в меньшей степени — почечного клубочка с ЮГА [10]. Отсюда возможная АГ при интерстициальных поражениях почек носит лабильный, ренинзависимый характер.

Не существует теста, абсолютно достоверно доказывающего почечный генез артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите, сопровождающем многие урологические заболевания почек, и это не связано с низкой разрешающей способностью диагностических проб. Во многих клинических ситуациях, особенно на поздних стадиях заболевания, даже исследование биопсийного материала ставит больше вопросов, чем дает ответов. При этом к урологу с подозрением на нефрогенный характер АГ направляются пациенты начиная со стабильной (рефрактерной, резистентной) АГ ($\geq 180/110$ мм рт.ст.). Уролог и нефролог теряют интерес к больному с АГ, если

последняя прямо не связана с заболеванием почек и мочевыводящих путей.

Нефрогенная АГ

В отечественной литературе проблеме нефрогенной АГ посвящены фундаментальные работы урологической школы *Лопаткина Н.А.* Согласно классификации клиники, хорошо себя зарекомендовавшей в многолетней урологической практике, **нефрогенная** АГ условно подразделяется на **паренхиматозную**, встречающуюся значительно чаще, и **вазоренальную** форму, включающую врожденные и приобретенные причины и редко существующую в «чистом» виде. Причиной паренхиматозной формы АГ является хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, нефролитиаз, туберкулез почки, гидронефроз, нефропатия беременных, посттравматическая атрофия почки, губчатая почка, поликистоз почек, опухоли (гипернефрома) или кисты почек, ренинома, мультикистоз почки, лучевой нефрит, узелковый полиартериит. К **врожденным** причинам вазоренального поражения относят фибромускулярную дисплазию почечной артерии (25-30%), гиперплазию меди с вариантами — фиброплазия интимы, меди, адвентиция; аневризму почечной артерии, гипоплазию почечной артерии, аномалии развития аорты и ее ветвей. К **приобретенным** поражениям относят атеросклеротический стеноз почечной артерии (65-70%), функциональный и органический стенозы при нефроптозе; тромбоз (эмболию) почечной артерии, панартериит (синдром Такаюсу), аневризму почечной артерии, наружную компрессию почечной артерии [12, 13, 26]. В целом классификация нацелена на точную топическую нозологическую диагностику и отражает приверженность прогрессистскому подходу: незнание причин развития заболевания еще не говорит об их отсутствии. В данном случае определение «эссенциальная» свидетельствует лишь о незнании причин, фиксирует отсутствие точного диагноза, заставляя ограничиваться посиндромными возможностями. Статистические разночтения по нозологии, иногда значительные, частично имеют и это происхождение. Посиндромный подход имеет и свои преимущества — облегчает диагностику и стандартизует лечебные подходы.

Модели вазоренальной гипертензии. Знание классификации моделей вазоренальной гипертензии Goldblatt, полученных экспериментальным путем и наиболее соответствующих вазоренальным заболеваниям человека, позволяет ориентироваться в принципах подбора основных групп гипотензивных препаратов в каждом отдельном случае [5, 39]. В настоящее время для терапии АГ применяются 7 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, β -адреноблока-

торы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина I, агонисты имидазолиновых рецепторов (действуют на ЦНС), α -адреноблокаторы. Ранее широко используемые препараты центрального типа действия (клофелин, допегит/метилдопа, резерпин) сегодня применяются в качестве **препаратов резерва**).

Клинические варианты однопочечной (I) и двухпочечной (II) модели вазоренальной гипертензии Goldblatt представлены в таблице.

I	II
Стеноз артерии единственной почки	Стеноз почечной артерии и интактная контралатеральная почка
Двухсторонний стеноз почечных артерий	Стеноз бранши почечной артерии единственной почки
Стеноз артерии единственной почки и нефросклероз контралатеральной	Стеноз бранши почечных артерий обеих почек
Стеноз артерии трансплантата и нефросклероз собственных почек	
«Каптоприлустойчивые» к тестовой дозе (25 мг) варианты (положительный натриевый баланс — объемзависимые)	«Каптоприлреагирующие» на тестовую дозу (25 мг) варианты (отрицательный натриевый баланс — ренинзависимые)

Для объемзависимой «конгестивной» АГ (однопочечная модель) характерны низкий уровень ренина, сниженная вазоконстрикция, повышение периферического сопротивления, высокие ОЦК, сердечный выброс и тканевая перфузия, отсутствие постуральной гипотензии. Уровень альдостерона может колебаться от высокого до низкого. Соответственно, этим особенностям «ренинзависимая» АГ (двухпочечная модель) чаще осложняется инсультом, инфарктом, приводит к прогрессированию ХПН, ретинопатии и энцефалопатии. Для «конгестивной» АГ эти осложнения не характерны. По мере развития АГ возможен переход «ренинзависимой» ее формы в «конгестивную» за счет истощения ренинпродуцирующих структур. Преобладание «ренинного» или «объемного» компонентов определяется характером заболевания и подчиненностью патогенеза АГ клиническим вариантам двухпочечной, «ренинзависимой» или однопочечной «конгестивной» гипертензии. Как следует из таблицы модель АГ **Goldblatt** определяется не количеством почек, как казалось бы должно следовать из названия, а характерными особенностями обмена натрия, экскреция которого зависит от наличия или отсутствия «интактных», (в смысле нарушения магистрального кровотока), участков почечной паренхимы. Интактные участки паренхимы подчиняются механизму «диуреза давления» (усиленного выделения солей и воды в ответ на повышение АД), а пораженные, находя-

щиеся «за стенозом» в этом смысле ему не подчиняются.

Следует признать, что эта классификация в клинике распространения не получила, во многом и за счет терминологических неопределенностей. Не всегда просто сразу объяснить, что, например, стеноз бранши артерии единственной почки, это **двухпочечная модель**, хотя почка одна, а двухсторонний стеноз почечных артерий — **однопочечная**, хотя почек две.

Тем не менее, модель объясняет, почему, например, при длительной терапии каптоприлом, другими ингибиторами АПФ, имеющей и диагностическое значение, у больных со стабильной и злокачественной формами АГ наблюдается снижение функции единственной функционирующей почки (трансплантата). Уже само по себе это заставляет подозревать наличие функционально значимого стеноза магистральной почечной артерии, артерии трансплантата и является показанием к прямому сосудистому исследованию [1, 14]. Ангиографическое подтверждение в этом случае с высокой степенью достоверности указывает на функциональную значимость стеноза и благоприятный прогноз достижения гипотензивного эффекта при успешно выполненной реконструктивной операции [2, 16].

АГ до и после пересадки почки. В структуре летальности больных ХПН, находящихся на лечении гемодиализом и после трансплантации почки, сердечно-сосудистые причины занимают ведущее место. Тем не менее, в последние годы в России и в мире возросло число больных, длительно живущих после успешной пересадки почки. Часть из них не имеет ограничений по «качеству жизни», активно работает, даже участвует в международных спортивных соревнованиях высокого уровня.

Учитывая артифициальность, «рукотворность» модели этиопатогенеза АГ после аллотрансплантации почки (АТП), ее специфичность, относительную редкость и ограниченное число публикаций, отметим, что АГ у этих пациентов в наибольшей мере соответствует «**ренин-объемной**» модели как в период нахождения пациента на систематическом гемодиализе, так и в разные периоды после трансплантации почки. По нашим данным, АГ наблюдалась у 92% больных терминальной стадией ХПН до начала лечения гемодиализом, после адаптации к гемодиализу сохранялась у 65% больных и встречалась независимо от причин конечной стадии заболевания почек. Устранение АГ является одним из направлений подготовки больного к пересадке почки. АГ усложняет проведение гемодиализа, снижает эффект трансплантации, затрудняет диагностику ее осложнений, губительно действует на функцию трансплантата. После адаптации к гемодиализу стабильное и

злокачественное течение гипертензии встречается только у больных с хроническим гломерулонефритом (28%), пиелонефритом (25%) и артериолонефросклерозом на почве гипертонической болезни, общим для которых является исход в сморщивание [2, 14]. Успешная трансплантация ликвидирует АГ у четверти больных, но ряд больных ее приобретает. При этом практически любое осложнение трансплантации может сопровождаться АГ. Роль собственных почек, необратимо пораженных патологическим процессом, подтверждается тем, что на 1-2-е сутки после билатеральной нефрэктомии происходит резкое снижение уровня АРП, уменьшение уровня альдостерона и кортизола с возрастанием их абсолютных значений по мере увеличения сроков после операции и стабилизации на уровне ниже дооперационного. Другим подтверждением этому является то, что частота АГ у больных с собственными почками после трансплантации в 2,2 раза выше по сравнению с таковой у больных без собственных почек.

После трансплантации почки **стабильное и злокачественное течение АГ** наблюдается только при острой реакции отторжения (35%), хроническом отторжении (50%), стенозе артерии трансплантата (до 100%) и при влиянии неудаленных собственных почек, пораженных нефросклерозом. Острая реакция отторжения сопровождается АГ у 65% больных, хроническое отторжение — у 67% больных, функционально значимый стеноз артерии трансплантата — у 100%.

Следовательно, наличие стабильного и злокачественного течения АГ после трансплантации должно направлять диагностику на выявление острого и хронического отторжения, стеноза артерии трансплантата или гиперпродукции ренина собственными почками. *В настоящее время для терапии АГ применяются 7 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина I, агонисты имидазолиновых рецепторов (действуют на ЦНС), α-адреноблокаторы. Ранее широко используемые препараты центрального типа действия (клофеллин, допегит/метилдопа, резерпин) сегодня применяются в качестве **препаратов резерва**.

Вторичный гиперальдостеронизм и АГ

В проблеме нефрогенной АГ нельзя обойти роль гиперпродукции альдостерона — гиперальдостеронизма, закономерно возникающего при избыточной секреции ренина по механизму прямой связи. Альдостерон обуславливает задержку ионов натрия, как следствие воды, с вторичным подавлением секреции ренина по механизму обратной

связи на новом уровне ОЦК [6, 32, 33]. В 1960-1970 гг. для устранения вторичного альдостеронизма (ВА), приводящего к гиперплазии надпочечников и сопровождающего злокачественную АГ, иногда применялась адреналэктомия, двусторонняя субтотальная резекция надпочечников, оперативная порталлизация почечной и надпочечниковой крови, аутооттрансплантация части надпочечника в брыжейку. Основанием для этих операций было то, что печень за один пассаж крови инактивирует практически весь альдостерон и 1/3 часть активного ренина. Однако в СССР эти операции распространения не получили из-за сравнительно нестойкого и не всегда прогнозируемого эффекта для столь травматичной операции, высокой летальности и противопоказанности при ожирении, отсутствии достаточных клинко-патологических обоснований.

В 1980-е годы активная разработка лечебно-диагностических аспектов ангиорентгенохирургии позволила сократить показания к высокотравматичным открытым оперативным вмешательствам в направлении дальнейшей гуманизации хирургии, а нам — предложить способ рентгеноэндоваскулярного **лечения** ренинзависимой АГ с вторичным альдостеронизмом у больных без поражения магистральных почечных сосудов — по сути «**гиперренинной**» **формы гипертонической болезни**. Результаты клинических исследований, диссертационных работ и патентных разработок показали возможность порталлизации надпочечниковой крови через их поверхностное сплетение для лечения АГ и ряда других состояний неоперативным путем [15, 19]. Основанием для этого служили работы *Сапина М.Р.*, показавшие тесную анатомическую связь между венозными системами надпочечников и портальной системой печени [23, 24].

Рентгеноваскулярная окклюзия ЦВН требует самого простого ангиографического оснащения, доступна для выполнения любому рентгенохирургу как в рамках диагностической аортоартериографии (несмотря на огромные, по сути цивилизационные достижения в области получения объемного изображения, передачи и обработки информации, компьютерного моделирования, ангиография остается «золотым стандартом» диагностики), так и изолировано.

Рентгеноэндоваскулярная окклюзия ЦВН может быть патогенетически целесообразна у многочисленной и наиболее тяжелой группы больных со стабильной и злокачественной АГ и вторичным альдостеронизмом, по характеру заболевания не имеющих альтернатив лечения, кроме пожизненной массивной гипотензивной терапии, сложно-комбинированной и далеко не всегда эффективной.

Показаниями являются стабильная и злокачественная «гиперренинная» АГ с ВА вследствие хронического гломерулонефрита, «гиперренинной» формы гипертонической болезни, хронического пиелонефрита, аномального кровоснабжения почек, вазоренальных поражений, не подлежащих оперативной и рентгеноэндоваскулярной коррекции по техническим ограничениям или плохому прогнозу гипотензивного эффекта реваскуляризации.

Однако, предложенная методика широкого применения в клинической практике не получила, осталась «орфанной», методикой-сиротой (Orphan — сирота (англ.). Применяется, в основном, в англоязычной литературе — «орфанные» лекарства, болезни, законы и т.д.), редко применяющейся в отдельных клиниках, в основном по желанию информированного пациента.

АГ в России — фактор врача и фактор социума

На популяционном уровне существует много факторов, влияющих на здоровье, и медицинская помощь — только один из них. При низком уровне дохода питание, жилище, одежда, уровень санитарии часто являются более важными.

Наиболее неблагоприятное действие, особенно на смертность мужчин, оказывают материальные трудности, долговые обременения, проблемы с жильем, социальная изолированность и отсутствие поддержки, в целом провоцирующие нежелательное, саморазрушительное поведение [3, 29]. Есть убедительные данные, указывающие на тесную связь этого фактора с ростом социопатий в обществе [41]. Статистико-эпидемиологическим подтверждением этой связи является динамика роста умерших от БСК (+35,6%) в период 1990–1995 гг., совпавшая в России с пиком социально-экономической трансформации [27]. В среднем треть взрослого населения России находится в состоянии высокого уровня психоэмоционального стресса, сопровождающегося повышенной выработкой адреналина, кортизола, снижением уровня серотонина, допамина, кининов и т.д. [4]. Большую роль в его поддержании играет имущественное расслоение общества, что довольно подробно описано в работах по экономике благосостояния.

Смертность от БСК к концу 80-х годов оставалась ведущей причиной смертности у мужчин старше 45 лет и у женщин старше 65 лет у жителей Европы [46]. За прошедший период времени смертность сократилась почти в два раза и у мужчин, и у женщин, от АГ — почти в три раза у мужчин и в четыре раза у женщин. Не рассматривая причин успехов в борьбе с БСК в других странах, в основном лежащих в плоскости экономического роста

и душевного дохода, организации здравоохранения, особенно его первичного звена отметим, что подобный эффект принципиально достижим, является достоверным эмпирическим подтверждением возможности воздействия на модифицируемые факторы АГ на популяционном уровне.

Удельный вес влияния системы охраны здоровья и организационных технологий, их роль в проблеме контроля АД столь высока, что мы позволим себе представить некоторые данные как основу для выводов практического характера.

Опыт многих врачей показывает, что если устраняются проявления метаболического синдрома (Диагноз **метаболического синдрома** выставляется при наличии абдоминального ожирения (окружность талии у европейцев: у мужчин — более 94 см, у женщин — более 80 см) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов: уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или прием соответствующей терапии; артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) или прием гипотензивных препаратов по поводу ранее выявленной гипертензии; уровень глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета (Общий консенсус Международной федерации диабета, 2005 г.), гиподинамии и гипоперфузии тканей, отступающей житейские трудности, то, как правило, решается и проблема АГ. Лекарства от гипертонии, какими бы совершенными, дорогими и эффективными они не были, работают плохо, если есть ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, гиподинамия, гипоперфузия тканей, хронический стресс и депрессия, сексуальные расстройства (Длительное применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при лечении эректильной дисфункции улучшает эндотелиальную функцию клеток через механизм высвобождения окиси азота (NO) [38, 45]).

Врач не может решить проблем, которые касаются условий жизни, межличностных отношений, материального благополучия, социального статуса пациента, которые влияют на течение заболеваний. Как «социальное доверие» к представителю врачебной профессии определяет уровень его «социальной ответственности», так и наоборот.

По данным Стэнфордской программы профилактики ССЗ (Stanford Heart Disease Prevention Program) [8] хорошо проведенная просветительская работа в СМИ влияет на поведение, связанное со здоровьем. Многочисленные обзоры показывают, что обычный человек часто проявляет необоснованный оптимизм по отношению к имеющимся у него шансам сохранить здоровье. «Пугающий призыв», т.е. сообщение, вызывающее у людей страх, который, по-видимому, заставит их измениться, является наиболее распространенной

формой желаемого воздействия. По мнению классика психологической науки *Зимбардо Ф.*, «удовлетворенность пациента создает плодородную почву, в которой семена согласия могут пустить сильные корни» [8, стр. 387], а затраты на удавшиеся кампании по пропаганде здоровья не только окупаются, но и по результативности превосходят зачастую весьма расточительные бюджетные ассигнования на лечение. При наличии денег и ресурсов, необходимых для персонализации просветительских кампаний в сфере охраны здоровья, т.е. для оказания прямого межличностного влияния на пациента и его индивидуального обучения, их эффективность значительно увеличивается.

Еще более важен стиль невербальной коммуникации, передающий теплое отношение, отражающий уверенность в собственной компетентности и вызывающий доверие. В ряде исследований показаны отрицательное влияние доминирования и превосходства врача, роль социальной изоляции и поддержки, другие аспекты психологии социального влияния [36].

«Мотивированный пациент» — это проблема клинициста, результат его работы, «агент» его успешного влияния и пример для окружения. Три четверти времени работы с пациентом должно быть посвящено знакомству с принципами работы сердечно-сосудистой системы с целью формирования задачи и методики последующего осмысленного самоконтроля, включению «инженерной мысли» пациента. Врач должен быть убежден сам и передать уверенность больному, что любая АГ в принципе может быть излечена. Больному необходимо дать не только достоверную информацию о роли АГ в структуре смертности и инвалидности, рассказать об особенностях ее течения, но и мотивировать на соотнесение количественных оценок показателей своей гемодинамики в режиме самоконтроля.

Подчеркивается и формируется установка, что человек, который «творчески» подходит к назначенному и согласованному с ним лечению, обретает надежду на возможность выздоровления. В случае успеха новый образ жизни становится предпочтительным. В частности, многие пациенты добровольно и сознательно практически отказываются от приема алкоголя и курения, уже плохо совместимого с принятыми установками на физическую активность, банные процедуры, рационализацию питания, антистрессовые мероприятия и динамический контроль. Доступность восприятия защищаемого нами механистического, по сути своеобразного «бихевиористского» подхода в рамках «объем-констрикторной» модели, позволяет каждому информированному пациенту, зная риски, которые несет высокое АД для его здоровья и жизни, методом «титрования» разра-

батывать индивидуальную осознанную логику ее профилактики на субъектном, заинтересованном уровне. Преимуществом механистического подхода является его открытость, позволяющая по всем звеньям патогенеза АГ дать оптимальные медицинские рекомендации в условиях высоких психофизических нагрузок, испытываемых человеком (например, в армии и суворовских училищах приняты «нормы» обливания холодной водой и регулярные кроссы после ночного сна и физической подготовке. Система регуляции гемодинамики как базовый механизм адаптации относится к числу древнейших, измеряемых сотнями миллионов лет эволюции животного мира, «включается» с первого раза. Регулярный стресс прессорно-депрессорных систем не повышает их «тренированность», но создает патофизиологическую основу для формирования АГ. Перенос физической подготовки на более позднее время не скажется на боеготовности).

Сегодня сложилось так, что пациенты, в рамках своего понимания основательно затертых понятий «здорового образа жизни», воспринимают «модифицируемые факторы риска» как факультативные, а рекомендации по их устранению как необязательные. Даже сам факт наличия АГ на популяционном массовом уровне значимым «фактором риска» не считается и не воспринимается. Несмотря на действие специальной Федеральной целевой программы по АГ, заинтересованное внимание руководителей страны и отрасли к этой проблеме, общая ситуация по заболеваемости, инвалидности и смертности от ССЗ не улучшается [22]. Минздравовский «системный подход» в первичном звене не работает, даже несмотря на безусловный здравоохранительный приоритет, в новых социально-экономических и демографических условиях не способен справиться с этой задачей. Федеральные клиники, кардиодиспансеры, кардиологические кабинеты в поликлиниках с их системами учета, «школами здоровья», наглядной санитарно-просветительской информацией, в рамках амбулаторно-поликлинических «госучреждений» не в состоянии решить эти вопросы по институциональным ограничениям.

АГ в России традиционно является «епархией» кардиологов и терапевтов. Если медикаментозным путем невозможно добиться надежного контроля АД у больных АГ, надо повышать статус других составляющих лечения. Представляется, что хорошо организованные и научно подготовленные профессиональные сообщества кардиологов, уронефрологов, невропатологов стоят перед необходимостью разработки и массового внедрения модели **типовых стационарных отделений (центров) АГ**, работающих в составе больниц субъектов федерации и федерального подчинения, ряда

ведомственных учреждений, которые сегодня достаточно хорошо оснащены. На наш взгляд, целесообразным вариантом было бы выделение одного из 3-х — 4-х терапевтических отделений больницы под организацию работы отделения артериальной гипертензии.

Отделение АГ интенсивного типа в составе многопрофильной больницы, за счет сокращения коечного фонда до 15-20 коек и высвободившихся площадей подлежит реконструкции, которую желательно сочетать с разукрупнением палат путем их перепланировки во время ремонта. Дополнительно должны быть предусмотрены подразделения, моделирующие поведение больного после выписки по максимально доступному числу модифицируемых факторов риска. (Классические показатели кровообращения в норме и патологии, подробно изученные отечественной школой физиологов и кардиологов, оказались в настоящее время незаслуженно забыты [9, 11, 18]. Надо стремиться к возвращению в практику методов и навыков оценки дополнительных информативных показателей системной гемодинамики.) Собственно это и есть, наряду с точной диагностикой причин АГ и определением лечебной тактики, основная цель госпитализации. Для создания установки на самоконтроль гемодинамики у пациентов с АГ в табельное оснащение отделения необходимо включить хорошо оборудованный кабинет/блок функциональной диагностики, тренажерный зал, кабинет управляемой гипертермии. (Турецкая баня, «японская бочка» не рекомендуются в связи со 100% влажностью и повышенной нагрузкой на сердечно-легочный комплекс. Рекомендуется баня, сауна с индивидуальным режимом подбора числа и продолжительности сеансов, температуры и влажности ($t^{\circ}\text{C}$ 70-85, влажность 45-30 %, три сеанса до 10 мин, в течение нескольких часов, в сочетании с дозированной физической нагрузкой, с контролем основных гемодинамических показателей в любой момент времени). Известно, что при средней динамической физической нагрузке меняется и соотношение органных фракций: мышечная и кожная достигают 80-85% сердечного выброса (абсолютное кровоснабжение возрастает в 18-20 раз), абсолютное кровоснабжение сердца увеличивается в 4-5 раз, кровоснабжение почек уменьшается в 1,5-2 раза [18].

Создание компьютерной программы для электронного тонометра (индивидуального автоматического измерителя артериального давления и частоты пульса) с **запрограммированным** номограммическим определением индивидуальных норм ОЦК, ОПС, СИ, МОУ (модуль объемной упругости), либо других удобных и информативных показателей, рассчитанных на индивидуальный вес, рост, пол, возраст, поверхность тела может быть интересно для производителей и клиницистов. Недостатки определения абсолютных вели-

чин компенсируется возможностью проводить эти исследования в динамике у любого человека с любой частотой, способствуют повышению приверженности к терапии. В идеале — это прибор индивидуального пользования, обучение работы на котором и настройку осуществляет специалист отделения АГ.

Больной АГ нуждается в психологическом сопровождении. В штате отделения должны быть предусмотрены кабинеты психотерапевта и диетолога, а персонал должен обладать повышенной склонностью и способностью к коммуникации. Для персонала следует предусмотреть профилактику синдрома «профессионального выгорания».

В больничной лаборатории, кроме общеклинических анализов следует предусмотреть лабораторную диагностику метаболического синдрома, состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинрезистентности, гиперлипидемии, гипогонадизма. Для снижения ОЦК и вязкости крови ряду больных может быть показано лечебное донорство, что можно организовать в отделении.

Хорошо себя зарекомендовавшие в мировой и российской практике бариатрические эндоскопические операции по бандажированию и шунтированию желудка, применяемые при ожирении 3-й и 4-й степени, желательно ввести в протокол лечения АГ и метаболического синдрома, во всяком случае, начать работу в этом направлении. Как правило, на базах городских больниц есть кабинет или отделение ангиографии, в котором может быть произведена диагностическая аортоартериография, баллонная дилатация стеноза почечной артерии, в идеале с установкой стента, при отсутствии вазоренального поражения при «гиперренинной» АГ с вторичным альдостеронизмом — эндоваскулярная окклюзия ЦВН. Желательно, чтобы эти манипуляции производил дополнительно сертифицированный как рентгенохирург сотрудник отделения. В штате отделения должна быть предусмотрена палата/блок интенсивной терапии.

Принцип формирования таких отделений оставляет простор для развития и не требует очередного «пилотного» проекта. В наших условиях «пилотные» проекты — путь в «долгий ящик». Не следует забывать и то, что система по сути бюджетного сметно-страхового финансирования будет этому противодействовать по структурным основаниям, независимо от личных качеств руководителей и организаторов здравоохранения разных уровней.

В настоящее время больной с гипертоническим кризом госпитализируется в терапевтическое или кардиологическое отделение на 60 коек. Обычно до 15-20 коек могут находиться в коридоре. За 25-30 дней госпитализации больные получают гипо-

тензивные препараты методом «проб и ошибок» внутривенные капельницы с целью улучшения периферического кровообращения, при анемии проводится симптоматическое лечение. При улучшении самочувствия часть больных уже через 1-2 недели начинают посылать «гонцов» в винный магазин. После выписки какое-то время выполняются письменные рекомендации врача только по приему таблеток, все остальные зачастую исходно игнорируются. К участковому врачу этот пациент повторно попадает уже при развитии нового гипертонического криза, если не будет вновь госпитализирован по скорой медицинской помощи. Естественно, такая организация системы здравоохранения и медицинской помощи, если претендовать на улучшение популяционного контроля АГ и увеличение продолжительности жизни, своих задач не выполняет.

Заключение

Неудовлетворительная ситуация с контролем АГ в России — основание для упрека как в сторону врачебного сообщества, так и большинства пациентов, которые характеризуются врачами чаще как «инертные», «безразличные к собственному здоровью».

Не существуя в чистом виде, АГ определяется промежуточными состояниями отношений «объема жидкости» и «емкости русла», что в целом определяет принципы ее терапии. На наш взгляд, данный подход наиболее соответствует задачам клинической практики при ведении всех больных с АГ. Эффективность подхода возрастает по мере роста и степени выраженности АГ. Высокие цифры АД характерны для заболевания почек, но отсутствие выраженной АГ их не исключает.

Механистический (объем-констрикторный) подход позволяет ограничить эмпиричность медикаментозной терапии, определить направление «коридора возможностей» и «пути больного», привлечь пациента к творческому сотрудничеству с позиции осознанного воздействия на разные сегменты простейшей гидродинамической системы. Этот подход успешно используется нами более 20 лет, не давая поводов для разочарований.

Актуальной задачей, требующей первоочередного решения, является создание «института» заинтересованного, мотивированного, профессионально автономного врача общей практики, имеющего четкую статусную и экономическую базу. Под его наблюдением будет находиться больной АГ после периода нахождения в стационаре интенсивного типа.

В большинстве стран Европы задача «персонализации» лежит на частном по происхождению институте врача общей и групповой практики, в основе которого лежит работа «в своих собственных кабинетах» — частичные вещные права, «перекрестные права собственности», фондодержание, социальная аренда и т.д., предполагающая автономию и хозяйственную самостоятельность врачебной практики, при наличии сформированного контингента, застрахованного в системе ОМС. Только в этом случае врач будет более мотивированно, заинтересованно, инновационно нести «диспетчерские», «сетевые», «представительские», доверительные и прочие функции по представлению интересов пациента перед коллегами и страховыми компаниями.

Концепция модернизации здравоохранения ГУ ВШЭ на период 2008-2020 гг. в качестве первоочередного приоритета предполагает реорганизацию амбулаторно-поликлинического звена с повышением статуса участкового врача в системе здравоохранения [17]. Предусматривается перевод большинства поликлиник в «автономные учреждения». На наш взгляд, столь поверхностная реорганизация этих учреждений лишь зафиксировала сложившееся положение вещей, не изменит положения больных и не создаст мотивации для врачей общей практики, которые, по сути, остаются административно, финансово, имущественно в составе тех же поликлиник и с прежними «институтами» отчетности и подчиненности. Этому вопросу посвящены другие наши публикации [48, 49].

В заключение отметим, что жизнесохраняющее поведение — это фон и условие высокой продолжительности жизни, а для следующего поколения — и профилактика АГ как вневозрастная «культура нормотензии», сознательно прививаемая с детства.

Литература

1. Акопян А.С., Мигалина Л.А., Мишиев В.Г. Диагностические возможности каптоприла при артериальной гипертензии в терминальной стадии ХПН и у реципиентов трупной почки // Урология и нефрология 1988. № 1. с.49-55
2. Акопян А.С. Диагностика и выбор метода лечения артериальной гипертензии у больных хронической почечной недостаточностью при лечении систематическим гемодиализом и после аллотрансплантации почки (14.00.40) Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 1988. 28 с.
3. Акопян А.С. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики // Проблемы репродукции. 2008. Т. 14. № 3. с. 6-17
4. Акопян А., Мишиев В., Харченко В., Дудаев В., Иоффина О. Динамика уровней заболеваемости и смертности от болезней, имеющих «социальную окраску» (социопатий) в современной России // Вопросы статистики. 1998. №3. с. 87-92
5. Артериальная гипертензия / Под ред. И.К. Шхвацабая, Дж. Лара. М.: Медицина. 1979. 416 с.

6. Гормоны и почки: Пер. с англ. / Под ред. Б.М.Бреннера, Дж.Г.Стейна. М.: Медицина. 1983. 336 с.
7. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия. М.: Миклош. 2007. 168 с.
8. Зимбардо Ф., Ляйппе М. Социальное влияние. СПб: изд-во «Питер», 2000. 448 с.
9. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. (Справочник) Под ред. Т.С. Виноградовой. М.: Медицина. 1986. 416 с.
10. Киселева А.Ф., Зозуляк В.И. Нефросклероз. К.: Здоров'я. 1984. 152 с.
11. Куришаков Н.А., Прессман Л.П. Кровообращение в норме и патологии. М.: изд-во «Медицина». 1969. 336 с.
12. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б. Диагностика вазоренальной гипертензии и выбор метода ее лечения М.: Методика, 1975. с. 30-45
13. Мазо Е.Б. Диагностика вазоренальной гипертензии, показания к оперативному лечению и его результаты: Автореф. дис. д-ра мед. наук: (14:00:40). М. 1973. 26 с.
14. Мазо Е.Б., Акопян А.С., Анахасян Р.В., Корякин М.В. Новое в патогенезе артериальной гипертензии, диагностике и подходах к лечению // Методические рекомендации. М. 1991. 20 с.
15. Мазо Е.Б., Акопян А.С., Анахасян Р.В., Корякин М.В. Рентгеноэндоваскулярное лечение ренинзависимой артериальной гипертензии с вторичным альдостеронизмом у больных без вазоренального поражения // Урология и нефрология. 1991. № 3. с. 33-41
16. Мазо Е.Б., Акопян А.С. Диагностика и лечение артериальной гипертензии до и после аллотрансплантации почки // Методические рекомендации. М. 1991. 18 с.
17. Модернизация российского здравоохранения: 2008-2020 годы. Концепция Государственного университета — Высшей школы экономики [Текст]: к IX Междунар. науч. конф. «Модернизация экономики и глобализация», Москва, 1-3 апреля 2008 г./ В.И. Шевский, И.М. Шейман, С.В. Шишкин; ГУ ВШЭ. М.: Изд. дом ГУ ВШЭ, 2008. 24 с.
18. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд., стереотипное. М.: Медицина, 2006. 544 с.
19. Патенты: Мазо Е.Б., Корякин М.В., Акопян А.С. Способ хирургического лечения варикоцеле при органной венозной почечной гипертензии // Авторское свидетельство № 1607786. 1990; Корякин М.В., Акопян А.С., Станкевич В.Э. Способ рентгеноэндоваскулярной окклюзии // Патент на изобретение № 2127555. 1999; Корякин М.В., Акопян А.С., Станкевич В.Э. Способ оперативной регуляции повышенной андрогенной функции надпочечников // Патент на изобретение № 2136224. 1999.
20. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новый подход к терапии артериальной гипертензии: нефиксированные комбинации в одном блистере // Медицинский журнал «Фарматека». 2008. № 5. с. 20-27
21. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Проект. 2008.
22. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (гипертензии) // Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.01.2003 г. N 4 Приложение № 2
23. Сапин М.Р. Сосуды надпочечных желез. М. 1974. 207 с.
24. Сапин М.Р., Герасимова Е.Н., Дадияни Э.Н. О путях поступления кортикостероидов из надпочечника в печень // Бюлл. экспер. биол. мед. 1968. Т. 65. №6. с. 22-25
25. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // «Системные гипертензии», приложение Consilium Medicum. Изд-во «Медиа Медика. 2005. № 2. с.3-9.
26. Урология: Учебник. Под ред. Н.А.Лопаткина. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002. 520 с.
27. Харченко В., Акопян А., Мишев В., Иоффина О. Статистическое изучение смертности населения от болезней системы кровообращения в России в целом и в Москве // Вопросы статистики. 1997. № 11. с. 81-86
28. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. с. 45-50
29. Шаповалов В.Ф. Особенности российской сексуальной культуры. Семья и брак в России // Общественные науки и современность. 2007. № 2. с. 163-172
30. Шудутко Б.И. Вторичные нефропатии: Клинико-морфологическое исследование. Л.: Медицина. 1987. 208 с.
31. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. 2-е издание. СПб.: изд. «Элби — СПб». 2004. 128 с.
32. Brenner H.R., Baer L., Sealey J.E., Ledingham J.G.G., Laragh J.H. The influence of potassium administration and potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects // Journal of Clinical Investigation. 1970. p. 2128-2138
33. Brown J.J., Davies D.L., Lever A.F., Robertson J.I.S. Plasma renin concentration in human hypertension. I: Relationship between renin, sodium and potassium // British Medical Journal. 1965. p. 144-148
34. Case D.B., Atlas S.A., Laragh J.H. et al. Use of first-dose response or plasma renin activity to predict the long-term effect of captopril identification of triphasic pattern of blood pressure response // J.Cardiovasc. Pharmacol. 1980. Vol.2. p. 339-346
35. Chillon J.M., Baumbach G.L. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L., Krause D.N., eds. Cerebral Blood Flow and Metabolism. Philadelphia. 2002. p. 395-412
36. Cohen R.E. and Syme S.L. (Eds.) Social support and health. Orlando, FL.: Academic Press. 1985.
37. Dzau V.J., Braunwald E Am Heart J 1991; 121: 1244-63
38. Foresta C., Carretta N., Lana A., Cabrelle A. et al. PDE-5 inhibitor, vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. 2005/ Int J Impot Res 17 (4). p. 377-380.
39. Goldblatt H., Kahn J.R., Hanzal R.F. Studies on Experimental Hypertension. J. Exp. Med., 1939, 69, 649.
40. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. 2005; 365: 217-223
41. Kennet J. Arrow Uncertainty and the welfare Economics of Medical Care // American Economic Review. 1963. Vol. 53. p. 941-973
42. Laragh J.H., Sealey J.E., Bühler F.R. et al. The renin axis and vasoconstriction volume analyse for under standing and treating renovascular and renal hypertension // Am. J. Med. 1975. Vol. 58, № 1. p.4-13
43. Lewington S., Clarke R., Qizibash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. 2002; 360: 1903-13
44. Mildoe S., Rosenthal R., Blane. H.T., Chafetz M.E. and Wolf E. The doctor's voice: Predictor of successful referral of alcoholic patients.// Journal of Abnormal Psychology. 1967. p. 72, 78-84.
45. Rosano GMC, Aversa A., Vitale C., Fabbri A. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. // Eur Urol. 2005. 47. p. 214-222
46. Uemura K., Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950 // World Health Stat Q. 1988. p. 155-178
47. Vertes V., Cangiano J.L., Berman L.B., Gould A. Hypertension in end-stage renal disease // N.Engl.J.Med. 1969. Vol. 280. p. 978-981.
48. Акопян А.С. Организационно-правовые формы медицинских организаций и платные медицинские услуги в государственных учреждениях здравоохранения // Экономика здравоохранения. 2004. №5-6. с.10-19
49. Акопян А.С. Здравоохранение в рыночной России // Общественные науки и современность. 2004. № 6. с. 56-67 и мн. др.

Бобылов Ю.А. «ГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОМБА»
Тайные сценарии наукоёмкого биотерроризма. Изд. 2-е, дополненное. —
М.: Белые Альпы, 2008. с. 384: илл. ISBN 978-5-91464-012-2

Д.Ю. Белоусов

Общество клинических исследователей, г. Москва



Экономическое развитие на планете вплотную подошло к истощению природных ресурсов. Впереди скорые мировые войны за ресурсы развития и, более того, за выживание наиболее сильных государств мира. Однако это лишь часть больших геополитических угроз.

В последние несколько лет возник новый емкий военный термин «генетическая бомба», дающий специфическую характе-

ристику нового поколения биологического оружия. По определению к. м. н., генерал-лейтенанта медицинской службы (в отставке), одного из руководителей ОАО «Биопрепарат», В.И. Евстигнеева: «Генетическое оружие это разновидность биологического оружия, поражающее действие которого основано на использовании свойств генетически модифицированных микроорганизмов или специально сконструированных молекул нуклеиновой кислоты».

В настоящей работе рассматривается крайне пессимистический сценарий разворачивающейся тайной мировой биологической войны, в итоге которой, по мнению автора, население Земли может сократиться к 2025 году до 1,0-1,5 млрд. чел.

Создавшаяся в фундаментальной и прикладной биологической науке ситуация с расшифровкой генома человека и других видов животного и растительного мира в чем-то напоминает эпоху тайного создания атомного оружия в 40-е годы прошлого века. Все это обуславливает новые необычные военные, геополитические и террористические угрозы человечеству, в том числе его белой расе, к которой принадлежит 90% населения России.

Большое место в работе отводится военным и геополитическим вопросам выживания России в современном мире. Многие вопросы требуют лучшего понимания «защитной» роли секретных управленческих технологий в нашем мире и, соответственно, роли внешней научно-технической разведки.

Ю.А. Бобылов, кандидат экономических наук, смотрит на создающуюся в мире ситуацию с учетом опыта длительной работы в секретных оборонных НИИ и КБ бывшего СССР.

Примечательно рассмотрение такой дискуссионной тематики с учётом новых социокультурных и богословских тенденций в развитии нашей цивилизации.

Работа ориентирована на круг «подготовленных» читателей, особенно работающих в сфере НИОКР, а также политиков и специалистов по обеспечению национальной безопасности России и перехода нашей страны на «мобилизационное развитие».

Центр фармакоэкономических исследований



Центр фармакоэкономических исследований занимается научно-исследовательской работой в области экономической оценки программ здравоохранения, в том числе, клинико-экономическим анализом, развитием фармакоэкономики, фармакоэпидемиологии, проводит исследования качества жизни пациентов на основе принципов доказательной медицины. При содействии Центра разработаны учебные руководства и лекционные материалы по фармакоэкономике, а с 2002 г. на базе Российского государственного медицинского университета проводится учебный цикл «Методика планирования и проведения фармакоэкономических исследований», предназначенный для врачей, фармакологов, организаторов здравоохранения, сотрудников фармацевтических фирм.

Все специалисты Центра прошли сертифицированные курсы по клиническим (GCP) и фармакоэкономическим исследованиям, а также биомедицинской статистике (GSP) как зарубежом, так и в России.

Партнёрами Центра являются крупные зарубежные и российские фармацевтические фирмы: Янссен-Силаг Н.В., Санофи-Авентис, Новартис, Пфайзер, Астеллас, Орион Фарма, АстраЗенека, ГлаксоСмитКляйн, Сервье, Шеринг-Плау АГ, Солвей Фарма, Грюненталь, Нижфарм.

Центр сотрудничает с Российским обществом клинических исследователей, Национальным агентством клинической фармакологии и фармации, Национальным обществом по атеротромбозу и многими другими медицинскими общественными организациями.

Центром были проведены ряд фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценка качества жизни больных с: артериальной гипертонией, атеросклерозом, болезням, передающимся половым путём (ВИЧ, хламидиоз, уреаплазмоз), бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, гриппом, ОРВИ, раком молочной железы, раком лёгкого, постинфарктными состояниями, постклимактерическим синдромом, тяжёлыми госпитальными абдоминальными и бронхо-лёгочными инфекциями, инсультами, хроническими болевыми синдромами, сердечной недостаточностью, туберкулёзом, язвенной болезнью желудка и 12-пёрстной кишки, анемией, тромбоэмболией лёгочной артерии и глубоких вен нижних конечностей, шизофренией, болезнью Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсией, гинекологическими заболеваниями, сахарным диабетом, нефропатиями, остеоартрозом, инвазивным микозом и многими другими заболеваниями и синдромами.

За время работы Центра были проанализированы следующие препараты: Липримар, Аккупро, Лаципил, Плавикс, Оликард ретард, Фраксипарин, Диован, Апровель, Атаканд, Симдакс, Лантус, Авандия, Фемара, Иресса, Эпрекс, Залдиар, Дюфастон, Де-Нол, Сульперазон, Таваник, Вильпрафен, Ноксифил, Дорипрекс, Рисполепт Конста, Инвега, Солиан, Депакин Хроно, Трилептал, Экселон, Мирапекс, Серетид, Инфлювак, ИРС 19 и многие другие.

Сотрудники Центра являются экспертами в области:

- Анализа принятия решений и затраты-эффективности
- Оценки исходов
- Оценки предпочтений пациентов
- Медицинской экономики
- Оценки медицинских технологий
- Биостатистики
- Разработки и анализа больших баз данных
- Биомедицинской этики
- Разработки и оценки практических рекомендаций
- Медицинского образования
- Политики здравоохранения

Центр оказывает следующие услуги:

- фармакоэкономические и клинико-экономические исследования (CMA, CEA, CBA, COI, Budget impact, ABC-, VEN-анализ)
- фармакоэпидемиологические исследования
- оценка качества жизни (КЖ)
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги
- разработка Протокола, ИРК, анкет, баз данных
- подготовка статей к публикации
- информационный поиск
- анализ публикаций
- регуляторная поддержка

Контактная информация:

✉ 115088, г. Москва, ул. Угрешская д. 2, стр. 21, офис 9

☎ +7 (495) 665-64-98, clinvest@mail.ru

www.HealthEconomics.ru